

Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America

Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et al., *Clin Infect Dis* 52, 2011, 427-431

Úvod: Teplota počas chemoterapiou navodenej neutropénie môže byť jediným príznakom závažnej infekcie. Tento dokument ponúka aktualizované návody na vedenie antimikrobiálnej terapie u pacientov s rakovinou a chemoterapiou navodenou febrilnou neutropéniou.

Metodika: Esenciálne pre liečebný algoritmus je kategorizácia pacientov na vysokorizikových (high risk) a nízkorizikových (low risk) pre infekciu podľa: príznakov infekcie, typu onkologického ochorenia, typu chemoterapie a komorbidít.

Zásadné výsledky: Všetci pacienti s horúčkou a neutropéniou majú byť okamžite liečení širokospektrými antibiotikami (ATB) proti gram-negatívnym (G-) aj gram-pozitívnym (G+) patogénom.

I. Určovanie rizík a rozlíšenie high-risk a low-risk pacientov.

1. **High-risk pacienti** sú pacienti s proťahovanou (> 7 dní) a hlbokou ($< 0,1 \times 10^9/l$) neutropéniou a/alebo závažnými komorbiditami vrátane hypotenzie, pneumónie, novo vzniknutej bolesti brucha alebo neurologickými zmenami. Títo pacienti by mali byť iniciálne prijatí do nemocnice k empirickej terapii (**A II**).
2. **Low-risk pacienti** sú pacienti s očakávanou neutropéniou pod 7 dní a žiadnymi alebo nezávažnými komorbiditami. Títo pacienti môžu byť liečení perorálnou empirickou terapiou (**A II**).

II. Vstupné vyšetrenia a kultivačné odbery.

3. Laboratórne odbery: krvný obraz vrátane diferenciálneho rozpočtu leukocytov, kreatinín, urea, elektrolyty, hepatické transaminázy a celkový bilirubín (**A III**).
4. Je odporúčané odobrať 2 skupiny hemokultúr – jednu z každého lúmenu centrálného venózneho katétru (CVK), ak je prítomný, a jednu z periférnej vény, alebo z dvoch rôznych periférnych žíl, ak nie je prítomný CVK (**A III**).

III. Empirická antibiotická terapia u febrilných pacientov s neutropéniou.

5. **High-risk pacienti** vyžadujú hospitalizáciu a i. v. podanie ATB. Doporučená je monoterapia antipseudomonádovým β laktámom ako je cefepim, karbapenémom (meropenem, imipenem-cilastatin) alebo piperacilínom-tazobactamom (**A I**). Iné ATB (aminoglykozidy, fluorochinolóny, vankomycín) môžu byť pridané k iniciálnej terapii, ak sa vyskytujú komplikácie (napr. hypotenzia, pneumónia), alebo ak je podozrenie na rezistenciu alebo je rezistencia už preukázaná (**B III**).
6. **Vankomycín** nie je doporučený ako štandardná súčasť iniciálnej ATB terapie febrilnej neutropénie (**A I**). Jeho podanie by sa však malo zvažovať pri špecifických klinických indikáciách (susp. katérová infekcia, infekcia kože alebo mäkkých tkanív, pneumónia, hemodynamická nestabilita).
7. Modifikácia iniciálnej empirickej liečby musí byť zvážená u pacientov s rizikom infekcie nasledujúcimi rezistentnými organizmami:
 - i. **MRSA**: skoré pridanie vankomycínu, linezolidu alebo daptomycínu (**B III**)
 - ii. **VRE**: skoré pridanie linezolidu alebo daptomycínu (**B III**)
 - iii. **ESBL**: skoré použitie karbapenémov (**B III**)

iv. **KPCs** (karbapenemáza produkujúce organizmy, vrátane *Klebsiella pneumoniae* karbapenemázy): skoré použitie polymyxínu-kolistínu alebo tigecyklínu.

8. **Pacienti s alergiou na penicilíny** majú byť liečení kombináciou ciprofloxacín + clindamycín, alebo aztreonam + vankomycín (**A II**).

9. Afebrilní pacienti, ktorý majú nové symptómy naznačujúce infekciu, majú byť hodnotení a liečení ako high-risk pacienti.

10. **Low-risk pacienti** by mali dostávať iniciálnu ATB terapiu p. o. alebo i. v. podľa špacifických klinických kritérií (**A I**):

i. Doporučená perorálna liečba je ciprofloxacín + amoxicilín klavulanát (**A I**).

ii. Pacienti užívajúci profylaxiu ciprofloxacínom by nemali dostať empirickú terapiu flourochinolónmi (**A III**).

iii. Prijatie do nemocnice sa vyžaduje pri perzistentnej horúčke alebo pri horšení infekcie (**A III**).

IV. Modifikácia iniciálnej ATB terapie behom febrilnej neutropénie.

11. Modifikácia iniciálnej ATB terapie by mala byť vedená na základe klinických a mikrobiologických údajov (**A II**).

12. Perzistentná teplota u inak stabilných pacientov málokedy vyžaduje empirickú zmenu iniciálnej ATB terapie. Ak je infekcia identifikovaná, ATB majú byť primerane upravené (**A I**).

13. Liečba klinicky alebo mikrobiologicky dokumentovanej infekcie by mala byť prispôbená miestu postihnutia a citlivosti izolovaného mikroorganizmu (**A I**).

14. Ak vankomycín, alebo iné ATB pokrývajúce G+ mikroorganizmy, bol podaný iniciálne, má byť vysadený po 2 dňoch, ak sa nepreukáže G+ infekcia (**A II**).

15. Antimikrobiálny režim pacientov s febrilnou neutropéniou, ktorí sú nestabilní aj po iniciálnych dávkach štandardných ATB, má byť rozšírený tak, aby pokrýval G+, G- a anaeróbne baktérie a huby (**A III**).

16. Zmena i. v. na p. o. liečbu sa môže urobiť, ak sú pacienti klinicky stabilní a nemajú porušenú absorpciu z gastrointestinálneho traktu (**A I**).

V. Dĺžka empirickej antibiotickej terapie.

17. U pacientov s klinicky alebo mikrobiologicky dokumentovanou infekciou by mala adekvátna ATB terapia pokračovať najmenej po dobu neutropénie (do ANC > 0,5 x10⁹/l) alebo dlhšie, ak je potrebné (**B III**).

18. U pacientov s nevysvetliteľnou horúčkou je doporučené pokračovať v iniciálnej ATB terapii do obnovy drene (ANC > 0,5 x10⁹/l) (**B II**).

19. Ak symptómy dokumentovanej infekcie odzneli a dobehla primeraná ATB terapia a pacient zostáva neutropenický, do obnovy drene by mal dostať profylaxiu fluorochinolónmi (**C III**).

VI. Antibiotická profylaxia.

20. Profylaxia fluorochinolónmi by sa mala zväžiť u high-risk pacientov s predpokladanou hlbokou a prolongovanou neutropéniou (**B I**).

21. Pridanie preparátu proti G+ infekcii k profylaxii fluorochinolónom nie je doporučené (**A I**).

22. Antibakteriálna profylaxia nie je rutinne doporučená u low-risk pacientov (**A III**).

VII. Rola empirickej a pre-emptívnej antimykotickej terapie.

23. **Empirická antimykotická terapia** u high-risk pacientov má byť zahájená po 4-7 dňoch ATB a očakávanej dĺžke neutropénie > 7 dní (**A I**).

24. **Pre-emptívna antimykotická terapia** môže byť opcia u high-risk pacientov. Od antimykotickej liečby môže byť upustené, ak je pacient febrilný po 4-7 dňoch širokospektrých ATB, je klinicky stabilný, nemá klinické alebo radiologické známky pľúcnej mykotickej infekcie (na CT hrudníka) a má negatívne sérologické metódy dokazujúce prítomnosť húb (**B II**).

25. U **low-risk pacientov** rutinné použitie empirickej antimykotickej terapie nie je doporučené (**A III**).

VIII. Antimykotická profylaxia.

26. **Profylaxia proti kandidovým infekciám** je doporučená u vysokorizikových skupín pacientov ako sú allo HSCT príjemci a pacienti s AML (indukcia/reindukcia) (**A I**). Flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, mikafungín a caspofungín sú akceptovateľné alternatívy.

27. **Profylaxia proti aspergilovým infekciám** by mala byť u pacientov nad 13 rokov podstupujúcich intenzívnu chemoterapiu pre AML alebo MDS (**B I**).

28. Profylaxia pred engraftmentom u auto alebo allo HSCT je doporučená u pacientov s predchádzajúcou invazívnou aspergilózou (**A III**), s predchádzajúcou protrahovanou neutropéniou aspoň 2 týždne (**C III**).

29. Antimykotická profylaxia nie je doporučená, ak dĺžka neutropénie je pod 7 dní (**A III**).

IX. Antivirotická profylaxia.

30. Herpes simplex vírus (HSV) séropozitívni pacienti podstupujúci allo HSCT alebo indukčnú liečbu by mali dostať antivirotickú profylaxiu aciclovirom (**A I**).

31. Antivirotická liečba HSV alebo varicella zoster vírusovej (VZV) infekcie je indikovaná len vtedy, ak sú klinické alebo laboratórne dôkazy aktívnej vírusovej infekcie (**C III**).

32. Testovanie respiračných vírusov a RTG pľúc je indikované iba u pacientov s príznakmi infekcie horných ciest dýchacích a/alebo kašľom (**B III**).

33. Ročná vakcinácia proti chrípke inaktívanou vakcínou je indikovaná u všetkých pacientov liečiacich sa s rakovinou (**A II**). Optimálna doba pre aplikáciu je > 7 dní po poslednej chemoterapii a > 2 týždne pred začiatkom ďalšej (**B III**).

34. Chrápka sa má liečiť neuraminidázovým inhibítorom (**A II**). Pri kontakte s chrípkou alebo prejavení sa chrípkových príznakov u neutropenických pacientov by títo mali dostať empirickú liečbu (**C III**).

X. Rola hematopoetických rastových faktorov pri liečbe febrilnej neutropénie.

35. Profylaktické použitie CSF sa môže zväziť u pacientov s rizikom febrilnej neutropénie $\geq 20\%$ (**A II**).

36. Použitie CSF nie je všeobecne odporúčané pri liečbe febrilnej neutropénie (**B II**).

XI. Diagnostika a liečba katérových infekcií u neutropenických pacientov.

37. Rozdielny čas (> 120 min) do pozitivity hemokultúr odobraných naraz z CVK a periférnej žily podnecuje diagnózu katérovej infekcie (**A II**).

38. Odstránenie CVK spolu s ATB terapiou > 14 dní je doporučené u infekcií *S. aureus*, *Ps. aeruginosa*, mykotických a mykobakteriálnych infekcií (**A II**). Odstránenie CVK je tiež odporúčané pri infekcii tunela, miesta implantácie portu, septickej trombóze, endokarditíde, sepe s hemodynamickou nestabilitou, infekciou krvného riečiska, ktorá pretrváva ≥ 72 hod napriek adekvátnej ATB terapii (**A II**).

39. Prolongovaná ATB terapia (4-6 týždňov) je odporúčaná pri komplikáciách katérovej infekcie definovaných ako hlboká infekcia mäkkých tkanív, endokarditída, septická trombóza

(**A II**) alebo pri perzistentnej bakteriémii alebo fungémii > 72 hod po odstránení CVK a adekvátnej ATB terapii (**A II** pre *S. aureus*, **C III** pre ostatné patogény).

40. Pri zavádzaní CVK je nutná dôsledná hygiena rúk, bariérový prístup a dezinfekcia kože chlórhexidínom (**A I**).

XII. Environmentálne zabezpečenie pri ošetrovaní pacientov s febrilnou neutropéniou.

41. Hygiena rúk je najefektívnejšia prevencia prenosu infekcií v nemocnici (**A II**).

42. Používať štandardné bariérové prístupy (**A III**).

43. Pacienti po alogénnej transplantácii by mali byť umiestnený v samostatnej miestnosti (**B III**) s HEPA filtráciou (**A III**).

44. Na izbách s neutropenickými pacientmi sú zakázané rastliny a čerstvé alebo suché kvety (**B III**).

Záver: Dokument zhŕňa problematiku antimikrobiálnej profylaxie a liečby neutropenických pacientov a uľahčuje orientáciu v danej problematike.

Spracovala: MUDr. Martina Tošková, Interní hematoonkologická klinika FN Brno