

Febrilna nevtropenija Febrile neutropenia

Tina Pavlin dr.med.^{1,2}, Tanja Ovčariček dr.med.^{1,2}

¹Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

Izvleček

Febrilna nevtropenija je urgentno stanje v onkologiji, saj lahko privede do sepse in septičnega šoka. O febrilni nevtropeniji govorimo kadar pri bolniku z nizkim absolutnim številom nevtrofilnih granulocitov (NG) (pod $0,5 \times 10^9/L$) enkrat izmerimo povišano temperaturo nad $38,5\text{ }^\circ\text{C}$ ali dvakrat v razmiku 2 ur nad $38\text{ }^\circ\text{C}$. Ob pojavu febrilne nevtropenije s pomočjo MASCC (angl. Multinational Association for Supportive Care in Cancer) kriterijev ocenimo stopnjo ogroženosti bolnika, glede na oceno ga zdravimo ambulantno ali hospitalno. Bolnike z nizkim tveganjem zdravimo ambulantno s peroralno dvotirno antibiotično terapijo s ciprofloksacinom in amoksicilinom/klavulansko kislino ali klindamicinom. Bolnike z visokim tveganjem hospitaliziramo in uvedemo parenteralne antibiotike, bodisi antistafilokokni penicilin ceftazidim ali karbapenem ali piperacilin/tazobaktam ali s kombinacijo, najpogosteje cefalosporin tretje generacije in aminoglikozidnim antibiotikom.

Rastne dejavnike za granulocite pri bolnikih z že razvito febrilno nevtropenijo uporabljamo le izjemoma pri zelo ogroženih bolnikih. Lahko pa jih uporabimo kot primarno profilakso, ko bolnike zdravimo s kemoterapevtsko shemo pri kateri je tveganje za pojav FN visoko ali imajo druge dejavnike tveganja za pojav FN. Granulocitne rastne dejavnike pa lahko uporabimo kot sekundarno profilakso po že utrpeli FN.

Ključne besede: febrilna nevtropenija, granulocitni rastni dejavniki, kemoterapija

Abstract

Febrile neutropenia is an emergency condition in oncology, as it can lead to sepsis and septic shock. We speak of febrile neutropenia when, in a patient with a low absolute number of neutrophil granulocytes (NG) (below $0.5 \times 10^9/L$), an elevated temperature above $38.5\text{ }^\circ\text{C}$ is measured once or above $38\text{ }^\circ\text{C}$ twice with an interval of 2 hours. When febrile neutropenia occurs, we assess the level of risk of the patient using the MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) criteria, and depending on the assessment, he is treated on an outpatient basis or in a hospital. Low-risk patients are treated on an outpatient basis with oral two-line antibiotic therapy with ciprofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid or clindamycin. High-risk patients are hospitalized and given parenteral antibiotics, either the antistaphylococcal penicillin ceftazidime or a carbapenem or piperacillin/tazobactam or a combination, most often a third-generation cephalosporin and an aminoglycoside antibiotic.

Growth factors for granulocytes in patients with already developed febrile neutropenia are used only exceptionally in very high-risk patients. However, they can be used as primary prophylaxis when patients are treated with a chemotherapy regimen in which the risk of FN occurrence is high or they have other risk factors for FN occurrence. Granulocyte growth factors can be used as secondary prophylaxis after FN already suffered.

Keywords: febrile neutropenia, granulocyte growth factors, chemotherapy

1. Uvod

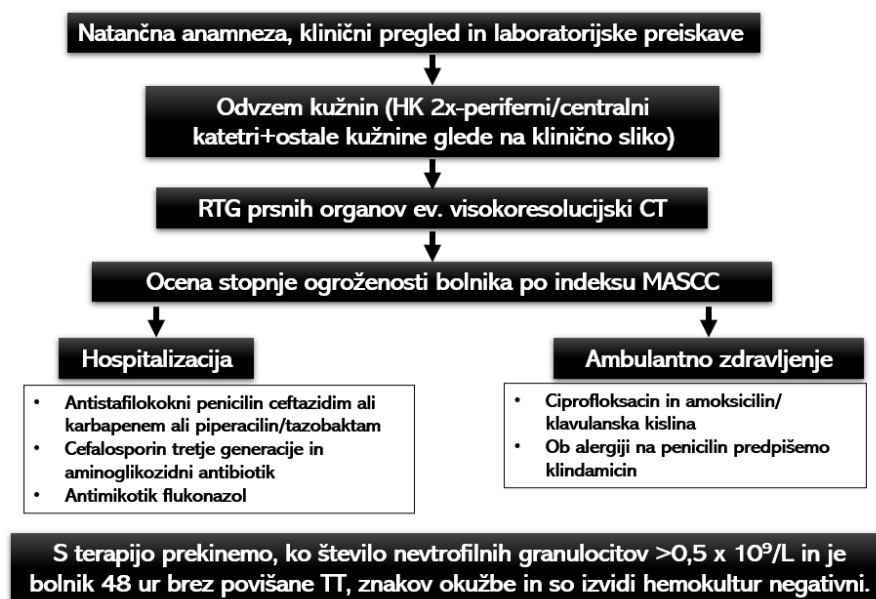
Diagnozo febrilne nevtropenije (FN) postavimo kadar pri bolniku enkrat izmerimo oralno temperaturo nad $38,5\text{ }^\circ\text{C}$ ali dvakrat v razmiku 2 ur nad $38\text{ }^\circ\text{C}$, ob tem ima znižano absolutno število nevtrofilnih granulocitov (NG) pod $0,5 \times 10^9/L$ ali v kratkem pričakujemo takšno znižanje. Pojavnost FN je 8 na 1000 ljudi, ki prejmejo kemoterapijo. Pri bolnikih s solidnimi raki se FN pojavi pri 5-30 %, napogosteje po prvem krogu KT in traja 6-8 dni. Pri hematoloških rakih je FN bolj pogost zaplet zdravljenja s kemoterapijo,

razvije se pri do 80 odstotkov bolnikov in običajno traja dlje. Febrilna neutropenija vodi do zamika zdravljenja s kemoterapijo, zmanjševanja odmerkov citostatikov in povečanega tveganja za hujši potek okužbe.

2. Obravnava bolnika s FN

Za postavitve diagnoze je pomembna natančna anamneza in klinični pregled z namenom iskanja morebitnega izvora okužbe ter ustrezne laboratorijske preiskave. Pri več kot 60 odstotkih bolnikov s FN ne najdemo kliničnih znakov okužbe in pri večini povzročitelja ne uspemo določiti. Kljub temu je ob postavitvi diagnoze FN nujen odvzem vzorcev za mikrobiološke preiskave. Pri vseh bolnikih odvezamo dva ali več vzorcev krvi za hemokulture (iz centralnega in perifernega žilnega dostopa), večinoma še urin in ostale vzorce za mikrobiološke preiskave glede na klinično sliko.

Na podlagi pregleda in izvidov ocenimo stopnjo ogroženosti bolnika po indeksu MASCC (angl. Multinational Association for Supportive Care in Cancer). Bolnike z nizkim tveganjem (indeks MASCC > 21 točk) zdravimo ambulantno s peroralno dvotirno antibiotično terapijo s ciprofloksacinom in amoksicilinom/klavulansko kislino ali klindamicinom, pri tem mora bolnik prvi odmerek antibiotika prejeti v roku ene ure od postavitve diagnoze. Pri indeksu MASCC < 21 točk bolnike hospitaliziramo in uvedemo parenteralne antibiotike, antistafilokokni penicilin ceftazidim ali karbapenem ali piperacilin/tazobaktam ali kombinacijo, najpogosteje cefalosporin tretje generacije in aminoglikozidni antibiotik. Z antibiotično terapijo lahko prekinemo, ko absolutno število NG poraste nad $0,5 \times 10^9/L$ in je bolnik 48 ur brez povišane temperature, brez znakov okužbe in so hemokulture negativne.



Slika 1: Potek obravnave bolnika s febrilno

Antibiotično zdravljenje prilagodimo glede na mikrobiološke izvide ali posebne klinične situacije. Profilaktično antibiotično terapijo s fluorokinoloni priporočamo pri neutropeničnih bolnikih brez vročine (absolutno število nevtrofilnih granulocitov manj od $1,0 \times 10^9/L$), če je pričakovano trajanje neutropenije daljše kot sedem dni. Le-ta se ne priporoča za bolnike s solidnimi raki. Bolnikom s pričakovano daljšo neutropenijo in vztrajanjem febrilnega stanja (levkemija, limfom) včasih dodamo še protiglivično in protivirusno terapijo.

V primeru katetrse seapse je pomemben diferencialni čas do pozitivnih hemokultur, kadar znaša čas do pozitivnih hemokultur iz periferne krvi in hemokultur iz katetra več kot 2 uri, gre za katetrsko sepso. Če je bolnik stabilen, se brez mikrobiološke potrditve katetra ne odstranjuje, priporoča se aplikacija glikopeptidnega antibiotika preko katetra. Pri okužbi s koagulazno negativnim stafilokokom je potrebna odstranitev katetra, če so prisotni klinični znaki okužbe okrog vstopnega mesta katetra, v primeru vztrajajoče bakteriemije, atipične mikobakterijske okužbe in kandidemije. Pri okužbi z bakterijo *S. aureus* so mnenja glede odstranitve katetra deljena.

3. Uporaba granulocitnih rastnih dejavnikov za preprečevanje in zdravljenje FN

Podporna zdravila, s katerimi lahko preprečimo nastanek hude nevtropenije in posledično FN, so granulocitni rastni dejavniki (G-CSF), ki se vežejo na receptor na hematopoetičnih celicah in stimulirajo proliferacijo zarodnih hematopoetičnih celic ter pospešijo transformacijo nezrelih metamielocitov v zrele nevtrofilce. Rastni dejavniki za granulocite se uporabljajo kot primarna profilaksa pri kemoterapevtskih shemah, pri katerih je tveganje za FN več kot 20-odstotno. Pri bolnikih starejših od 65 let in pri bolnikih s pridruženimi boleznimi se poslužujemo primarne profilakse že pri uporabi kemoterapevtskih shem pri katerih je tveganje za FN nižje (10- 20 odstotno). Kot sekundarno profilakso jih uporabimo za preprečevanje FN po utrpeli FN ob predhodnih krogih kemoterapije. Febrilna nevtropenija se namreč ponovi pri 50-60 odstotkih pacientov. Sekundarna profilaksa z G-CSF to tveganje razpolovi.

Rastni dejavniki so kratko in dolgodelujoči. Kratkodelujoče filgrastime uporabljamo v obliki vsakodnevne podkožne aplikacije v odmerku 5mcg/kg do skupno 14 dni ali dokler absolutno število nevtrofilcev ne doseže 10.000/mm³. Z aplikacijami pričnemo 24-72 ur po končani kemoterapiji. Dolgodelujoči granulocitni rastni dejavniki se aplicirajo le enkrat po vsakem krogu kemoterapije (pegiliran filgrastim 6mg) , 24-72 ur po kemoterapiji in vsaj 12-14 dni pred naslednjo kemoterapijo. Novejša oblika pegfilgrastima je Neulasta OnPro, gre za samoinjektor, ki se namesti na bolnikovo kožo takoj po zaključeni kemoterapiji, nato se le-ta samodejno sproži čez 27 ur. Rastne dejavnike pri zdravljenju že razvite FN uporabljamo le izjemoma pri zelo prizadetih bolnikih s prolongirano nevtropenijo, saj ni z gotovostjo dokazano, da njihova uporaba pomembno zmanjša umrljivost teh bolnikov.

Kratkotrajna kostna bolečina je najpogostejši stranski učinek kratko in dolgodelujočih rastnih dejavnikov in se navadno pojavi po prvi aplikaciji. Prevalenca hude bolečine je nizka med 1,3 - 7,9%., njena pojavnost in trajanje pa se med različnimi vrstami rastnih dejavnikov ne razlikuje. Običajno opazimo levkocitozo in nevtrofilijo, ki pa sta prehodni, kakor tudi blag porast alkalne fosfataze, laktatne dehidrogenaze, uratne kisline, AST in ALT. Redkejši stranski učinki so reakcija na mestu vboda, izpuščaj, kožni vaskulitis, Sweetov sindrom. Številne observacijske študije so pokazale nekoliko večje tveganje za razvoj sekundarnih hematoloških obolenj kot so akutna mieloblastna ali limfoblastna levkemija in mielodisplastični sindrom, uporaba G-CSF pa ni bila povezana s povečano mortaliteto.

4. Zaključek

Febrilna nevtropenija je eno izmed pogostejših urgentnih stanj v onkologiji. Pomembna je hitra prepoznavna ter pravočasno in ustrezno zdravljenje, da preprečimo razvoj težjih zapletov. Uporaba rastnih dejavnikov za granulocite je pomembno znižala pojavnost FN in omogočila bolj varno in kvalitetno zdravljenje bolnikov z rakom.

Literatura

- Onkološki Inštitut Ljubljana. Onkologija: Učbenik za študente medicine [Internet]. Onkološki inštitut Ljubljana; 2018 [cited 2022 Jan 8]. Available from: https://www.onko-i.si/ucbenik_onkologija/

- Klastersky J, Naurois J de, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines †. *Ann Oncol*. 2016 Sep 1;27:v111–8.
- Y W, L C, F L, N Z, L X, B F, et al. Efficacy and tolerability of granulocyte colony-stimulating factors in cancer patients after chemotherapy: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Oct 25 [cited 2022 Nov 6];9(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31653961/>
- Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients With Cancer. *J Oncol Pract* [Internet]. 2019 Jan 10 [cited 2022 Nov 6]; Available from: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JOP.18.00269>
- Tian W, Wang Y, Zhou Y, Yao Y, Deng Y. Effects of Prophylactic Administration of Granulocyte Colony-Stimulating Factor on Peripheral Leukocyte and Neutrophil Counts Levels After Chemotherapy in Patients With Early-Stage Breast Cancer: A Retrospective Cohort Study. *Front Oncol* [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 6];0. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.777602/full>
- Overview of neutropenic fever syndromes - UpToDate [Internet]. [cited 2022 Nov 6]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-neutropenic-fever-syndromes>
- Systematic Review and Meta-analysis of Short- versus Long-Acting Granulocyte Colony-Stimulating Factors for Reduction of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia | Request PDF. *ResearchGate* [Internet]. [cited 2022 Nov 6]; Available from: https://www.researchgate.net/publication/328148101_Systematic_Review_and_Meta-analysis_of_Short-_versus_Long-Acting_Granulocyte_Colony-Stimulating_Factors_for_Reduction_of_Chemotherapy-Induced_Febrile_Neutropenia
- Wang G, Zhang Y, Wang X, Sun Q, Xun Z, Yuan M, et al. Long-acting versus short-acting granulocyte colony-stimulating factors among cancer patients after chemotherapy in China: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2021 Dec 12 [cited 2022 Nov 6];100(51). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8702283/>
- New NCCN Guidelines: All Patients at Risk of Neutropenia... : *Oncology Times* [Internet]. LWW. [cited 2022 Nov 6]. Available from: https://journals.lww.com/oncology-times/Fulltext/2005/05100/New_NCCN_Guidelines__All_Patients_at_Risk_of.24.aspx
- 4 Clinical Pearls for Granulocyte Colony Stimulating Factors (G-CSFs) [Internet]. *Pharmacy Times*. [cited 2022 Nov 6]. Available from: <https://www.pharmacytimes.com/view/4-clinical-pearls-for-granulocyte-colony-stimulating-factors-g-csfs>
- Pi G, S L, D H, N S, R B, Ma K, et al. Patterns of granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis in patients with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* [Internet]. 2020 Sep [cited 2022 Nov 6];28(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31919669/>
- H B, B S, M E, S S, M B, Pk M. Appropriateness of granulocyte colony-stimulating factor use in patients receiving chemotherapy by febrile neutropenia risk level. *J Oncol Pharm Pract Off Publ Int Soc Oncol Pharm Pract* [Internet]. 2019 Oct [cited 2022 Nov 6];25(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30200842/>
- P L, I VL, A DM. Side effects of using granulocyte-colony stimulating factors as prophylaxis of febrile neutropenia in cancer patients: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2021 Jan [cited 2022 Nov 6];157. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33309891/>
- Wijeratne DT, Wright K, Gyawali B. Risk-Stratifying Treatment Strategies for Febrile Neutropenia—Tools, Tools Everywhere, and Not a Single One That Works? *JCO Oncol Pract* [Internet]. 2021 Apr 29 [cited 2022 Nov 27]; Available from: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/OP.21.00148>