

4.2. Empirická liečba febrilnej neutropénie u onkohematologických pacientov - odporúčanie odborníkov s podporou CELL

MUDr. Luboš Drgoňa, CSc. (1), MUDr. Jan Haber, CSc. (2), doc. MUDr. Zdeněk Ráčil (3), Ph.D (3), doc. MUDr. Petr Cetkovský, Ph.D. (4), MUDr. Michal Kouba (4), prof. MUDr. Petr Sedláček, CSc. (5), prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D. (6), doc. MUDr. Edgar Faber, CSc. (7), doc. MUDr. Martin Mistrík, CSc. (8), prof. MUDr. Elena Tóthová, CSc. (9), prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D. (10), Mgr. Iva Kocmanová (11), MUDr. Naďa Mallátová (12), prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc. (3)

- (1) II. onkologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Národný onkologický ústav, Interná klinika, oddelenie klinickej hematológie, Bratislava
- (2) Univerzita Karlova v Praze, 1. lekárska fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice, 1. interní klinika – klinika hematoonkologie
- (3) Interní hematoonkologická klinika, LF MU a FN Brno, Brno
- (4) Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha
- (5) Klinika dětské hematologie a onkologie, UK 2.LF a FN Motol, Praha
- (6) Klinika dětské onkologie, FN Brno
- (7) Hemato-onkologická klinika, FN Olomouc
- (8) Klinika hematologie a transfuziologie, Univerzitná nemocnica Bratislava
- (9) Klinika hematologie a onkohematologie, Univerzitná nemocnica L. Pasteura Košice
- (10) Ústav mikrobiologie, LF UP a FN Olomouc
- (11) Oddělení klinické mikrobiologie, FN Brno
- (12) Laboratoř parazitologie a mykologie, Centrální laboratoře, Nemocnice České Budějovice, a.s.

Definícia

Febrilná neutropénia je klinický syndróm charakterizujúci pacientov s horúčkou a s počtom neutrofilov=granulocytov $< 500/\text{mm}^3$ alebo $< 1000/\text{mm}^3$ s predpokladom poklesu pod $500/\text{mm}^3$. Definície horúčky sú rôzne, štandardne však možno za horúčku považovať výstup telesnej teploty nad $38\text{ }^\circ\text{C}$ trvajúci minimálne 1 hodinu alebo 2 nezávislé výstupy telesnej teploty nad $38\text{ }^\circ\text{C}$ v priebehu 12 hodín alebo jediný výstup horúčky nad $38.5\text{ }^\circ\text{C}$. Ojedinele sa môže infekcia počas neutropénie prezentovať aj bez horúčky.

Etiológia febrilnej neutropénie

Poznanie lokálnej epidemiológie infekcií u neutropenických pacientov je kľúčovým faktorom pre nastavenie iniciálnej liečby. Zásadný význam má úzka spolupráca klinikov a mikrobiológov, ktorej cieľom by malo byť vypracovanie protokolu empirickej antibiotickej liečby. Tento protokol je potrebné pravidelne revidovať podľa vývoja epidemiologickej situácie, prevalencie rezistentných kmeňov a účinnosti liečby.

Iné ako bakteriálne patogény sú len veľmi zriedka príčinou iniciálnej infekčnej epizódy. U polovice epizód febrilnej neutropénie sa nepodarí identifikovať patogéna ani lokalizovať infekciu. Infekcie krvného prúdu sa dokážu u 15-20 % pacientov s vysokým rizikom. V súčasnosti je zastúpenie G+ a G- patogénov ako vyvolávateľov bakteriémií približne vyrovnané (1), závisí však od epidemiológie jednotlivých centier. Gramnegatívne baktérie sú zodpovedné za väčšinu dokumentovaných infekcií okrem bakteriémií a mortalita na infekcie vyvolané gramnegatívnymi patogénmi je u neutropenických hematologických pacientov vysoká (2). Preto v iniciálnej empirickej terapii stále dominujú preparáty so silnou aktivitou proti gramnegatívnym baktériám. U detí je epidemiológia podobná ako u dospelých (3). S nástupom éry rezistencie nemocničných patogénov je potrebné myslieť aj na možnosť infekcií vyvolaných multirezistentnými baktériami.

Stratifikácia pacientov s febrilnou neutropéniou

V onkohematológii prakticky vystačíme s delením na 2 základné skupiny podľa hlavných rizikových faktorov – základného hematologického ochorenia a hĺbky+dĺžky neutropénie (granulocytopenie):

1. pacienti s vysokým rizikom infekčnej morbidita a mortality

- akútne leukémie (indukčná a konsolidačná liečba)
- allogénna transplantácia krvotvorných buniek
- vysokodávkovaná chemoterapia a autológna transplantácia krvotvorných buniek (TKB)
- lymfómy (vrátane chronickej lymfatickej leukémie),

+ neutropénia $< 500/\text{mm}^3$ > 7 dní

2. pacienti s nízkym rizikom

- pacienti nespĺňajúci kritériá pre vysoké riziko

Odporúčame individuálny prístup ku každej febrilnej epizóde konkrétneho neutropenického pacienta so zhodnotením použitej protinádorovej liečby (očakávaná dĺžka a hĺbka neutropénie) a jej špecifickým dopadom na výskyt infekcií (napr.purínové analógy, alemtuzumab), predchádzajúcich infekčných komplikácií, kolonizácie rezistentnými patogénmi, použitej antibakteriálnej profylaxie, stavom základného ochorenia (remisia vs. aktívne ochorenie), komorbidita a sociálnych faktorov (compliance, dostupnosť akútnej zdravotníckej starostlivosti).

Tabuľka 1. Vstupné diagnostické vyšetrenia pacienta s febrilnou neutropéniou

Nevyhnutné/akútne

- *Anamnéza a klinické vyšetrenie (ložisko infekcie, komorbidita, vitálne funkcie)*
- *Hemokultúra z 2 miest (2 x z periférie alebo CVK + periféria)¹*
- *RTG pľúc PA projekcia (vždy u pacientov s vysokým rizikom)*
- *Krvný obraz + leukocyty diferenciálne*
- *Kreatinín, ALT, Bi, Na, K, ALP, moč chemicky²*

Podmienečné/odložené

- *Moč-kultivácia; nos, hrdlo, spútum- kultivácia (len v prípade symptómov alebo lokálnych známkov infekcie)*
- *Tampón z rekta, stolica- kultivácia , stolica- klostrídiový toxín A/B (len v prípade hnačky alebo u vysokorizikových pacientov (hematologické malignity))*
- *Iné ciele odbery materiálu na mikrobiologické vyšetrenie podľa klinických prejavov*
- *HRCT pľúc (v prípade intersticiálneho pľúcneho procesu)*
- *Bronchoskopia a výplach z bronchov, BAL (v prípade pľúcnej infekcie)*
- *Špecifické mikrobiologické vyšetrenia – legionelový antigén, galaktomanán, PCR a iné podľa klinických indikácií*
- *Zápalové markery (C-reaktívny proteín, prokalcitonín)³*

- 1) vstupné a následné odbery krvi na kultiváciu sa prispôsobujú riziku pacienta, prítomnosti cievnych katétrov a zvyklosti pracoviska.
- 2) Rozsah vstupných biochemických vyšetrení závisí od závažnosti klinického stavu, rizika pacienta a indikuje ho ošetrojúci lekár
- 3) U pacientov s vysokým rizikom odobrať ihneď

Iniciálna ATB liečba pacientov s vysokým rizikom

Pacientov s vysokým rizikom hospitalizujeme. Po vstupných diagnostických vyšetreniach (Tabuľka 1) nasadzujeme ATB liečbu. Bezodkladné podanie intravenózneho antibiotika s protipseudomonádovou aktivitou je pilierom iniciálnej liečby rizikových pacientov (4). Výber vhodného antibiotika závisí od rizika pacienta, priebehu infekcie (sepsa, septický šok),

prípadej kolonizácie pacienta rezistentnými baktériami a miestnej epidemiologickej situácie. Odporúčané antibiotiká pre iniciálnu empirickú liečbu prináša Tabuľka 2, výber môže byť širší v prípade priaznivej epidemiologickej situácie (napr. centrá s nízkou prevalenciou pseudomonádových infekcií). V dávkovaní sa prikláňame k maximálnym dávkam. Monoterapia vhodným betalaktámom je rovnako účinná ako podanie kombinovanej ATB liečby (5). Podávanie karbapenémov v prvej línii odporúčame zväžiť len v prípade septického šoku v centrách s nepriaznivou epidemiologickou situáciou (napr. vysoký výskyt infekcií vyvolaných ESBL). Empirické pridanie aminoglykozidu v iniciálnom režime zvyšuje nefrotoxicitu liečby bez zlepšenej účinnosti a bez efektu na infekčnú mortalitu. Podanie aminoglykozidu 1-krát denne je rovnako účinné a menej nefrotoxické ako podanie viackrát denne. Význam empirickej kombinácie betalaktám + aminoglykozid môže byť v prípade predpokladanej/suspektnej rezistentnej gramnegatívnej infekcie a/alebo v prípade neutropenického pacienta v ťažkej sepe alebo v septickom šoku (6). Monoterapia aminoglykozidom nie je vhodná. Kombinácia karbapeném + aminoglykozid je teoreticky možná v centrách s vysokým výskytom multirezistentných pseudomonád. Kombinácie 2 betalaktámových antibiotík v iniciálnej liečbe neodporúčame. Podanie vankomycínu v úvodnej kombinácii sa odporúča len v prípade známej kolonizácie meticilín- rezistentným stafylokokom alebo v prípade hypotenzie a šoku, prípadne ak sú prítomné známky infekcie kože, mäkkých tkanív alebo katérovej infekcie. Niektoré pracoviská podávajú vankomycín v prvej línii pacientom s akútnou leukémiou liečených vysokodávkovaným cytozínarabinozidom a mukozitídou. Európske odporúčania empirické podanie vankomycínu v úvodnej kombinácii nepodporujú (7), čo je aj názor panelu CELL.

Modifikácia iniciálnej liečby

Po nasadení iniciálneho ATB režimu pacienta dôsledne observujeme a reagujeme na podstatné zmeny klinického stavu, najmä na nové známky infekcie a hemodynamickú stabilitu. Perzistencia horúčky v prvých dňoch neutropénie bez významných klinických zmien neznamená automaticky zlyhanie antibiotickej terapie. Výskyt superinfekcií v tomto období je nízky (8). Asi polovica neutropenických pacientov sa zbaví horúčky po 3-5 dňoch. Empirické pridanie vankomycínu sa neodporúča, opodstatnenie má v prípade dokumentovanej rezistentnej grampozitívnej infekcie a perzistencii febrilit (9). Empirické pridanie aminoglykozidu k úvodnému ATB režimu z dôvodov pretrávania horúčky nemá opodstatnenie (6). Ak bol v úvodnej ATB liečbe použitý aminoglykozid a nebola potvrdená rezistentná gramnegatívna infekcia, v prípade dobrého klinického stavu je možné

aminoglykozid vysadiť. Ak je pacient s pretrvávajúcou horúčkou hemodynamicky nestabilný, je vhodné uvažovať o rozšírení ATB liečby s pokrytím multirezistentných baktérií, anaeróbov a patogénnych húb.

Pridanie antimykotika po 3-7 dňoch perzistujúcej horúčky u rizikového pacienta s neutropéniou je štandardným postupom. Stratégiu empirickej a pre-emptívnej antimykotickej liečby sa venujú aktuálne publikácie (10).

Zmena, modifikácia iniciálnej ATB liečby sa opiera o klinický stav pacienta, dostupné mikrobiologické výsledky zo vstupných a prípadne následných vyšetrení, dôležitá je aj dynamika počtu granulocytov. Príčinou perzistentnej horúčky počas neutropénie môžu byť aj neinfekčné príčiny.

Dĺžka antibiotickej liečby febrilnej neutropénie

Závisí od odpovede na použitý ATB režim, od počtu neutrofilov/granulocytov, či ide o dokumentovanú infekciu alebo o neutropenickú horúčku bez záchytu patogéna alebo lokalizácie infekcie. V prípade epizódy bez dokumentácie infekcie a náraste neutrofilov/granulocytov nad $500 /\text{mm}^3$ je možné, v prípade priaznivého klinického stavu pacienta, ATB liečbu ukončiť. V prípade nižšieho počtu neutrofilov/granulocytov ($<500 /\text{mm}^3$) odporúčame pokračovať v liečbe do vzostupu na bezpečnú hladinu ($>500/\text{mm}^3$) alebo zmeniť intravenóznou formu na perorálnu. Cielená ATB liečba (dokumentované miesto infekcie, dokumentovaný patogén) sa riadi štandardnými odporúčaniami a počtom neutrofilov, neúmerne dlhé podávanie ATB môže zhoršovať problém selekčného tlaku a rezistencie u konkrétnych pacientov a na oddelení.

Cielená liečba

S empirickou liečbou úzko súvisí aj cielená liečba, t.j. antiinfekčná liečba na základe klinicky dokumentovanej, mikrobiologicky potvrdennej infekcie. V tejto indikácii je potrebné preferovať lieky nepoužívané v iniciálnej-empirickej liečbe. Výber vhodného ATB závisí od patogéna a jeho citlivosti na ATB. Odporúčame v tomto prípade intenzívnu spoluprácu s mikrobiológom.

Iniciálna liečba FN pacientov s nízkym rizikom infekčných komplikácií

Ak pacient nespĺňa základné kritéria pre zaradenie do skupiny vysokorizikových pacientov, môžeme použiť intravenóznou alebo perorálnu terapiu. Do tejto skupiny patria napríklad pacienti s lymfómami po chemoterapii s predpokladaným trvaním neutropénie < 7 dní.

Základná diagnostika nie je odlišná od skupiny s vysokým rizikom. Viacero prediktívnych modelov dokáže analýzou jednoducho dostupných faktorov pomôcť v zaradení pacienta do skupiny s nízkym rizikom (11, 12), vhodným príkladom je MASCC skóre (Tabuľka 4). Riziko zlyhania ATB liečby a mortalita sú nižšie ako v predošlej skupine s vysokým rizikom, napriek tomu je základnou podmienkou úspechu spolupráca, dôsledná observácia a kontakt s pacientom počas podávania ATB liečby. Pri zhoršení klinického stavu je potrebná hospitalizácia a zmena liečby. V prípade potreby (dehydratácia, poruchy zažívacieho traktu) je možné začať intravenóznym podávaním, v prípade zlepšovania klinického stavu odporúčame prechod na perorálnu formu. Podávanie ATB liečby pacientom v tejto skupine je obvykle kratšie a závisí od klinického stavu pacienta a trvania neutropénie (Tabuľka 3).

Tabuľka 2. Antibiotiká vhodné na iniciálnu empirickú terapiu febrilnej neutropénie pacientov s vysokým rizikom

Cefepime

Piperacilín/tazobaktám

Ceftazidim

Cefoperazon/sulbaktám

Meropeném¹

Imipeném/cilastatín¹

*Aminoglykozidy (amikacín, netilmicín, gentamicín, tobramycín) **

**len v rámci kombinácie s betalaktámovým antibiotikom, výber konkrétneho prípravku v závislosti od centra;¹len v špecifických situáciách (viď text)*

Tabuľka 3. Antibiotiká vhodné na iniciálnu empirickú terapiu febrilnej neutropénie pacientov s nízkym rizikom

Amoxicilín/klavulanát¹

p.o.; i.v.

<i>Ampicilín/sulbaktám</i> ¹	<i>p.o.; i.v.</i>
<i>Ciprofloxacín</i> ^{1,3}	<i>p.o.; i.v.</i>
<i>Levofloxacín</i> ^{2,3}	<i>p.o.; i.v.</i>
<i>Moxifloxacín</i> ^{2,3}	<i>p.o.; i.v.</i>
<i>Klindamycín</i> ^{1,3}	<i>p.o.; i.v.</i>
<i>Ceftriaxon</i> ¹	<i>i.v.</i>
<i>Cefotaxim</i> ¹	<i>i.v.</i>

¹ v kombinácii (betalaktám + ciprofloxacín); ² v monoterapii; ³ v prípade alergie na betalaktámy

Tabuľka 4. MASCC skórovací rizikový index (podľa 12)

Sledované parametre	body
Rozsah symptómov: žiadne alebo mierne príznaky*	5
Stredne ťažké prejavy/ príznaky	3
Neprítomná hypotenzia	5
Žiadna chronická obštrukčná choroba pľúc	4
Solídny nádor/ žiadna predchádzajúca mykotická infekcia	4
Žiadna dehydratácia	3
Ambulantný pacient	3
Vek < 60 rokov	2
Celkový súčet bodov (maximum)	26

Maximálny súčet = 26 , skóre > 20 = pacient má nízke riziko infekčných komplikácií

* t.j. neprítomnosť :

- hypotenzie < 90 mmHg TKs alebo potreby vazopresorov
- respiračného zlyhávania
- nutnosti hospitalizácie na jednotke intenzívnej starostlivosti
- aktívneho krvácania vyžadujúceho liečbu, diseminovaná vaskulárna koagulopatia
- poruchy vedomia alebo mentálneho stavu
- srdcového zlyhávania aktuálne vyžadujúceho liečbu
- arytmie / EKG zmien vyžadujúcich liečbu
- zlyhávania obličiek vyžadujúceho intervenciu (hydratácia, dialýza, diuretiká...)
- iných závažných komplikácií alebo stavov brániacim p.o. liečbe

Literatúra:

1. *Klastersky J, Paesmens M, Ameye L, et al. Bacteremia in febrile neutropenic cancer patients. Int J Antimicrob Agents 2007; 30:51-9*
2. *Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: Epidemiology, microbiology and risk stratification. Clin Infect Dis 2005; 40:S240-5*
3. *Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, et al. A prospective study on the epidemiology of the febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis 2007; 45:1296-1304*
4. *Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer:2010 update by the Infectious diseases society of America. Clin Infect Dis 2011;52:56-90*
5. *Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam monotherapy versus beta-lactam aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia:systematic review and meta-analysis. BMJ 2003;326:1111-1119*
6. *Drgona L, Paul M, Bucaneve G, Calandra T, Menichetti F: The need for aminoglycosides in combination with betalactams for high-risk, febrile neutropaenic patients with leukaemia. Eur J Cancer Supplements 2007; 5, 13-22*
7. *Cometta A, Marchetti O, Calandra T. Empirical use of anti-Gram-positive antibiotics in febrile neutropaenic cancer patients with acute leukaemia. Eur J Cancer Supplements 2007; 5: 23-31*
8. *Akova M, Paesmans M, Calandra T, et al. A EORTC- International Antimicrobial Therapy Group study of secondary infections in febrile, neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2005; 40:239-45*
9. *Cometta A, Kern WV, de Bock R, et al.: Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic vancer receiving piperacillin/tazobactam monotherapy. Clin Infect Dis 2003; 37:382-389*
10. *Ráčil Z, Haber J, Drgoňa L., et al. Empirická antimykotická léčba febrilní neutropenie u nemocných s hematologickou malignitou – doporučení odborníku – s podporou CELL, ČHS ČLS JEP, ČOS ČLS JEP, SCHS SLS. Postgraduální medicína 2010,12 suppl.5:23-25*
11. *Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, et al. Risk assessment in cancer patient with fever and neutropenia: a prospective, two center validation of a prediction rule. J Clin Oncol 1992;10:316-22*

12. *Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, 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*