

Febrilní neutropenie

Ondřej Lukáč¹, Lukáš Kohout²

¹Klinika Hemato-onkologie a buněčné terapie, Univerzitní nemocnice Magdeburg

²Klinika infekčních nemocí a cestovní medicíny 2. LF UK a FN Motol, Praha

Febrilní neutropenie představuje jednu z nejzávažnějších a nejčastějších akutních situací v onkologii. Je definována jako stav, při kterém u onkologického pacienta stoupne teplota nad 38 °C na více než 1 hodinu nebo stoupne 2× za 12 hodin nad 38 °C a zároveň je počet neutrofilů $\leq 0,5 \times 10^9/l$, nebo pod $1,0 \times 10^9/l$ s předpokládáním dalším poklesem. Tyto infekce mají jednak tendenci probíhat velmi agresivně a neohraničeně a za druhé se objevují i méně časté infekce virové (např. CMV infekce) či mykotické. Představují proto značnou klinickou výzvu.

Klíčová slova: infekce, neutropenie, febrilie, antibiotika, bakterie, viry, plísň.

Febrile neutropenia

Febrile neutropenia represents one of the most serious and common acute situations in oncology. It is defined as a condition in which a cancer patient's temperature rises above 38 °C for more than 1 hour or rises above 38 °C twice in 12 hours, and the neutrophil count is $\leq 0.5 \times 10^9/l$ or below $1.0 \times 10^9/l$ with a further decline expected. These infections tend to be very aggressive and unrestricted, and less frequent viral (e.g. CMV infections) or mycotic infections occur. They therefore represent a significant clinical challenge.

Key words: infections, neutropenia, febrile, antibiotics, bacteria, viruses, fungi.

Úvod

Onkologie zaznamenává v posledních desetiletích prudký rozvoj ve vývoji nových medikamentů a s tím spojeným delším přežitím i u pacientů v pokročilém stadiu nádorových onemocnění. V závislosti na tom je stále větší důraz kladen na předcházení a zvládání komplikací nádorové léčby. Neutropenii máme asociovanou především

s klasickou chemoterapií (Tabulka 1), ale provází i řadu cílených molekul v hemato-onkologii (např. venetoclax) a perzistující cytopenie je i jednou z typických komplikací moderní CAR-T léčby.

S febrilní neutropenií se setkáváme v průběhu léčby u 10–50 % pacientů se solidními nádory a u více než 80 % pacientů s hemato-onkologickou malignitou (1), kde se s ní typicky

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Tab. 1. Individuální riziko jednotlivých farmak (4)

Individuální riziko jednotlivých farmak				
Score 0	Score 1	Score 2	Score 3	Score 4
Asparagináza	5-Fluorouracil	Fludarabin	Karboplatina	Cyklofosamid $> 1 \text{ g/m}^2$
Rituximab	Cisplatina	Mitomycin C	Oxaliplatina	Topotekan
Vinkristin	Gemcitabin	Melphalan $< 70 \text{ mg/m}^2$	Bendamustin	Ifosfamid $> 9 \text{ g/m}^2$
Bortezomib	Hydroxyurea	Temozolomid	Cyklofosamid $< 1 \text{ g/m}^2$	Docetaxel
MTX s leukovorinem	Thiotepa	Vinblastin	Daunorubicin	Cytarabin (Ara C) $> 2 \text{ g/m}^2$

Cit. zkr: **Onkologie**. 2025;19(3):137-143

<https://doi.org/10.36290/xon.2025.027>

Článek přijat redakcí: 31. 1. 2025

Článek přijat k tisku: 5. 3. 2025

MUDr. Ondřej Lukáč

lukaco@seznam.cz

potýkáme u pacientů s akutní myeloidní leukémií. Mortalita se pohybuje mezi 10 až 30 % (2) a je samozřejmě vyšší u pacientů v pokročilém věku s mnoha komorbiditami. Navíc vede k odkladům v léčbě a redukci dávkování, což má za následek další zhoršení prognózy protinádorové léčby těchto pacientů. Z pohledu infektologa se jedná o obtížně uchopitelnou jednotku z toho důvodu, že se nám zdroj infekce podaří nalézt jen v 50 % případů a původce infekce odhalíme jen u 30 % pacientů (3). V našem článku bychom proto chtěli shrnout aktuální data a doporučení ve věci prevence a léčby febrilní neutropenie.

Jaká je prevence febrilní neutropenie?

Prevence febrilní neutropenie spočívá jednak ve zkrácení doby, kdy se pacient v agranulocytóze nachází a jednak v opatřeních, jež vedou ke snížení rizika rozvoje infekce. V prvním případě je možné upravit dávkovací schéma chemoterapie. To je v některých případech i přímou součástí protokolu (např. DA-EPOCH). Z hlediska výhledu na úspěch kurativní léčby, ale výhodnější možnost představuje využití G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor). Podání těchto cytokinů stimuluje tvorbu neutrofilních granulocytů a v průměru zkracuje dobu trvání neutropenie o dva dny (6). Je indikováno u protokolů s incidencí febrilní neutropenie přesahující 20 % nebo u protokolů s rizikem 10–20 % (Tabulka 2), pokud jsou přítomny i další rizikové faktory – věk přes 65 let, předchozí epizody FN, závažné komorbidity atd. (Tabulka 3) (7). K dispozici jsou i pegylované přípravky s prodlouženým účinkem.

V prevenci vypuknutí infekce se mnohé nemocnice uchylují k izolaci pacientů s leukopenií (pod $1,5 \times 10^9/l$) nebo těžkou agranulocytózou (pod $500/\mu l$). Efekt tohoto opatření je ovšem značně rozporuplný. Zabývali se jím např. v nizozemské studii na univerzitě v Amsterdamu, kde rozdělili pacienty do dvou skupin. V jedné pacienty se závažnou neutropenií izolovali a v druhé aplikovali pouze zvýšená hygienická opatření s důrazem na dostatečnou dezinfekci rukou personálu. Po třech letech monitorace nebyl zjištěn závažný rozdíl v incidenci infekčních komplikací či mortalitě (7). Naopak americká studie z ro-

Tab. 2. Riziko FN vybraných chemoterapeutických režimů (5)

Riziko FN vybraných chemoterapeutických režimů		
< 10 %	10–20 %	> 20 %
Gemcitabin/Cisplatin CMF AC	FOLFOX FOLFIRI FOLFIRINOX Paclitaxel/Karboplatina R-CHOP	ICE DHAP BEACOPP FLOT MVAC

CMF – cyklofosfamid, MTX, fluorouracil; AC – doxorubicin, cyklofosfamid; FOLFOX – fluorouracil, leukovorin, oxaliplatin, FOLFIRI – fluorouracil, leukovorin, irinotekan, R-CHOP – rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vincristin, prednisolon; ICE – ifosfamid, karboplatina, etoposid; DHAP – dexamethason, cyrabin, cisplatin, BEACOPP – bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednisolon; FLOT – fluorouracil, leukovorin, oxaliplatin, docetaxel; MVAC – MTX, vinblastin, doxorubicin, cisplatin

Tab. 3. Vyhodnocení rizika FN

Algoritmus pro vyhodnocení rizika febrilní neutropenie		
1. krok: Vyhodnocení rizika chemoterapeutického režimu		
Riziko FN < 10 %	Riziko FN 10–20 %	Riziko FN > 20 %
 Není indikace k podání G-CSF 	Zvážení dalších rizikových faktorů, např.: věk > 65 let, vysoký ECOG, kachexie, cytopenie v důsledku infiltrace kostní dřeně, předchozí epizoda FN, závažné komorbidity	 Profylaktické podání G-CSF doporučeno 

ku 2008 prokázala benefit izolace s filtrací vzduchu u pacientů s neutropenií po alogenní transplantaci kostní dřeně (8). Podobně sporný efekt skýtá tzv. neutropenická dieta praktikovaná v některých zařízeních, tzn. výživa s nízkým obsahem bakterií. Spočívá obvykle ve sníženém příjmu čerstvého ovoce, čerstvé zeleniny, syrového nebo nedovařeného masa a ryb a měkkého sýra z nepasterizovaného mléka. Metaanalýza šesti studií pacientů po transplantaci kostní dřeně ovšem neprokázala rozdíl v mortalitě u pacientů s neutropenickou výživou oproti pacientům s běžnou stravou (9). Pacienti se speciální dietou měli naopak paradoxně lehce vyšší riziko rozvoje infekcí, patrně v důsledku nedostatečného příjmu mikronutrientů potřebných pro funkci imunitního systému. Na druhou stranu musí být u těchto pacientů samozřejmě kladen důraz na základní hygienická opatření, jako je důkladné omytí ovoce a zeleniny a dostatečná tepelná úprava masa atd. Relativní neúspěch těchto opatření je důsledkem i toho, že v infektologických studiích se ukázala jako původce u většiny případů febrilní neutropenie endogenní flóra (10, 11).

Kontroverzním tématem je dále i preventivní podávání antibiotik. V této indikaci se v řadě center používají fluorochinolony, zejména pak ciprofloxacin nebo levofloxacin. Metaanalýza z roku 2009 prokázala pozitivní efekt používání fluorochinolonů na snížení

incidence a mortality febrilní neutropenie u pacientů s akutní leukémií i u pacientů se solidními nádory a toxickou chemoterapií (12). V posledních desetiletích ale fluorochinolony provází kontroverzní pověst kvůli mnoha nežádoucím účinkům. Nejde jen o pověstné tendinitidy, ale u starších pacientů byly zaznamenány i výkyvy glykemie či deliria (13). Dokonce byly zaznamenány i ruptury aorty u pacientů s aneuryzmaty (14). Jako možná alternativa se v americké studii z roku 2019 ukázaly orální cefalosporiny 3. generace, např. cefpodoxim (15). Kromě nežádoucích účinků ovšem stále větší roli hraje riziko stoupající rezistence na antibiotika, jež je strašákem moderní medicíny. V menší japonské studii z roku 2017 byl zkoumán mikrobiom u hematologických pacientů, jež opakovaně dostávali antibiotickou profylaxi s levofloxacinem. U 60 % pacientů se po první profylaxi objevily koaguláza negativní stafylokoky a enterokoky rezistentní na fluroochinolony a u necelých 10 % pacientů byly dokonce po několika cyklech této antibiotické terapie nalezeny kmeny produkující širokospektré betalaktamázy (16). Preventivní podávání antibiotik by tak stále mělo být předmětem pečlivého zvážení všech pro a proti u konkrétního pacienta a nelze rutinně doporučit u všech pacientů podstupujících chemoterapii s rizikem neutropenie. Za významně rizikovou skupinu jsou považováni především nemocní s očekávanou délkou neutropenie

více než 7 dnů a s velmi hlubokou neutropenií pod $0,1 \times 10^9/l$. Naopak u pacientů s očekávanou neutropenií kratší než 7 dnů jednoznačný přínos antibiotické profylaxe prokázán nebyl.

Jací jsou nejčastější původci FN?

Infekční agens se nám podaří jednoznačně prokázat jen u zlomku pacientů. Obecně jsou původci febrilní neutropenie většinou mikroorganismy kolonizující tělesné povrchy a sliznice nemocného (endogenní infekce). Tato saprofytická flóra se u imunokompromitovaných pacientů stává patogenní (17). Dalším zdrojem infekcí jsou mikroorganismy ze zevního prostředí (kontaminovaná voda či vzduch, především *Aspergillus spp.*) a dále patogeny zanesené od ostatních pacientů či zdravotnickým personálem. Riziko infekce dále zvyšují cévní vstupy a invazivní procedury. Zatímco v minulém století byly hlavními patogeny infekce především gramnegativní patogeny (zejména *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *E. coli*, *Citrobacter spp.*), tak současnou praxí preventivního podávání antibiotik (18) a rutinního používání centrálních žilních katétrů (19), došlo ke snížení počtu gramnegativních bakteriemií a naopak ke zvýšení infekcí vyvolaných G+ koky (20). Jedná se především o *Staph. aureus*, včetně MRSA, koaguláza negativní stafylokoky, viridující streptokoky, *E. faecalis* a *E. faecium* (21). Dlouhodobá neutropenie, aplikace kortikosteroidů, přítomnost ČŽK, pokročilý věk či pokročilé stadium malignity zvyšují riziko výskytu mykotických infekcí (19). V minulosti byl nejčastější nález *Candida albicans*, avšak se širokým užíváním flukonazolu se častěji detekují non-albicans *Candida spp.* a kandidy rezistentní na azoly (22); účinné jsou kaspo-fungin nebo vorikonazol. Dalšími důležitými agens zejména u hemato-onkologických pacientů jsou viry (CMV, HSV, EBV a respirační viry).

Je možná ambulantní léčba?

Febrilní neutropenie představuje akutní situaci, kde je zcela indikováno okamžité podání antibiotik. Přesto může být u některých pacientů (mladí, bez komorbidit, s dobrou compliance a sociálním zázemím včetně dobré dojezdové vzdálenosti) zvážena ambulantní léčba. K určení rizika je možné využít tzv. MASCC skóre (*The Multinational Association*

Tab. 4. Nejčastější původci FN (19, 23)

Neznámá etiologie	58 %	
Znamá bakteriální etiologie		
G +	48 %	Nejvíce koaguláza negativní stafylokoky (<i>S. epidermidis</i> , <i>S. haemolyticus</i>), dále <i>S. aureus</i> a <i>E. faecalis</i>
G -	27 %	<i>E. coli</i> , <i>Pseudomonas spp.</i> , <i>Klebsiella spp.</i>
Polymikrobiální	25 %	
Virová etiologie		SARS-CoV-2, RSV, adenovirus, influenza, metapneuvirus, CMV, EBV, BK virus, Parvovirus B19
Mykotická infekce		<i>Aspergillus spp.</i> , <i>Candida spp.</i> , <i>Fusarium spp.</i> , <i>Mucor spp.</i>

Konkrétní procentuální zastoupení bakteriálních, virových a mykotických infekcí se může lišit v závislosti na populaci pacientů a použitých diagnostických metodách.

for Supportive Care in Cancer), jež zohledňuje celkový stav pacienta, typ nádoru i parametry krevního oběhu (Tabulka 5). Pacienti s počtem alespoň 21 bodů spadají do kategorie tzv. low risk, a ambulantní léčba je tedy možná. Mortalita se v této skupině pohybuje okolo 4 % a riziko závažných infekčních komplikací je 5 % (24). V ambulantní léčbě se stala standardem kombinovaná léčba co-amoxicilinem a ciprofloxacinem či levofloxacinem. V německé studii z roku 2013 zkoumali jako možnou alternativu monoterapii moxifloxacinem, kdy se ve vzorku 333 pacientů neodhalil signifikantní rozdíl v účinnosti těchto dvou režimů (82 % úspěšné ambulantní léčby u dvojkombinace a 80 % u monoterapie), přičemž moxifloxacin podávaný jednou denně představuje pro pacienty efektivní a výrazně pohodlnější alternativu (25). Pacienty je dále samozřejmě nutné pečlivě poučit o projevech možné rozvíjející se sepse a režimových opatřeních, jako je pravidelná monitorace teploty, popř. krevního tlaku a dostatečném pitném režimu ($> 3 l/d$).

Jaký je vyšetřovací postup?

Po zhodnocení celkového stavu pacienta a jeho vitálních parametrů jsou základními kameny naší úvodní diagnostiky pochopitelně anamnéza a fyzikální vyšetření. Zajímají nás nejen aktuální příznaky, ačkoli nejčastěji jediným symptomem i velmi závažné infekce bývá „pouze“ zvýšená teplota se silnou únavou, ale i kdy byla aplikována poslední chemoterapie, zda byly podány růstové faktory, popřípadě antibiotická profylaxe. Cíleně se ptáme na přítomnost cizích materiálů a dlouhodobých žilních vstupů, jako je port nebo PICC (periferně zaváděný centrální katétr), jejichž stav pečlivě zkontrolujeme podobně jako místa po invazivních vyšetřeních, např. po trepa-

Tab. 5. MASCC skóre (3)

MASCC skóre	
Parametr	Počet bodů
Klinický průběh	
lehký	5
střední	3
těžký	0
Hypotenze (syst. TK < 90 mmHg)	ne 5 ano 0
Aktivní CHOPN	ne 4 (snížené FEV, emfyzém, inhalační terapie) ano 0
Bez známek dehydratace	4
Typ nádoru	
solidní tumor	4
hematologická malignita bez předchozí mykotické infekce	4
hematologická malignita s předchozí mykotickou infekcí	0
Ambulantní pacient při vzniku horečky	ano 4 ne 0
Věk	< 60 let 2 > 60 let 0
Low risk (≥ 21 bodů)	Ambulantní léčba
High risk (< 21 bodů)	Intravenózní léčba

nobiopsii. Z dokumentace se snažíme zjistit, zda je u pacienta přítomna kolonizace multirezistentními bakteriálními kmeny. V rámci vyšetření neopomeneme zkontrolovat stav kůže a sliznic, včetně perianálního regionu. Je nutné ovšem zdůraznit, že u pacientů s neutropenií často typické orgánové příznaky chybí. V laboratorních vyšetřeních odebíráme kromě zánětlivých markerů samozřejmě i jaterní či renální parametry, včetně elektrolytů. Vyšetření laktátu nám pomůže posoudit hrozbu rozvíjejícího se septického šoku a v tom případě má význam i jeho další monitoring.

Pro další vývoj a přesné zacílení antibiotické léčby je důležitý pečlivý sampling mikrobiologických materiálů. Alfou a omegou je odběr hemokultur, jenž by měl být

proveden z periferie i z portu či jiného centrálního žilního vstupu (CŽK), pokud je přítomen. Odběr by měl zahrnovat i mykotické hemokultury, přičemž mykotické infekce tvoří sice „jen“ 2–5 % infekcí u febrilní neutropenie (11), ale jsou provázeny největší mortalitou. Čas do konstatování pozitivity (time to positivity – TTP) delší než 120 minut mezi kulturami nabranými z CŽK (či portu) a periferní žíly je velmi specifický pro infekci vyvolanou CŽK (26). Standardem je zároveň odebrat i vzorek moči na kultivaci. U specifických příznaků (kašel, průjem) je nutné odebrat i příslušný vzorek, podobně jako provést stěr z kožních či slizničních lézí. Neměla by se podceňovat ani možnost virového onemocnění. Kromě rutinního vyšetření na covid-19 by se v době sezóny mělo myslet i na influenzu nebo RSV. U výrazné mukozitidy se vyplatí i otestovat HSV. V mezinárodní evropské studii z roku 2021 byla virová infekce prokázána u 15 % pacientů podstupujících intenzivní chemoterapii (většina měla akutní leukemii), včetně EBV, CMV a HHV6 (27). Proto se vyplatí zejména u hemato-onkologických pacientů testovat metodou PCR z krve i tyto viry, i když konkomitanti infekce s bakteriemi jsou poměrně časté. U pacientů s protražovanou horečkou či příznaky invazivní aspergilové infekce (hemoptýza, bolesti na hrudníku) je vhodné

provést odběry na průkaz mykotické infekce (sérologie na galaktomannan – pozor, často falešně pozitivní při podání piperacilin/tazobaktamu) (3, 31).

Spornou kapitolou jsou zobrazovací vyšetření. Jak už bylo výše zmíněno, tak vzhledem k omezené zánětlivé reakci se tyto infekce chovají „zrádně.“ Odhalit fokus se velmi často nepodaří. Řada nemocničních zařízení v úvodní diagnostice provádí sonografii břicha a skiagram hrudníku. Pouhý rentgen ovšem skýtá jen omezenou diagnostickou hodnotu a jeho senzitivita v odhalení infiltrátu při neutropenii se udává 50 % (3). Pneumonie je ovšem příčinou febrilní neutropenie ve 30 % případů a její potvrzení či vyloučení v úvodní fázi hospitalizace může hrát velkou roli v dalších rozhodovacích procesech (29). Německá radiologická studie z roku 2014 ukázala u 60 % pacientů neodpovídajících na empirickou antibiotickou terapii infiltráty na CT hrudníku, které nebyly viděny na rent-

genu. Pokud byl rentgen i CT negativní, tak jen u deseti procent pacientů byla v dalším průběhu hospitalizace plicní infekce odhalena. Na základě této studie má tedy CT senzitivitu 87 % a negativní prediktivní hodnotu 88 % (29). Německé guidelines tak u pacientů s kašlem či dušností doporučují vždy provést CT hrudníku. Nutno dodat, že low dose CT bez kontrastní látky, jež postačí k odhalení či vyloučení infiltrátů, vykazuje u dnešních přístrojů poměrně malou dávku záření – 1 až 2 mSv, tedy třetinu běžného CT vyšetření hrudníku s kontrastní látkou (30). U pacientů s infiltráty je pak doporučena bronchoskopie s bronchoalveolární laváží, jež umožní odhalit i vzácnější bakteriální či mykotické původce, popř. díky vyšetření PCR i virové infekce. CT vyšetření břicha pak hraje roli spíše u pacientů s abdominálními příznaky nebo patologickým nálezem na ultrazvuku. Ostatní zobrazovací vyšetření mají význam spíše ve speciálních případech např. MRI při podezření na spondylodiscitidu.

Tab. 6. Vstupní vyšetření

Vstupní vyšetření u febrilní neutropenie	
Anamnéza a fyzikální vyšetření	
Specifické symptomy (kašel, dušnost, bolesti atd.)	
Komorbidita a přídatná rizika (umělá srdeční chlopeň, stomie apod.)	
Předchozí infekce, výskyt multirezistentních kmenů (MRSA, VRE)	
Recentní antibiotická terapie či profylaxe	
Vitální parametry, stav hydratace, známky orgánových poškození, mukozitidy atd.	
Vyšetření z krve	
Základní vyšetření z krve (krevní obraz s diferenciálním rozpočtem leukocytů, renální, jaterní a zánětlivé parametry, koagulace)	
Hemokultury (periferně i popřípadě z portu či jiného centrálního vstupu)	
Astrup, sérová hladina laktátu (septický šok)	
Další vyšetření	
Vyšetření moči (sediment, kultivace)	
Skiagram hrudníku, CT hrudníku (viz text)	
Sonografie břicha	
Další mikrobiologická vyšetření (sputum, stěr z rány atd.)	

Tab. 7. Vybraná antibiotika a jejich dávkování

Penicilinové antibiotikum	
Amoxicilin/klavulanát	1,2 g à 8 h i.v., 1 g à 8 h p.o.
Piperacilin/tazobactam	4,5 g à 6 h
Aminoglykosid	
Amikacin	15 mg/kg/den (v jedné denní dávce), monitorace hladiny, další dávky konzultovat s klinickým farmaceutem.
Gentamicin	5–7 mg/kg/den (v jedné denní dávce), monitorace hladiny, další dávky konzultovat s klinickým farmaceutem.
Cefalosporiny	
Ceftazidim	Do 6 g/den (rozdělené ve 3 dávkách)
Cefepim	Do 6 g/den (rozdělené ve 3 dávkách)
Ceftazidim/avibactam	2,5 g à 8 h
Karbapenemy	
Meropenem	3–6 g/den (rozdělené ve 3 dávkách)
Fluorochinolony	
Ciprofloxacin	200–400 mg à 12 h i.v., nebo 250–500 mg p.o.
Levofloxacin	500 mg à 12 h p.o. nebo i.v.
Moxifloxacin	400 mg à 24 h p.o. nebo i.v.
Glykopeptidy	
Vankomycin	První dávka v závislosti na tělesné hmotnosti: < 40 kg – 750 mg 41–60 kg – 1 000 mg 61–90 kg – 1 500 mg > 90 kg – 2 000 mg (à 12 hodin) Další dávkování na základě monitorování hladiny, ideálně po konzultaci s klin. farmaceutem.
Glycylcykliny	
Tigecyklin	Iniciální dávka 100 mg následovaná dávkou 50 mg à 12 hodin
Nitroimidazoly	
Metronidazol	500 mg à 8 h
Oxazolidinony	
Linezolid	600 mg à 12 h

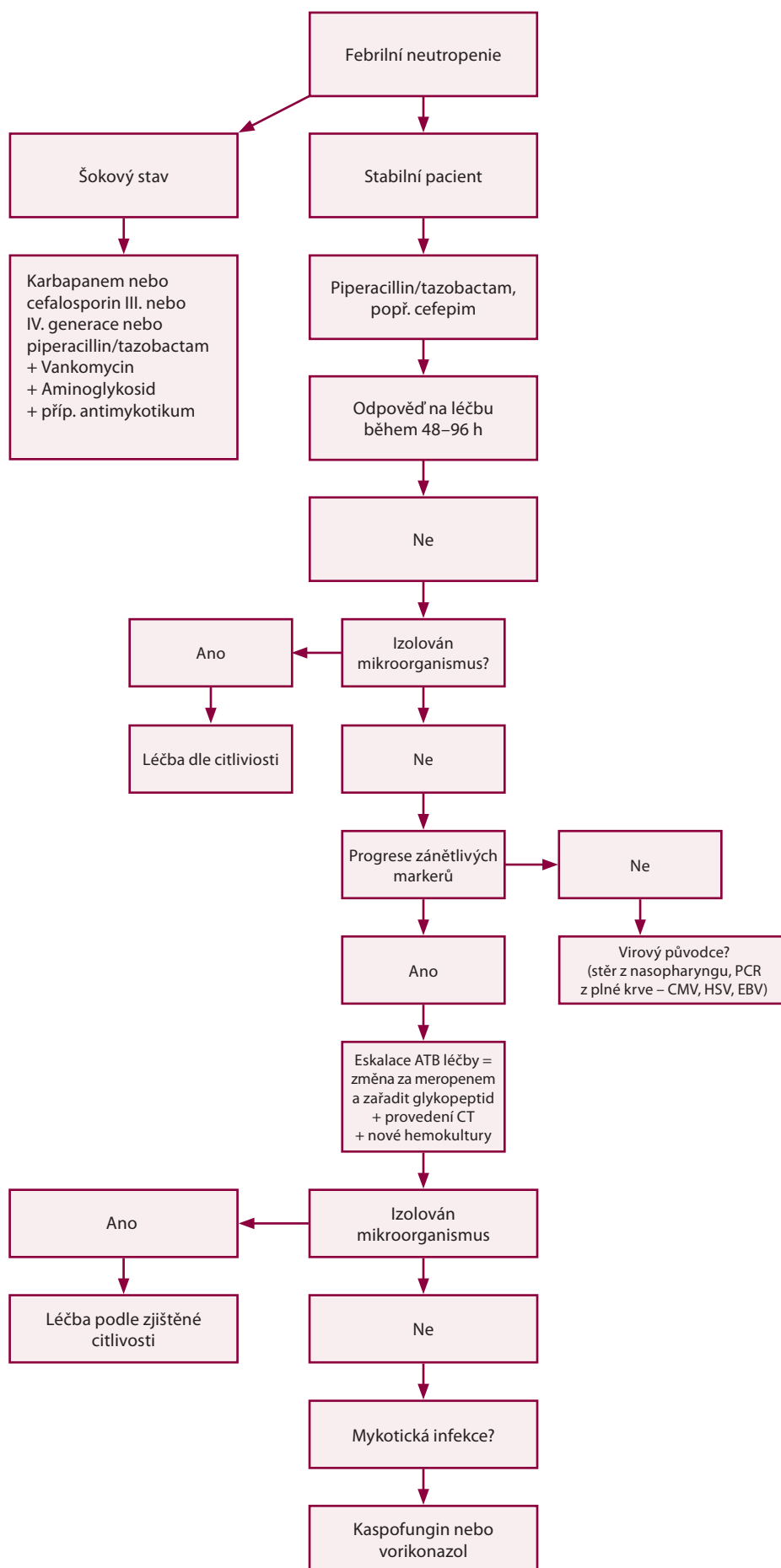
Jaký je terapeutický postup u hospitalizovaných pacientů?

Středně a vysoce rizikové nemocné léčíme v průběhu hospitalizace nebo alespoň za hospitalizace léčbu zahajujeme. Nejvhodnějším antibiotikem je piperacilin/tazobactam nebo cefepim, příp. cefoperazon/sulbactam. Piperacilin/tazobactam je účinnější na anaeroby a některé grampozitivní bakterie, cefepim je silnější v boji proti některým gramnegativním bakteriím (32). Dále je cefepim vhodnou alternativou piperacillinu při alergii na penicilin, popř. při hepatopatiích. V současnosti je trend nepřidávat vankomycin do 1. linie léčby, neboť tím dochází k selekci např. VRE a absence glykopeptidu v kombinaci nevede ke zvýšení morbidity a mortality nemocných (33). Výjimkou je důvodné podezření na katérovou sepsi. Při alergii na betalaktamová antibiotika se doporučuje kombinace ciprofloxacín + metronidazol + vankomycin (34). Empirická terapie by měla samozřejmě zohlednit i fokus infekce, pokud je znám (např. makrolid či doxycyklin u atypických plicních infiltrátů).

U pacientů v septickém stavu se doporučuje kombinovaná terapie sestávající z betalaktamového antibiotika: cefalosporin III. nebo IV. generace (cefepim nebo ceftazidim) nebo piperacilin/tazobactam nebo karbapenem, společně v kombinaci s aminoglykosidem (amikacin nebo gentamicin) a v kombinaci ještě vankomycin. Empirická antimykotická terapie se zvažuje u pacientů s přetrvávající horečkou po 5–6 dnech adekvátní ATB léčby bez klinického zlepšení. Preferují se vorikonazol nebo echinokandiny (např. kaspofungin) (35, 36). Rizikové faktory pro mykotickou infekci jsou především dlouhodobá neutropenie, užívání kortikosteroidů a přítomnost centrálního žilního katétru (3). U virových infekcí se léčba výrazně liší v závislosti na původci a stavu pacienta (např. ganciklovir u CMV pneumonie) a doporučujeme tak raději konzultaci s infektologem.

Při antibiotické terapii u pacientů kolonizovaných rezistentními mikroorganismy (MRSA, VRE, ESBL+) je přístup závislý na klinickém stavu pacienta a riziku komplikací. Obvykle se doporučuje zahájit standardní terapii a přidat cílená antibiotika pouze

Obr. 1. Algoritmus léčby febrilní neutropenie



v případě selhání léčby nebo zhoršení stavu, protože kolonizace nemusí vždy vést k infekci. Pokud je pacient ve vážném stavu (sepsa, šok), nebo pokud epidemiologické situace naznačují vysokou pravděpodobnost infekce rezistentními kmeny, je vhodné volit cílenou terapii rovnou (37).

Spornou otázkou je podání G-CSF při terapii (nikoliv prevenci) febrilní neutropenie. Jeho podáním je možné dosáhnout zkrácení doby trvání neutropenie, ale pozitivní efekt na mortalitu, a tedy průběh infekce spolehlivě prokázán nebyl (38). Naopak byly zaznamenány případy, kdy po podání filgrastimu a prudké normalizaci leukocytů došlo ke zhoršení respirační situace až ARDS (3). Pozitivní účinek byl naopak zjištěn při substituci imunoglobulinů u pacientů se sekundární hypogamaglobulinemií, což je častým případem u pacientů s hematologickými malignitami jako je myelom nebo CLL (39).

Jak dlouho by měla trvat antibiotická léčba?

Délka antibiotické terapie závisí na klinickém stavu pacienta a identifikovaném původci infekce. V případě kandidémie nebo infekce *Staphylococcus aureus* by léčba měla pokračovat ještě 14 dnů po poslední pozitivní hemokultuře a odeznění příznaků, za předpokladu ústupu neutropenie (37). Obecně se však doporučuje pokračovat v léčbě 5–7 dnů po ústupu horečky. Střední doba do defervescence u pacientů s hematologickými malignitami bývá asi 5 dnů, u pacientů se solidními nádory je defervescence průměrně 2 dny (32). Perzistující horečky u stabilních pacientů nejsou tedy důvodem ke změně ATB léčby, pokud nejsou známky zhoršování stavu (např. oběhová nestabilita, progresse nálezu na rentgenu apod). V některých případech je možné antibiotickou léčbu též zkrátit, což odpovídá současným moderním trendům a přístupu

v terapii; pacienti musí mít nízké riziko komplikací a identifikovaný původce musí dobře odpovídat na léčbu rychlým ústupem horečky. U afebrilních pacientů lze zvážit ukončení terapie 48 hodin po ústupu neutropenie (> 500/μl), pokud pacient zůstává stabilní a neexistují žádné známky aktivní infekce (37). Zejména u dobře citlivých bakterií u nekomplikovaných infekcí močových cest může být léčba zkrácena dokonce na 3–5 dnů (34).

Závěr

Febrilní neutropenie představuje běžnou akutní situaci a denní chléb v klinické hematologii i solidní onkologii. Vyšetřovací i terapeutický postup by měl být rozhodný a rychlý, ale zároveň respektovat pravidla medicíny založené na důkazech a prevenci nárůstu antibiotické rezistence. Naším článkem bychom rádi poskytli klinickým lékařům užitečnou pomůcku ke zvládnutí těchto infekcí.

LITERATURA

1. De Castro Carpeño J, Gascón-Vilaplana P, et al. Epidemiology and characteristics of febrile neutropenia in oncology patients from Spanish tertiary care hospitals: PINNACLE study. *Mol Clin Oncol*. 2015;3(3):725–729. doi: 10.3892/mco.2015.524. Epub 2015 Mar 5. PMID: 26137294; PMCID: PMC4471542.
2. Hosiriluck N, Klomjit S, Rassameehiran S, et al. Prognostic factors for mortality with febrile neutropenia in hospitalized patients. *The Southwest Respiratory and Critical Care Chronicles*. 2015;3(9):3–13. Available from: <https://pulmonarychronicles.com/index.php/pulmonarychronicles/article/view/188>.
3. Herold V. Onkologie. In: *Internistische Intensivmedizin*. 2020;1213–1216. Printgalerie.
4. Moreau M, Klastersky J, Schwarzbald A, et al. A general chemotherapy myelotoxicity score to predict febrile neutropenia in hematological malignancies. *Ann Oncol*. 2009;20(3):513–519. doi: 10.1093/annonc/mdn655. Epub 2009 Jan 12. PMID: 19139177.
5. Ba Y, Shi Y, Jiang W, et al. Current management of chemotherapy-induced neutropenia in adults: key points and new challenges: Committee of Neoplastic Supportive-Care (CONS), China Anti-Cancer Association Committee of Clinical Chemotherapy, China Anti-Cancer Association. *Cancer Biol Med*. 2020;17(4):896–909. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0069. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33299642; PMCID: PMC7721096.
6. Hartmann LC, Tschetter LK, Habermann TM, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced afebrile neutropenia. *N Engl J Med*. 1997;336(25):1776–1780. doi: 10.1056/NEJM199706193362502. PMID: 9187067.
7. Guideline for the use of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) in adult oncology and haematology patients (Northern Cancer Alliance). Available from: <https://www.northerncanceralliance.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/11/GCSF-Guidelines-Northern-Cancer-Alliance-January-2018-v1.5.pdf>.
8. Mank A, van der Lelie H. Is there still an indication for nursing patients with prolonged neutropenia in protective isolation? An evidence-based nursing and medical study of 4 years experience for nursing patients with neutrope-

- nia without isolation. *Eur J Oncol Nurs*. 2003;7(1):17–23. doi: 10.1054/ejon.2002.0216. PMID: 12849571.
9. Srividyalakshmi S, Baumann M. Reverse isolation for neutropenic patients. *Community Oncology*. 2008;5:628–632. doi: 10.1016/S1548-5315(11)70529-0.
10. Sonbol MB, Jain T, Firwana B, et al. Neutropenic diets to prevent cancer infections: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care*. 2019;9(4):425–433. doi: 10.1136/bmjspcare-2018-001742. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30948447.
11. Özdemir SK, İltar U, Salim O, et al. Investigation of seasonal frequency and pathogens in febrile neutropenia. *Memo*. 2019;12(2):119–122. doi: 10.1007/s12254-018-0468-z. Epub 2019 Jan 15. PMID: 32218873; PMCID: PMC7091104.
12. Cullen M, Baijal S. Prevention of febrile neutropenia: use of prophylactic antibiotics. *Br J Cancer*. 2009;101 Suppl 1(Suppl 1):S11–4. doi: 10.1038/sj.bjc.6605270. PMID: 19756000; PMCID: PMC2752225.
13. Stahlmann R, Lode H. Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly: an update. *Drugs Aging*. 2010;27(3):193–209. doi: 10.2165/11531490-000000000-00000. PMID: 20210367.
14. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-increased-risk-ruptures-or-tears-aorta-blood-vessel-fluoroquinolone-antibiotics>.
15. DeVoe C, Trinh TD, Moises J, et al. Oral Third-Generation Cephalosporins vs. Levofloxacin for Antibacterial Prophylaxis in Neutropenic Patients with Hematologic Malignancies. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(Suppl 2):S943. doi: 10.1093/ofid/ofz360.2362. PMCID: PMC6810486.
16. Chong Y, Shimoda S, Miyake N, et al. Incomplete recovery of the fecal flora of hematological patients with neutropenia and repeated fluoroquinolone prophylaxis. *Infect Drug Resist*. 2017;10:193–199. doi: 10.2147/IDR.S133333. PMID: 28721078; PMCID: PMC5500534.
17. Goering V, Dockrell H, Zuckerman M et al, Mimsova lékařská mikrobiologie. Praha: Triton; 2016.
18. Engels EA, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 1998;16:1179–1187.
19. Rolston KVI, Raad J, Whimbey E, et al. The changing spec-

- trum of bacterial infections in febrile neutropenic patients. In: Klastersky JA, editor. *Febrile neutropenia*. Berlin: Springer-Verlag 1997;53–56.
20. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, et al. Current trends in epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1003–1110.
21. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA. 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(4):e56–93.
22. Kontoyiannis DP, Reddy BT, Hanna H, et al. Breakthrough candidemia in patients with cancer differs from de novo candidemia in host factors and Candida species but not intensity. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23:542–545.
23. Ohrmalm L, Wong M, Aust C, et al. Viral findings in adult hematological patients with neutropenia. *PLoS One*. 2012;7(5):e36543. doi: 10.1371/journal.pone.0036543. Epub 2012 May 3.
24. Klastersky J. Therapy of Infections in Cancer Patients, In: *Handbook of Supportive Care in Cancer*, Marcel Dekker. New York: Inc.;1995:1–44.
25. Kern WV, Marchetti O, Drgona L, et al. 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):1149–1156. doi: 10.1200/JCO.2012.45.8109. Epub 2013 Jan 28. PMID: 23358983.
26. Raad I, Hanna HA, Alakech B, et al. Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann Intern Med*. 2004;140(1):18–25. doi: 10.7326/0003-4819-140-1-200401060-00007. PMID: 14706968.
27. Obrová K, Grumaz S, Remely M, et al. Presence of viremia during febrile neutropenic episodes in patients undergoing chemotherapy for malignant neoplasms. *Am J Hematol*. 2021;96(6):719–726. doi: 10.1002/ajh.26177. Epub 2021 May 3. PMID: 33784434.

28. Mariana C, Olivier P, Christian TL, et al. Current microbiological testing approaches and documented infections at febrile neutropenia onset in patients with hematologic malignancies. *Int J Infect Dis.* 2024;147:107183. doi: 10.1016/j.ijid.2024.107183. Epub 2024 Jul 29. PMID: 39084344.
29. Heussel CP. Diagnostic Radiology in Hematological Patients with Febrile Neutropenia. *Infections in Hematology.* 2014;113–35. doi: 10.1007/978-3-662-44000-1_7. PMCID: PMC7122774.
30. Larke FJ, Kruger RL, Cagnon CH, et al. Estimated radiation dose associated with low-dose chest CT of average-size participants in the National Lung Screening Trial. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197(5):1165–1169. doi: 10.2214/AJR.11.6533. PMID: 22021510.
31. Machetti M, Furfaro E, Viscoli C. Galactomannan in piperacillin-tazobactam: how much and to what extent? *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(9):3984–3985. doi: 10.1128/AAC.49.9.3984–3985.2005. PMID: 16127090; PMCID: PMC1195433.
32. Nucci M. How I Treat Febrile Neutropenia. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2021;13(1):e2021025. doi: 10.4084/MJHID.2021.025. PMID: 33747406; PMCID: PMC7938921.
33. European Organization for Research and Treatment of cancer (EORTC) International Anti-microbial Therapy Cooperative Group. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *J Infect Dis* 1991;163:951–958.
34. 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(4):e56–93. doi: 10.1093/cid/cir073. PMID: 21258094.
35. Klastersky, Naurosis JD, Rolston K, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines, *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v111–v118.
36. Mariana C, Olivier P, Christian TL, et al. Current microbiological testing approaches and documented infections at febrile neutropenia onset in patients with hematologic malignancies. *Int J Infect Dis.* 2024;147:107183.
37. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, Herrstedt J; ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v111–v118. doi: 10.1093/annonc/mdw325. PMID: 27664247.
38. Tsuchihashi K, Ito M, Okumura Y, et al. Therapeutic use of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in patients with febrile neutropenia: a comprehensive systematic review for clinical practice guidelines for the use of G-CSF 2022 from the Japan Society of Clinical Oncology. *Int J Clin Oncol.* 2024;29:700–705. <https://doi.org/10.1007/s10147-024-02541-z>.
39. Kobayashi R, Hori D, Sano H, et al. Meropenem versus piperacillin/tazobactam with or without immunoglobulin as second-line therapy for febrile neutropenia in pediatric patients. *J Microbiol Immunol Infect.* 2018;51(4):473–477. doi: 10.1016/j.jmii.2017.06.005. Epub 2017 Jun 29. PMID: 28690028.
40. Mariana C, Olivier P, Christian TL, et al. Current microbiological testing approaches and documented infections at febrile neutropenia onset in patients with hematologic malignancies. *Int J Infect Dis.* 2024;147:107183.