

# Febrilná neutropénia: otázky a odpovede

V. Krčméry, A. Demitrovičová

## ÚVOD

Febrilná neutropénia (FN) je jedna z najčastejších komplikácií protinádorovej chemoterapie. Nové antibiotiká, ako aj nové stratégie vytvorené EORTC (Európska organizácia pre výskum a liečbu rakoviny), resp. jej kooperatívnu skupinu pre mikrobiálne a invazívne fungálne infekcie (Antimicrobial and Invasive Fungal Infections Cooperative Groups – IATG) a Medzinárodnou asociáciou pre podpornú liečbu rakoviny (Multinational Association of Supportive Care in Cancer – MASCC) [1 – 4], boli úspešné v znížení mortality na infekciu z 15 – 20 % v rokoch 1960 – 1980 na 2 – 5 % [2 – 12]. Posledných 5 rokov sa však predstavilo mnoho nových stratégií. Tu sú najčastejšie kladené otázky a odpovede, týkajúce sa FN:

- 1) Zmenila sa etiológia infekcií onkologických pacientov?
- 2) Zvýšila sa rezistencia mikroorganizmov spôsobujúcich FN?
- 3) Je antimikrobiálna profylaxia potrebná?
- 4) Je kombinovaná antibiotická liečba lepšia ako monoterapia?
- 5) Je pridanie glykopeptidov v empirickej liečbe potrebné?
- 6) Je perorálna liečba FN možná?
- 7) Potrebujeme nové antibiotiká alebo nové stratégie?

Toto sú tie najčastejšie otázky, ktoré kladú onkológovia a hematológovia infektológom a mikrobiológom, pričom sa stále objavujú nové.

## 1) ZMENILA SA ETIOLÓGIA INFEKCIÍ?

V rokoch 1960 – 1980 prvé EORTC štúdie ukázali prevahu gramnegatívnych infekcií [1 – 5]. V rokoch 1990 – 2000 nastala zmena v etiológii FN – grampozitívne stafylokoky a viridujúce streptokoky predstavovali 70 % bakteriemických izolátov [6 – 10], čo bolo pravdepodobne dôsledkom zavedenia

chinolónovej profylaxie a tým potlačenia gramnegatívnej črevnej flóry. V súčasnosti opäť narastá počet gramnegatívnych infekcií spôsobených hlavne *Ps. aeruginosa* a *Enterobacteriaceae*, ktoré reprezentujú okolo 50 % všetkých dokumentovaných infekcií [11 – 14]. Taktiež bol zaznamenaný nárast kvasinkových infekcií po roku 1980 a hubových po r. 1990, ktoré predstavujú asi 10 % všetkých izolátov, a to hlavne u neutropenických pacientov s akútnou leukémiou a po transplantácii kostnej dreve (TKD) [15].

## 2) ZVÝŠILA SA REZISTENCIA MIKROORGANIZMOV?

Je antimikrobiálna rezistencia izolátov onkologických pacientov reálnym problémom, alebo ide len o propagandu mikrobiológov?

V rokoch 1990 – 2000 významne vzrástla betalaktámová (metecilínová, ampicilínová a penicilínová) rezistencia stafylokokov (MET, OXA), viridujúcich streptokokov (PEN) a enterokokov (AMP). Pravdepodobnou príčinou bolo zavedenie empirickej liečby cefalosporínmi a penicilínmi (v kombinácii s aminoglykozidmi), ktoré sa skúšali v prvých desiatich EORTC štúdiách [1 – 10]. Rezistencia *E. coli* proti ciprofloxacínu vzrástla po roku 1992 v dôsledku masívneho používania chinolónov v profylaxii [16]. Zároveň, i keď nie až v tak výraznej miere, vzrástla aj rezistencia *non albicans Candida* spp. voči azolovým antimykotikám, pravdepodobne pre široké používanie ketokonazolu, itrakonazolu a flukonazolu v profylaxii pacientov s akútnou leukémiou a TKD [15]. Všetky tieto rezistentné patogény viedli k zvýšenému použitiu glykopeptidov (vankomycín, teikoplanín) a oxazolidinónov (linezolid) pri grampozitívnych kokoch a vorikonazolu pri *Candida glabrata*, *C. krusei* a *Aspergillus* a *Fusarium*. V dô-

sledku oveľa menších inovácií v nových stratégiách (prevencia iná ako chemoprofylaxia) a menšieho počtu nových antigramnegatívnych zlúčenín (posledný bol meropeném pred 18 rokmi!) došlo za posledných 5 rokov k nárastu multirezistentných gramnegatívnych paličiek (ako sú meropeném rezistentné *P. aeruginosa* a *A. baumannii*, chinolón-rezistentné *E. coli* a ESBL produktívne kmene *Klebsiella* a *Enterobacter* rezistentné aj k cefepimu) a vorikonazol-rezistentných zygomycét (mucorales).

Posledný rok sa objavili izoláty rezistentné dokonca aj proti kolimycínu (*Ps. aeruginosa*), pričom tieto kmene sú rezistentné voči všetkým dostupným antibiotikám. Tak sú roky 2004/2005 prvými rokmi tzv. postantibiotickej éry [17].

## 3) JE ANTIMIKROBIÁLNA PROFYLAXIA POTREBNÁ?

EORTC štúdia (trial IX) poukázala v roku 1992 na hraničnú účinnosť chinolónu v kombinácii s V-penicilínom v prevencii pri afebrilnej neutropénii u 503 pacientov [9] a Slavin et al. v 1995 referovali o znížení mortality pacientov s TKD pri profylaxii ciprofloxacín plus flukonazol [18]. Odvtedy viaceré centrá používajú orálne chinolóny počas dlhotrvajúcej a hlbokjej neutropénie. Crucinani et al. [19] v 1996 analyzovali 19 randomizovaných štúdií, do ktorých bolo zahrnutých 2 112 pacientov, a ich metaanalýza nepreukázala žiaden benefit profylaxie z hľadiska mortality (okrem zníženia počtu grampozitívnych bakteriemií). Odporúčajú sa teda viac konzervatívne prístupy v profylaxii. Akova et al. v 2005 z Turecka, členovia EORTC skupiny [20], dokázali, že superinfekcia a prielomová bakteriémia/fungémia, ktorá sa vyskytla napriek chinolónovej a azolovej profylaxii, je spojená s vyššou mortalitou (5,5 v. 2,6 P < 0,001) a navyše rezistencia

*E. coli* voči ciprofloxacínu vzrástla na niektorých hematologických pracoviskách z 1 % na 15 – 20 %. Zavádzajú sa teda do profylaxie infekčných komplikácií FN rastové faktory, izolácia, laminárne prúdenie vzduchu a iné – neantibiotické stratégie. Azolová rezistencia pri *Candida* spp., *Aspergillus* a *Mucorales* požívaním antifungálnej profylaxie nevzrástla, a tak sa flukonazol a vorikonazol môže stále používať v kombinácii s inými profylaktickými stratégiami, ako sú dezinfekcia, izolácia a mikrobiologický dohľad. Nové antigrampozitívne chinolóny však môžu tiež nájsť uplatnenie na poli klasickej chemoprofylaxie. Renter et al. svojou metaanalýzou dokázali významný prínos levofloxacínu tak v prevencii infekcií, ako aj redukcii mortality [21].

#### 4) JE KOMBINOVANÁ ANTIBIOTICKÁ LIEČBA LEPŠIA AKO MONOTERAPIA?

Benefit pridania aminoglykozidu k cefalosporínu alebo piperacilínu zisťovali za posledné 3 roky viaceré metaanalýzy [22, 23]. Analýza 7 807 neutropenických a 7 586 ostatných bakteriemických pacientov neprekázala žiaden prínos pridania aminoglykozidu na zníženie mortality, dokonca sa zistila vyššia toxicita takejto kombinovanej liečby. Výsledky EORTC IATG štúdie z r. 1987 [5], favorizujúce dlhodobé podávanie amikacínu pri bakteriémii a FN, tak nemohli byť zavedené do praxe. V tom čase sa však v EORTC štúdiách používalo omnoho menej potencionovaných betalaktámov, neboli intravenózne cefalosporíny IV. generácie a karbapenémy a aminoglykozidová rezistencia bola výrazne nižšia ako o 20 rokov neskôr. Navyše iné metaanalýzy [23] poukázali na to, že takáto kombinovaná liečba nemá žiadny prínos ani na zníženie rezistencie patogénov. Monoterapia betalaktámom (4. generácia cefalosporínov, karbapeném, piperacilín tazobaktám) je menej toxická, rovnako účinná a nie je spojená so zvýšením rezistencie. Aminoglykozid nie je teda potrebný v iniciálnej empirickej liečbe FN a mal by sa pridať len v prípade dokumentovanej infekcie spôsobenej *Ps. aeruginosa* alebo inej meropeném-rezistentnej gramnegatívnej bakteriémie – na základe výsledkov citlivosti.

#### 5) JE PRIDANIE GLYKOPEPTIDOV V EMPIRICKEJ LIEČBE POTREBNÉ?

Podobne ako pri predchádzajúcej otázke,

odpoveď je nie. Skoršie EORTC štúdie od 1991 [8] nepodporovali iniciálne použitie glykopeptidov. Varadas et al. [24] o 10 rokov neskôr sumarizoval údaje 2 413 pacientov a zistil, že napriek tomu, že iniciálne podanie glykopeptidu do empirickej liečby bolo spojené s lepším výsledkom s ohľadom na úspech liečby bez modifikácie iniciálneho režimu, mortalita nebola nižšia a celkový úspech liečby s pridaním glykopeptidu alebo bez neho bol porovnateľný. Pridanie glykopeptidu do iniciálnej empirickej liečby nemalo tiež vplyv na dobu zafebrilnenia. Nežiaduce účinky (4,98, 2,91 – 8,55) vrátane nefrotoxicity (2,10; 1,12 – 3,95) boli častejšie v skupine pacientov, ktorí dostávali glykopeptidy už v empirickej liečbe. Posledná EORTC štúdia publikovaná v 2003 potvrdila, že pridanie vankomycínu do iniciálneho režimu nemá žiadny prínos v liečbe FN [14]. Preto použitie glykopeptidov alebo oxazolidinónov by malo byť obmedzené len na dokumentovanú bakteriémiu spôsobenú MRSA alebo ampicilín rezistentnými enterokokmi, PEN-R viridujúcimi streptokokmi a ostatnými grampozitívnymi kokmi.

#### 6) JE PERORÁLNA LIEČBA MOŽNÁ?

V posledných 30 rokoch sa vyvíja úsilie na zjednodušenie iniciálnej kombinovanej intravenózne liečby s betalaktámom plus aminoglykozidom.

V roku 1991 zlyhala prvá EORTC štúdia, ktorá sa pokúšala dokázať účinnosť ciprofloxacínu v monoterapii. O 2 roky neskôr však vedecká komunita s radosťou demonštrovala, že režim raz denne (ceftriaxon plus amikacín) je rovnako účinný ako 3-krát denne. Nasledujúcim krokom bola štúdia karbapenému a piperacilín/tazobaktámu v monoterapii [12]. Táto dokázala, že monoterapia je porovnateľná s kombinovanou liečbou. Počas týchto štúdií sa vypracovávala stratifikácia pacientov, či už v USA, alebo MASCC v Európe, ktorá sa pokúsila identifikovať podskupinu pacientov, ktorí nepotrebujú intravenózne antibiotiká. Takáto skupina pacientov bola precízne definovaná ako „pacienti s nízkym rizikom“ (bez stomatitídy, katétra, dehydratácie, hypotenzie, CHOCHP...) a historicky prvá štúdia ukázala možnosť liečby týchto nízkorizikových pacientov s febrilnou neutropéniou orálnym ciprofloxacínom plus amoxicilínklavulanátom [13]. V posledných 3 rokoch sme dostali k ďalšiemu kroku – prebieha EORTC štú-

dia, ktorá porovnáva účinnosť kombinovanej perorálnej liečby FN – amoxicilínklavulanát plus ciprofloxacín verus moxifloxacin v monoterapii.

#### 7) EXPLÓZIA NOVÝCH ANTIBIOTÍK A ANTIMYKOTÍK: POTREBUJEME NOVÉ MOLEKULY ALEBO NOVÉ STRATÉGIE?

Čo sa týka dizajnu posledných 14 štúdií EORTC ATCG alebo IFICG (antimicrobials and invasive fungal infections therapy cooperative groups), 6 z nich je o nových stratégiách (napr. monoterapia v kombinovanej liečbe, orálna v. intravenózna a pod). Po roku 1990 nastala doslova explózia nových antibakteriálnych látok, za ktorými nasledovalo v 2001 6 nových antimykotík. Všetky antibiotiká vyvinuté po r. 1990 sú určené proti grampozitívnym multirezistentným kokom – 4 nové chinolóny proti PEN-R pneumokokom (PRP), oxazolidinóny proti MRSE, daptomycín a tigeicyklín proti MRSA a VRE, quinapristín/dalfopristín proti VRE a PRP. Za posledné 3 roky sa dostalo na trh aj 6 nových antimykotík: 3 nové azoly – vorikonazol proti *Aspergillus*, *Fusarium* a *nonalbicans Candida*, rovakonazol a posakonazol proti *Mucorales* a *Aspergillus caspofungin*, amidolafungin a micafungin proti *Aspergillus*. Obe skupiny molekúl sú úspešné v znížení mortality na grampozitívnu bakteriémiu a po 17 rokoch od prvej EORTC „fungálnej“ štúdie sa tiež dosiahol zníženie mortality na hubové infekcie [27 – 30]. Nové antimykotiká, hlavne lipozomálne amfotericíny B a nové azoly, sú veľmi drahé, a tak je opäť potrebné hľadanie nových preventívnych stratégií alebo lepšej diagnostiky či optimalizácie dávok [28]. Zo všetkých nových molekúl zavedených po 1990 však nie je žiadna proti gramnegatívnym baktériám, a preto nemáme t. č. žiadnu účinnú látku proti na meropeném a kolimycín rezistentným *Ps. aeruginosa* a *Acinetobacter baumannii*.

#### ZÁVER

Pokúsili sme sa v našom miniprehľade zodpovedať sedem najčastejších otázok, ktoré dostávame od onkológov a hematológov. Nemali sme priestor odpovedať na problémy protivírusovej liečby a len okrajovo sme spomenuli fungálne infekcie. Napriek tomu si myslíme, že aspoň niektoré odpovede sú lepšie ako žiadne, lebo slogan „žiadne správy, dobré správy“ používaný v diplomacii a politike v manažmente febrilnej neutropénie neplatí.

## Literatúra

1. EORTC International Antimicrobial Therapy Group (IATCG). *J Infect Dis* 1978; 37(1): 133.
2. EORTC - IATCG. *J Clin Oncol* 1983; 10: 10.
3. EORTC - IATCG. *J Infect Dis* 1984; 3: 222.
4. Klasterský J et al. Prospective randomized comparison of three antibiotic regimens for empirical therapy of suspected bacteremic infection in febrile granulocytopenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29(2): 263-70.
5. EORTC - IATCG. *N Engl J Med* 1987; 317: 1692.
6. EORTC - IATCG. *Am J Med* 1987; 317: 1692.
7. Meunier F et al. Prospective randomized evaluation of ciprofloxacin versus piperacillin plus amikacin for empiric antibiotic therapy of febrile granulocytopenic cancer patients with lymphomas and solid tumors. The European Organization for Research on Treatment of Cancer International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35(5): 873-878.
8. EORTC - IATCG, NCIC. *J Infect Dis* 1991; 163: 951.
9. EORTC. *Ann Int Med* 1993; 119(7): 584.
10. EORTC - IATCG. *JAMA* 1994; 272: 15.
11. Cometta A et al. Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39(2): 445-452.
12. Cometta A et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto Infection Program. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40(5): 1108-1115.
13. Kern W et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1999; 341(5): 312-318.
14. Cometta A et al. (EORTC). Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis* 2003; 37(3): 382-389.
15. Krcmery V, Barnes A. Non-albicans *Candida* spp. causing fungemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect* 2002; 50(4): 243-260.
16. Calandra T et al. *Lancet* 1992; 326: 1024.
17. Krcmery V Jr et al. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 22.
18. Slavin M et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation: a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis* 1995; 171(6): 1545-1552.
19. Cruciani M et al. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1996; 23(4): 795-805.
20. Akova M and EORTC et al. (Epub). *Clin Infect Dis* 2005; 40(2): 239-245.
21. Renter S et al. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1087-1093.
22. Mica P et al. *Br Med J* 2004; 328 (7441): 668. Epub 2004 Marc 2.
23. Bliziotis IA et al. Effect of aminoglycoside and beta-lactam combination therapy versus beta-lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 2005; 41(2): 149-158.
24. Vardakas K et al. Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet ID* 2005; 5(7): 431-439.
25. Talcott JA et al. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Anal Int Med* 148: 2561.
26. Klasterský J et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18(16): 3038-3051.
27. Viscoli C et al. *Clin Infect Dis* 1999; 35: 235.
28. Ellis M et al. An EORTC international multicenter randomized trial (EORTC number 19923) comparing two dosages of liposomal amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998; 27(6): 1406-1412.
29. Herbrecht R and EORTC IFIG. *N Engl J Med* 2003; 346.
30. Walsh T et al. Voriconazole Compared with Liposomal Amphotericin B for Empirical Antifungal Therapy in Patients with Neutropenia and Persistent Fever. *N Engl J Med* 2002; 346: 225.

## Štúdiá WAFACS (A Randomized Trial of Folic Acid and B-vitamins in the Secondary Prevention of Cardiovascular Events in Women: Result from the Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study)

Ján Murín, Bratislava

Jedna z veľkých štúdií, ktorá prešetrovala úlohu homocysteínu pri kardiovaskulárnych ochoreniach, ktorá na rozdiel od predošlých bola veľká počtom a týkala sa iba žien. V čase jej zrodu sa predpokladalo, že homocysteín je významným rizikovým kardiovaskulárnym faktorom (poškodzuje endotel, podporuje trombogenicitu, tiež podporuje oxidatívny stres). Vedelo sa, že vyšší prídavok vitamínov (kyselina listová, vitamín B6, B12,) vedie k poklesu koncentrácie homocysteínu v sére. Dnes už sú k dispozícii výsledky veľkých klinických štúdií, ktoré „intervenovali“ vitamínovou liečbou proti homocysteínu (štúdiá VISP analyzovala cievne mozgové príhody, štúdiá NORVIT pacientov s akútnym infarktom myokardu a štúdiá HOPE-TOO osoby s vaskulárnym ochorením a diabetom), ale benefit tejto liečby neprekázali (v týchto práve spomínaných štúdiách bolo zaradených „málo žien“).

V tejto štúdií (WAFACS) bolo zaradených 5 442 žien vo veku > 40 rokov s viac ako tromi rizikovými (obvyklými) faktormi (1/3 osôb) alebo prítomným kardiovaskulárnym ochorením (2/3 osôb). Išlo o randomizovanú klinickú štúdiu s priemerným trvaním 7,3 roka a osoby boli rozdelené na liečbu vitamínmi (foláty 2,5 mg/d, vitamín B6 50 mg/d a vitamín B12 1 mg/d) alebo placebom. Primárnym cieľom bolo hodnotenie výskytu infarktu myokardu, cievnych mozgových príhod, revaskularizácií a kardiovaskulárnej mortality. Pred začiatkom štúdie boli zaradené ženy vyšetrené i na hladiny vitamínov v sére. Charakteristika žien: 63 r. priemerný vek (40 – 54 r.: 21 %, 54 – 65 r.: 36 %, zvyšok > 65 r.: 43 %). Výsledky: (a) v priebehu 7,3 rokov sa udialo 796 príhod (14,6 % pacientov postihnutých), (b) Primárny cieľ nebol vitamínovou liečbou ovplyvnený, (c) jednotlivé príhody z primárneho cieľa (infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda, revaskularizácia, kardiovaskulárna mortalita, celková mortalita) tiež liečbou ovplyvnené neboli, (d) kompliance s liečbou bola dobrá (82 %) a aj „len v tejto podskupine“ vitamínová liečba nebola úspešná. (e) V podštúdií analyzovali sérové hladiny folátu a vitamínov B6 a B12 a preukázali, že liečba bola účinná a znížila sérovú hladinu homocysteínu (z úrovne 12,3 j na úroveň 10,0 j, teda významne). Záver – ani u žien liečba kyselinou listovou + vitamínom B6 a vitamínom B12 neovplyvňuje kardiovaskulárnu mortalitu/morbidity priaznivo u osôb > 40 r. s kardiovaskulárnym ochorením alebo rizikovými faktormi (≥ 3) pre vznik kardiovaskulárneho ochorenia. Intervencia homocysteínu sa teda klinicky neprejavila. Príbeh homocysteínu a následných kardiovaskulárných ochorení je z liečebného hľadiska dnešnými prístupmi v liečbe neovplyvniteľný. Treba naň teda zabudnúť.

**prof. MUDr. Vladimír Krčmery jr., DrSc.**  
**MUDr. Andrea Demitrovičová, Ph.D.**

Univerzita sv. Alžbety a Onkologický ústav  
sv. Alžbety, Bratislava