

Febrilná neutropénia – pohľad na antibiotický stewardship v onkohematológii

Doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc., MUDr. Andrej Vranovský, PhD., MUDr. Eva Mikušková, PhD., MUDr. Iveta Oravcová, PhD., MUDr. Ludmila Demitrovičová, PhD., MUDr. Miriam Ladická

Klinika onkohematológie LF Univerzity Komenského a Národného onkologického ústavu, Bratislava

Febrilná neutropénia (FN) je najčastejšia infekčná komplikácia pacientov s hematologickou malignitou. V čase meniacej sa epidemiologickej situácie a pri raste infekcií vyvolaných rezistentnými patogénmi sa síce základné pravidlá diagnostiky a liečby FN nemenia, ale väčší dôraz sa kladie na kroky spojené s racionálnou antibiotickou (ATB) liečbou. Antibiotický stewardship je súbor postupov zameraných na správnu antiinfekčnú liečbu. Hlavnými cieľmi je adekvátna účinná liečba reflektujúca lokálnu epidemiologickú situáciu. Prostriedkami stewardshipu je stratifikácia pacientov podľa rizika; stratégia iniciálnej ATB liečby využívajúca eskalačný alebo de-eskalačný prístup; použitie monoterapie alebo kombinovanej liečby; dĺžka podávania antiinfekčnej terapie a stratégia liečby sekundárnych infekcií. ATB stewardship, jeho formálna či neformálna aplikácia v dennej praxi zvyšuje kvalitu celej starostlivosti o onkohematologického pacienta.

Kľúčové slová: febrilná neutropénia, antibiotický stewardship, de-eskalácia

Febrile neutropenia – view on antimicrobial stewardship in oncohaematology

Febrile neutropenia is the most common infectious complication in patients with haematological malignancy. Changes in epidemiology and increasing infections caused by resistant pathogens have not affect significantly the basic principles of diagnostic and therapeutic approach but emphasize the rational antibiotic treatment. Antimicrobial stewardship is a set of procedures focused on optimal antimicrobial therapy. The main objectives of stewardship are adequate, effective treatment reflecting the local epidemiology. Stratification of the patients according to their risk, strategy of initial empirical antimicrobial treatment using escalation or de-escalation, use of monotherapy or combination treatment, duration of therapy and strategy for treatment of secondary infections are the main tools of this stewardship. Formal or informal application of antimicrobial stewardship in daily practice increases quality of care in patients with hematological malignancy.

Key words: febrile neutropenia, antimicrobial stewardship, de-escalation

Onkológia (Bratisl.), 2020;15(5):348-350

Úvod

Napriek pokrokom v protinádorovej liečbe hematologických malignít vrátane nechemoterapeutických postupov sú infekcie čoraz častejšími komplikáciami spojenými so zvýšenou morbiditou aj mortalitou. Febrilná neutropénia (FN) je najčastejším syndrómom v skupine rizikových onkohematologických pacientov, kde sa riziko infekcie odvíja od typu a sily protinádorovej terapie, hĺbky a dĺžky neutropénie, prítomnosti mukozitídy, cievnych vstupov a závažných sprievodných ochorení pacienta. Nárast dostupných biologických cieľených liekov prináša z pohľadu infekcií niektoré nové riziká, napríklad zhoršenie niektorých prvkov imunity a špecifické riziká v zmysle výskytu menej častých infekcií. Nezabúdajme, že chemoterapia je stále jedným zo základných pilierov protinádorovej liečby v onkohematológii a riešenie jej komplikácií je podstatnou súčasťou komplexnej starostlivosti. Postupy, ktoré vedú k efektívnej a racionálnej antibiotickej liečbe, sú v každom prípade vítané.

V iniciálnej liečbe FN sa volí ATB podľa lokálnej situácie a rizika pacienta. V centrách s vyššou mierou rezistencie sa odporúča realizovať tzv. de-eskalačný prístup – iniciálne podanie širokospektrálnych i. v. ATB, často v kombinácii a prehodnotenie liečby po 48 – 72 hodinách s možnosťou de-eskalácie (napr. vysadenie druhého ATB v prípade kombinácie, výmena ATB podľa výsledkov mikrobiologického vyšetrenia). Diskutovanou témou je včasné vysadenie ATB liečby pri nekomplikovanom priebehu aj pri trvaní neutropénie. Použitie kombinovanej iniciálnej ATB liečby FN je v období rastúcej rezistencie vhodnou možnosťou – najmä pre pacientov a centrá s vyšším výskytom bakteriímií vyvolaných gram-negatívnymi baktériami. Predikcia pacientov s vysokým rizikom komplikovaného priebehu FN pomáha v strategických aj individuálnych rozhodnutiach a môže znižovať mortalitu na FN, naznačujú to výsledky aktuálnych štúdií (1). Navyše sme svedkami nárastu rezistencie nemocničných mikróbov a väč-

šina porovnávacích štúdií dokumentovala nárast mortality pacientov s infekciou krvného prúdu, ak bola spôsobená multirezistentným patogénom (2).

Uvedený prehľad sa týka najmä hospitalizovaných, rizikových hematologických pacientov s FN.

Epidemiológia febrilnej neutropénie

Incidencia FN je vysoká, minimálne jednu febrilnú neutropéniu zažije 80 % pacientov s hematologickou malignitou, pričom infekcia krvného prúdu sa deteguje u 10 – 21 % neutropenických pacientov a u 13 – 60 % pacientov s neutropéniou po transplantácii krvotvorných buniek (TKB) (3). Ťažká sepsa a septický šok sa v priebehu FN odhadujú na 5 – 30 % (4). Posledné obdobie je spojené s nárastom rezistencie bakteriálnych kmeňov, často definovaných ako multirezistentné (t. j. definované podľa ECDC ako patogén, ktorý má získanú rezistenciu najmenej na jedno ATB v troch alebo viacerých skupinách liekov relevantných

pre uvedený bakteriálny kmeň) (5). Podobný trend sa nevyhýba ani pacientom s FN. Najpresnejšie údaje o podiele rezistentných patogénov v epidemiológii prinášajú jasne dokumentované infekcie krvného prúdu. Trendy v epidemiológii FN by sa dali zjednodušené zhrnúť ako nárast podielu gram-negatívnych patogénov, čo dokumentujú aj multinárodné prehľady, kde je pomer G+ a G- patogénov v etiológii infekcií krvného prúdu 50 : 50. Zjavný je aj nárast infekcií vyvolaných rezistentnými patogénmi vrátane kmeňov produkujúcich širokospektrálne betalaktamázy a gram-negatívnych kmeňov s rezistenciou proti karbapenémom (6). Vzostup gram-negatívnych infekcií krvného prúdu pozorujeme aj v skupine pacientov po autológnej aj alogénnej TKB, najmä *E.coli* a *K.pneumoniae* (7).

Podľa prehľadu pracovnej skupiny oportúnnych infekcií CELL sa výskyt multirezistentných patogénov v hemokultúrach pacientov s FN v českých a slovenských hematologických centrách pohybuje medzi 15 – 60 % (Kabut T., 13. workshop CELL, 6.9. 2019, Hradec Králové)

Pri interpretácii epidemiologických štúdií je dôležitá vedomosť o lokalite štúdie, type pacientov a rizikových faktoroch, kľúčové je poznanie vlastnej epidemiológie v komunite, v nemocnici a na konkrétnom oddelení.

Poznanie lokálnej epidemiológie určuje prvotné kroky pri určení antiinfekčnej stratégie. Spolupráca s klinickým mikrobiológom je vítaná a nevyhnutná.

Stratégia iniciálnej ATB terapie

Určenie úvodnej antibiotickej liečby by sa malo opierať o znalosť lokálnej epidemiologickej situácie (prehľady najčastejších mikrobiálnych patogénov, ich citlivosť na používané antibiotiká); o poznanie infekčnej a epidemiologickej anamnézy konkrétneho pacienta (predchádzajúce epizódy infekcií, patogény a použité antiinfektíva, použitie antibiotickej profylaxie, dôležité aj pri prekladoch pacientov medzi zdravotníckymi zariadeniami); o určenie rizika pacienta počas febrilnej neutropénie (očakávaná dĺžka neutropénie, závažné komorbidity, vek, mukozitída a podobne); o iniciálny klinický prejav infekcie (prejavy sepsy/septického šoku, pneumónia/infekcia cievneho vstupu/infekcia kože alebo mäkkých tkanív/močová infekcia a podobne).

Poznámky k podávaniu ATB pri febrilnej neutropénii

- zvažujte prienik indikovaného ATB do tkanív podľa predpokladaného alebo dokázaného miesta infekcie,
- pozor na nedostatočné anaeróbne krytie niektorých ATB (napr. ceftazidim, cefepim, aztreonam), odporúčame kombinovať s metronidazolom alebo indikovať adekvátne ATB v prípade klinického podozrenia (intraabdominálne infekcie, pneumónia a pod.),
- zvažujte použitie vysokých dávok ATB a predĺženie času infúzie betalaktámových ATB (napr. piperacilín/tazobaktám v 2- až 3-hodinovej infúzii) u pacientov s ťažkým priebehom a/alebo s dokázaným rezistentným patogénom,
- myslite na potenciálnu toxicitu ATB,
- verifikujte anamnestický údaj alergie na betalaktámové ATB a zväzte jeho validitu – prípadne otestujte pacienta; vyradenie celej skupiny ATB z arzenálu je závažné rozhodnutie

Pre centrá liečiacie rizikových hematologických a onkologických pacientov sa používajú v zásade dve stratégie, eskalačná a de-eskalačná.

Eskalačná stratégia je vhodná pre centrá so zriedkavým výskytom rezistentných patogénov ako pôvodcov FN, podmienkou je aj neprítomnosť predchádzajúcej infekcie spôsobenej rezistentným kmeňom, neprítomnosť kolonizácie rezistentnou baktériou a iniciálny priebeh FN je nekomplikovaný. V týchto prípadoch volíme zvyčajne monoterapiu širokospektrálnym betalaktámom s protipseudomonádovým účinkom (napr. piperacilín/tazobaktám, ceftazidim, cefepim). Niektoré pracoviská používajú kombinácie cefalosporínov, aminopenicilínov s aminoglykozidmi alebo chinolónmi na základe vlastných epidemiologických a klinických údajov. Použitie vankomycínu v úvodnej kombinácii empirickej liečby sa neodporúča. Všeobecne je účinnosť monoterapie dostatočná a porovnateľná s kombinovanou liečbou (8). V prípade zhoršenia klinického stavu a/alebo mikrobiologického potvrdenia vyvolávajúceho patogén sa následne liečba eskaluje, zvyčajne pridaním ATB k monoterapii alebo výmenou ATB so širším spektrom, prípadne cielene podľa citlivosti.

De-eskalačná stratégia sa odporúča pre centrá s častým výskytom rezistentných patogénov ako pôvodcov FN, ak je pacient kolonizovaný rezistentnou baktériou alebo prekonal infekciu problémovým kmeňom, prípadne je priebeh FN a stav pacienta komplikovaný. Optimálnou voľbou je kombinovaná ATB liečba (napr. piperacilín/tazobaktám alebo cefepim + aminoglykozid, v prípade dôvodnej obavy z multirezistentných kmeňov alebo ich potvrdenia (širokospektrálne betalaktamázy - ESBL - produkujúce baktérie *E.coli* a *K.pneumoniae*) je liekom voľby karbapeném. Zatiaľ sa len ojedinele objavujú

karbapeném-rezistentné infekcie (napr. *P.aeruginosa*), vtedy je nastavenie úvodnej ATB liečby potrebné prispôbiť známej alebo očakávanej citlivosti/rezistencii. Súčasťou ATB liečby u týchto pacientov by mal byť kolistín s meropenémom alebo aminoglykozidom, prípadne tygecyklínom.

De-eskalácia znamená prehodnotenie ATB liečby po 72 – 96 hodinách, v prípade vylúčenia infekcie multirezistentným patogénom a pri nekomplikovanom klinickom priebehu „zjednodušenie“ ATB liečby; treba zväziť vysadenie aminoglykozidu/vankomycínu, zmenu karbapenému na iný betalaktám s užším spektrom; pri nekomplikovanej FN možno zväziť aj kompletne vysadenie ATB liečby.

Oba strategické postupy majú svoje výhody a nevýhody a ich použitie vyžaduje citlivý klinický prístup podporený algoritmom konkrétneho pracoviska. Aktuálna analýza reálnej praxe na transplantáčnych jednotkách v EÚ a niektorých štátoch Ázie opisuje využitie de-eskalácie (prechod z kombinácie ATB na monoterapiu) po troch dňoch u 35 % a po 10 dňoch u 19 % pacientov s FN (9).

Pravidelné vyhodnocovanie používanej stratégie je súčasťou ATB stewardshipu. Úloha nových ATB (ceftolozan/tazobaktám a ceftazidim/avibaktám) v liečbe FN je nádejná, nie je však zatiaľ ukotvená dostatočnými údajmi zo štúdií a z klinickej praxe.

Predikcia rizika komplikácií a mortality

Stanovením a predpovedou rizikového priebehu a mortality pacientov s FN sa zaoberajú známe skórovacie indexy – MASCC a CISNE, ale pri validačných štúdiách sa zúčastnila prevaha pacientov so solidnými nádormi. Uvedené skórovacie systémy sú dobrou pomôckou, ale nenahrádzajú starostlivé klinické zhodnotenie pacienta (10,

Tabuľka 1. Základy ATB stewardshipu v onkohaematológii (upravené podľa 15, 16)

- začať iniciálnu/empirickú antibiotickú liečbu na základe horúčky a/alebo klinických prejavov, nie na základe biomarkerov alebo kolonizácie
- odobrať adekvátny mikrobiologický materiál pred nasadením ATB liečby (nevyhnutné minimum*: 2 sety hemokultúr* - z cievného katétra a periférie, prípadne 2 periférie, moč*, materiál z dýchacích ciest, rektum)
- stratifikovať pacienta (nízke/vysoké riziko komplikácií a smrti)
- určiť stratégiu: eskalácia/de-eskalácia; monoterapia/kombinácia ATB
- iniciálna liečba musí obsahovať ATB účinné proti bežným patogénom a v závislosti od epidemiologickej situácie/použitej ATB profylaxii proti štandardným nemocničným kmeňom
- podávať ATB v správnej dávke
- zhodnotiť individuálne riziko pacienta pre prítomnosť multirezistentných patogénov
- ignorovať pokrytie koaguláza-negatívnych stafylokokov v iniciálnej liečbe
- prehodnotiť ATB liečbu po 2 – 3 dňoch (po dostupných mikrobiologických výsledkoch)
- komplexne klinicky hodnotiť stav hospitalizovaného pacienta s FN – denne
- posúdiť de-eskaláciu ATB liečby v prípade priaznivého priebehu
- zhodnotiť riziko sekundárnej infekcie (bakteriálna, mykotická, vírusová)

11). Cielenejšie na pacientov s akútnou myeloblastovou leukémiou (AML) boli zamerané aktuálne analýzy, kde pacienti s FN a bakteriémiou mali signifikantne vyššie riziko mortality v prípade veku > 65 rokov, chronickej pľúcnej choroby, pneumónie v čase FN, septického šoku, nepriaznivej krátkodobej prognózy leukémie, infekcie krvného prúdu spôsobenej multirezistentnou pseudomonádou bez adekvátnej iniciálnej ATB liečby (12). Pacienti s AML kolonizovaní multirezistentnými baktériami boli častejšie hospitalizovaní na JIS/OAIM ako nekolonizovaní pacienti; ak bola prítomná kolonizácia karbapeném-rezistentnými kmeňmi *Enterobacteriaceae*, odrazilo sa to vo vyššej celkovej mortalite (13). V zásade možno zhrnúť, že najrizikovejší hematologický pacient je starší, komorbídny, s aktívnou malignitou, s iniciálnou prezentáciou FN vo forme pľúcnej infekcie a/alebo septického šoku, kolonizovaný alebo infikovaný multirezistentným bakteriálnym kmeňom.

Dĺžka ATB terapie pri FN

Začiatok ATB liečby pri FN je dobre zadaný a zaužívaný, ukončenie podávania ATB je predmetom diskusií a súvisí s debatou o de-eskalačnej stratégii. Racionálnou cestou v ére rastúcej rezistencie je včasné ukončenie ATB liečby aj u ešte neutropenického pacienta pri priaznivom

Tabuľka 2. Odporúčania na hodnotenie ATB stewardshipu

- vytvorenie protokolov a algoritmov na diagnostiku, profylaxiu a liečbu infekčných komplikácií vrátane FN
- pravidelné reporty epidemiologických údajov (hemokultúry, pneumónie, kolonizácia...)
- zaznamenávanie a hodnotenie výsledkov ATB liečby (vrátane mortality)
- edukácia a tréning klinikov; multidisciplinárne semináre

klinickom priebehu FN. Argumenty podporujúce skoré vysadenie ATB sú založené na údajoch o rovnakej mortalite, nižšej toxicite, nižšej pravdepodobnosti selekcie rezistencie, nižších nákladoch na liečbu a oporu majú aj v celkovom trende skracovania dĺžky ATB terapie pri iných infekciách (napr. nemocničné pneumónie). Ukončenie empirickej ATB liečby po 72 hodinách afebrilného priebehu hematologických pacientov s FN bez ohľadu na počet granulocytov bolo v randomizovanej štúdií spojené s porovnateľným výsledkom liečby vrátane mortality (14). Skúsenosti a údaje z viacerých európskych centier sa odrazili v odporúčaniach ECIL-4, kde sa ukončenie intravenózne ATB liečby odporúča (8):

- po > 72 hodinách v prípade, že je pacient klinicky/hemodynamicky stabilný a afebrilný najmenej 48 hodín, a to bez ohľadu na počet neutrofilov a dĺžku neutropénie,
- s následnou observáciou minimálne 24 – 48 hodín v prípade neutropénie,
- zväziť nasadenie profylaktických ATB v prípade trvania neutropénie,
- pri návrate horúčky reinstalácia ATB liečby.

Záver

FN je dynamický proces, ktorý vyžaduje komplexné hodnotenie pacienta – analýzu klinického stavu, mikrobiologických výsledkov, laboratórnych testov, výsledkov rádiodiagnostiky – a následné rozhodovanie o diagnostických a terapeutických krokoch. Výsledky štúdií a odporúčaní sú dobrým návodom na vytvorenie konkrétneho algoritmu manažmentu FN na konkrétnom pracovisku. Skracovanie liečby nekomplikovanej FN je vhodnou odpoveďou na nadužívanie ATB v tejto skupine pacientov so všetkými jej dôsledkami – toxicitou, ovplyvnením mikrobiómu, rezistenciou. Antibiotický stewardship pomáha prekonávať obavy z nových postupov a odporúčaní, umožňuje ich optimalizáciu pre každé pracovisko (tabuľka 1, 2).

Literatúra

1. Gudiol C, Albasanz-Puig A, Laporte-Amargós J, et al., A clinical predictive model of multidrug resistance in neutropenic cancer patients with bloodstream infection due to *Pseudomonas aeruginosa* (IRONIC study) *Antimicrob Agents Chemother.* 2020; doi:10.1128/AAC.02494-19.
2. Baker TM, Satlin MJ. The growing threat of multidrug-resistant Gram-negative infections in patients with hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(10):2245-2258.
3. Gustinetti G, Mikulska M. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update. *Virulence.* 2016;7(3):280-297.
4. Penack O, Becker C, Buchheidt D, et al. Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the AGIHO. *Ann Hematol.* 2014;93(7):1083-1095.
5. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(3):268-281.
6. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia: Etiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect.* 2014;68(4):321-331.
7. Weisser M, Theilacker C, Tschudin Sutter S, et al. Secular trends of bloodstream infections during neutropenia in 15 181 haematopoietic stem cell transplants: 13-year results from a European multicentre surveillance study (ONKO-KISS). *Clin Microbiol Infect.* 2017;23(11):854-859.
8. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, et al. 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 leukaemia. *Haematologica.* 2013;98(12):1826-1835.
9. Verlinden A, Mikulska M, Knelange NS, et al. Current antimicrobial practice in febrile neutropenia across Europe and Asia: the EBMT Infectious Disease Working Party survey. *Bone Marrow Transplant* 2020; doi.org/10.1038/s41409-020-0811-y
10. Baskaran ND, Gan GG, Adeeba K. Applying the MASCC risk scoring in predicting outcome of febrile neutropenia patients in a cohort of patients. *Ann Hematol.* 2008;87:563-569.
11. Carmona -Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, Viruzuela Echarburu J, et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the CISNE in a prospective cohort of patients from the FINITE study. *J Clin Oncol.* 2015;33(5):465-471.
12. Garcia-Vidal C, Cardozo-Espinola C, Puerta-Alcalde P, et al. Risk factors for mortality in patients with acute leukemia and bloodstream infections in the era of multiresistance. *PLoS ONE.* 2018;13(6):e0199531.
13. Ballo O, Taraziti I, Stratmann J, et al. Colonization with multidrug resistant organisms determines the clinical course of patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive induction chemotherapy. *PLoS ONE.* 2019;14(1):e0210991.
14. Aguilar-Guisado M, Espigado I, Martín-Peña A. Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with hematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. *Lancet Haematol.* 2017;4:e573-e583.
15. Gyssens EC, Kern WV, Livermore DM, et al. The role of antibiotic stewardship in limiting antibacterial resistance among haematology patients. *Haematologica.* 2013;98(12):1821-1825.
16. Aitken SL, Nagel JL, Abbo L, et al. Antimicrobial stewardship in patients with cancer: the time is now. *JNCCN.* 2019;17(7):772-775.

Doc. MUDr. Luboš Drgoňa, CSc.

Oddelenie klinickej hematológie a transfuziológie, Národný onkologický ústav Klenová 1, 833 01 Bratislava lubos.drgona@nou.sk

