

LITERATÚRA

1. Hughes, W. and IDSA panel: Consensus meeting of the IDSA for management of febrile neutropenia. *J. Inf. Dis.* 30, 1996, 1133.
3. Krčméry, V. jr., Trupl, J.: Breakthrough fungaemia in cancer patients. *J. Antimicrob. chemoth.* 40, 1998, 2, 133-136.
4. Krčméry, V. jr., Trupl, J.: Viridans streptococcal bacteria in cancer patients. *Lancet* 326.
5. EORTC: Peroral antibiotic regimen in empiric therapy of febrile neutropenia in low risk patients. *N. Engl. J. Med.* 326, 1999, 2346.
6. Oravcova, E., Mistrík, M. et al: Amphotericin B lipid complex in therapy of fungal infections. *Chemotherapy* 41, 1994, 3, 181-188.
7. EORTC: Piperacilin tazobactam plus amikacin versus ceftazidime in empiric therapy of febrile neutropenia. *Antimicrob. Ag. Chemoth.* 42, 1993, 2, 133.
8. Goodman, J. et al: Randomized trial on fluconazol in profylaxis of *Candida infect.* *New Engl. J. Med.* 322, 1994, 1134.
9. EORTC: Pefloxacin + V-Penicillin in profylaxis of neutropenia patients. *JAMA* 86, 1993, 139.

Redakčná rada ML: Rastislav Dzúrik, Jozef Hal'ko, Jozef Holomáň - **vedúci redaktor**, Ján Gajdošík, Jozef Glasa, Milan Kriška - **predseda**, Milan Pavlovič, Martina Magátová - **tajomník**, Lívia Magulová, Rudolf Štefanovič, Ján Šipeky
SPAM, Limbová 12, 833 03 Bratislava, **Tel.: 07/5936 9557, 5936 9505, Fax: 07/5477 3739**
Zdravotnícke vydavateľstvo HERBA s.r.o., Tel./Fax:/ 07/5477 6683

METODICKÝ LIST RACIONÁLNEJ FARMAKOTERAPIE

Metodický list Ústrednej komisie racionálnej farmakoterapie a liekovej politiky MZ SR

PREVENCIA A LIEČBA FEBRILNEJ NEUTROPÉNIE

1. VŠEOBECNÝ ÚVOD

1.1. Definícia pojmu

Pod **febrilnou neutropéniou** rozumieme stav, pri ktorom má pacient v dôsledku cytostatickej terapie alebo základného ochorenia (napr. aplastická anémia, vrodené poruchy granulopoézy) počet leukocytov pod 1,0 G/L alebo polymorfonukleárov (PMN) pod 500 G/L a jeho axilárne nameraná telesná teplota je nad 38 °C, pričom nejde o akútnu pyretickú reakciu v dôsledku podaného lieku (napr. transfúzia krvi, bleomycín a pod.)

1.2. Etiológia neutropenickej horúčky

V 60-75% (t.j. viac než u polovice pacientov) sú ako etiologické agens izolované grampozitívne baktérie (stafylokoky, streptokoky, enterokoky). *Candida species* sa izolujú približne v 10%, *Aspergillus* v 5% a gramnegatívne baktérie (*Enterobacteriaceae* a *Pseudomonas aeruginosa* – pokles po zavedení chinolónovej profylaxie v r. 1980) asi len v 15% prípadov.

1.3. Rizikové faktory zvyšujúce riziko infekcie a mortalitu

Medzi rizikové faktory (RF) patria niektoré cytostatiká (napr. cytozín-arabinozid), zavedený centrálny ve-

nóznny katéter, reakcia štepu voči príjemcovi (GVHD), transplantácia kostnej drene (BMT), chybný epidemiologický režim (napr. stavebné a rekonštrukčné práce v nemocnici). Medzi RF zvyšujúce mortalitu patrí mukozitída, pľúcne infiltráty, plesňové infekcie, relaps základného ochorenia a refraktérna neoplázia.

1.4. Rizikové skupiny pacientov

Pacienti s **vysokým rizikom** sú predovšetkým pacienti s hematologickými malignitami, najmä tí, ktorí sú po indukčnej liečbe akútnej leukémie, po vysokodávkovanej chemoterapii, transplantácii periférnych kmeňových buniek a samozrejme pacienti po transplantácii kostnej drene. U týchto sa očakáva dlhotrvajúca (>10 dní) a ťažká (PMN<100/mm³) neutropénia.

Pacienti s **nízkym rizikom** sú tí, ktorí sú liečení štandardnou chemoterapiou (solídne tumory, lymfómy), kde sa očakáva neutropénia >100 /mm³ trvajúca menej ako 10 dní.

1.5. Rizikovní pacienti z hľadiska toxicity

Ide o pacientov, ktorí užívajú zároveň nefrotoxicke cytostatiká a antimykotiká (methotrexát, cis-platina, amfotericín B), mukotoxické látky (cytozín-arabinozid), ktoré môžu spôsobiť tzv. **neutropenickej enterokolitídy**. Jej vznik je potencionovaný podávaním širokospektrálnych ATB.

2. PREVENCIA A LIEČBA

2.1 Prevencia

Zahrňuje režimové opatrenia (reverzná izolácia u leukemikov, špeciálne jednotky a filtrácia vzduchu u BMT), chemoprofylaxiu (antibiotiká a antimykotiká) a rastové faktory: kolónie stimulujúci faktor GM (GM-CSF) alebo kolónie stimulujúci faktor G (G-CSF) - **len u vysokorizikovej skupiny**, t.j. u tých pacientov, ktorí mali počas predchádzajúcej liečby:

- život ohrozujúcu alebo nečakane dlhotrvajúcu febrilnú neutropéniu počas poslednej hemoterapie s následnými odkladmi kauzálnej chemoterapie,
- plúcne infiltráty,
- septický šok (modifikovaný konsenzus ASCO).

2.1.1 Chemoprofylaxia u pacientov s afebrilnou neutropéniou

Po indukčnej terapii akútnej leukémie zahrňuje ofloxacín 400 mg 1x denne alebo ciprofloxacín 500 mg 2x denne (u detí 10 mg/kg) + V-PNC + flukonazol 400 mg 1x denne (u detí 6-10 mg/kg) per os.

2.1.2 Chemoprofylaxia u pacientov počas BMT

Zahrňuje režim ako **2.1.1** doplnený o inhaláciu amfotericínu B a u cytomegalovírus (CMV) - negatívneho príjemcu, ktorý dostal CMV pozitívny štep, aj gancyklovir p.o. + 1x týždenne anti-CMV imunoglobulín (v závislosti od epidemiológie pneumocystózy možno pridať kotrimoxazol, pentamidin a/alebo acyklovir).

2.1.3 Pacienti po BMT s GVHD

Vyžadujú profylaxiu gancyklovírom p.o. + itrakonazol 400 mg 2x denne p.o. alebo 3x týždenne i.v. amfotericín B 1,5 mg/kg/deň (zameraná proti CMV a aspergíloze).

2.2 Liečba (deti aj dospelí)

Liečba, resp. farmakoterapia je empirická, pretože nie je možné čakať na výsledok kultivácie (vzhľadom k neutropénii a ďalším okolnostiam).

2.2.1 Nízkorizikovní pacienti

(podľa bodu 1.4) - ambulantná liečba

Ide o pacientov, ktorí nedostávali profylaxiu a očakávame u nich neutropéniu trvajúcu menej ako 10 dní, s hodnotami viac ako 100 PMN/mm³; spravidla pacienti bez akútnej leukémie a BMT.

P.o. ciprofloxacín 750 mg á 12 hod. (deti 10-25 mg/kg) + amoxicylín/klavulanát 625 mg á 8 hod. (deti 50 mg/kg) alebo 1g á 12 hod.

I.v. alternatíva: cotrimoxazol 2g (deti 100 mg/kg) + amikacín 15 mg/kg/deň á 24 hod. i.v. (1x denne) ambulantne.

2.2.2 Vysokorizikovní pacienti

(podľa bodu 1.4) - hospitalizácia

Spravidla pacienti s akútnou leukémiou, BMT, vysokodávkovanou chemoterapiou pre solídne tumory, kde očakávame závažnú neutropéniu trvajúcu dlhšie ako 10 dní.

Piperacilín/tazobaktám u dospelých 4,5 g á 8 hod. (u detí 100-150 mg/kg/deň) + amikacín 15 mg/kg/deň 1x za 24 hod.

Empirická alebo prvá modifikácia vankomycínu u nonrespondentov sa už nevyžaduje (štúdia EORTC 14, 2000). Vankomycín alebo teicoplanin sa podávajú len ak je prítomná grampozitívna infekcia (dokumentovaná hemokultúrou).

Alternatívou je cefepim 2-4g á 12 hod. + amikacín, príp. pri zvýšení rizika pseudomonádových infekcií meropenem.

Pri absencii odpovede za 48 hod. pridať amfotericín B 1 mg/kg/deň (ak užívali flukonazol v profylaxii) alebo flukonazol 400-800 mg á 24 hod. i.v. (ak nedostali flukonazol) a/alebo ak majú poškodené obličky amfotericín B v lipidovom komplexe - 4 mg/kg/deň.

Pri alergii na PNC/CEF meropenem 1g á 12hod (monoterapia) alebo ciprofloxacín 400 mg i.v. á 12 hod. spolu s vankomycínom 1g á 12 hod.

Všetky uvedené možnosti, vrátane chinolónov platia aj pre deti, samozrejme s príslušnou úpravou dávky podľa hmotnosti dieťaťa.

Záver: Pri uvedenej liečbe klesla mortalita na infekcie počas febrilnej neutropénie z 25% na 5%. Tento metodický list pochopiteľne nerieši etiopatogenetickú liečbu, t.j. podávanie ATB, ak je známy etiologický agens.

Vysvetlivky skratiek

ASCO - American Society of Clinical Oncology

ATB - antibiotiká

BMT - transplantácia kostnej drene

CEF - cefalosporíny

EORTC - European Organization for Research and Treatment of Cancer

GM-CSF - kolónie stimulujúci faktor GM

G-CSF - kolónie stimulujúci faktor G

GVHD - graf + versus host disease

PMN - polymorfonukleárny leukocyt

PNC - penicilín (y)

RF - rizikové faktory

Autori : Prof. MUDr. Vladimír Krčméry, DrSc., FRCP, OÚSA Bratislava
MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc., NOÚ Bratislava

Recenzenti: MUDr. RNDr. Jozef Hal'ko, CSc. - NOÚ Bratislava
Prof. MUDr. Jozef Novotný, CSc., FZSP TU, Bratislava
MUDr. Jozef Glasa, CSc., SPAM, Bratislava