

HOREČKA NEZNÁMÉHO PŮVODU U GRANULOCYTOPENICKÝCH NEMOCNÝCH (TZV. FEBRILNÍ NEUTROPENIE)

Petr Cetkovský

Klinický úsek, Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

V posledních 30 letech došlo k významnému snížení morbidity i mortality nemocných s febrilní neutropenií (fever of unknown origin – FUO). Do praxe se zavedly moderní antiinfekční preparáty, nové diagnostické metody či prognostické modely umožňující stratifikaci nemocných dle rizika. Pro zahájení a vedení antiinfekční terapie byly vyvinuty postupy, umožňující rychlé zahájení terapie. Vzhledem k tomu, že FUO je jednou z nejčastějších a nejvýznamnějších naléhavých situací v hematologii, zůstává promptní zahájení empirické antiinfekční terapie již po mnoho let základním kamenem léčby tohoto stavu. Nejvýznamnější změnou ve složení empiricky podávaných antibiotik je opuštění automatického přidávání glykopeptidového antibiotika při přetrvávání febrilií, neboť glykopeptidy jsou obvykle přidávány cíleně až dle výsledků kultivací. Velkým přínosem je též existence nových, méně toxických a velmi účinných antimykotik. Největším problémem posledních desetiletí je objevení se nových, nebezpečných, multirezistentních, nosokomiálních bakteriálních kmenů. Doufáme, že v blízké budoucnosti budou k dispozici nové, rychlé testy, jejichž základem nebude klasická kulturační metoda. Tyto diagnostické metody by mohly umožnit rychlou detekci především houbových agens, a tím vést, alespoň částečně, ke změně empirické terapie v pre-emptivní. Avšak navzdory mnoha pokrokům zůstává diagnostika a léčba febrilní neutropenie nadále problémem i výzvou.

Klíčová slova: febrilní neutropenie, granulocytopenie, antiinfekční léčba, glykopeptidová antibiotika, antimykotika, multirezistentní bakteriální kmeny, empirická terapie, pre-emptivní terapie.

FEVER OF UNKNOWN ORIGIN IN PATIENTS WITH NEUTROPENIA (SO-CALLED FEBRILE NEUTROPENIA)

In recent 30 years we were able to reduce mortality of the patients with febrile neutropenia (fever of unknown origin – FUO). This was particularly due to modern anti-infective drugs, new diagnostic tools, new prognostic models enabling risk stratification of the patients. There has been developed new guidelines for quick therapy initiation. So antibiotics (ATBs), which are still basic stone of FUO treatment, can be promptly and appropriately administered. This is really important in fact, that FUO is one of the most important and emergent situation in very hematologic patients. There is also one important change in the politics of ATB administration in recent year, which mean, that glycopeptide ATBs are used only after proper cultivation, not just in persistent fever. To our advantage, now we have got new ATBs and antimycotics, which are less toxic and more efficacious. In context with modern ATBs, there is wide range of new multiresistant nosocomial flora, which is really increasing problem. We hope, that in future, there would be new rapid laboratory tests, that would not only be based on cultivation method. And due to this test we could have been able to detect mainly mycotic infection and treat this infection in pre-emptive, not only empiric way. Despite of progress in this field, there is still much to do in diagnosis and treatment of FUO.

Key words: febrile neutropenia, granulocytopenia, anti-infective treatment, glycopeptide ATBs, antimycotics, multiresistant nosocomial flora, empiric therapy, pre-emptive therapy.

Klin Farmakol Farm 2007; 21(2): 67–73

Úvod

V posledních několika dekádách došlo k vylepšení protinádorových terapií zavedením nových léků, monoklonálních protilátek či chytrých malých molekul i transplantací kmenových buněk krvetvorby (hematopoietic stem cell transplantation – HSCT). Většina těchto intenzivních postupů je spojena s postižením vrozené i získané imunity. Jedním z nejvýznamnějších problémů intenzivních antitumorních léčeb je jejich hematologická toxicita, především postižení megakaryocytární řady a leukocytárních linií. Postchemoterapeutická granulocytopenie, tedy nedostatek (či chybění) granulocytů (v anglosaské literatuře označované jako neutropenie), je považována za nejvýznamnější sekundární defekt imunity (1, 2). V jejím důsledku jsou nemocní vystaveni vysokému riziku infekčních komplikací a navzdory vylepšení protitumorních protokolů, infekce zůstávají nej-

častější příčinou morbidity i mortality těchto nemocných. Především v těch případech, kdy antibiotická (ATB) terapie není podána včas (3). Nezanedbatelná je i skutečnost, že granulocytopenie a infekce vedou často ke snížení intenzity dávky následné chemoterapie. Ta je často podávána opožděně, což má negativní dopad na výsledky (4).

Vzhledem k tomu, že s infekčními komplikacemi u granulocytopenických nemocných se setkává stále více lékařů (hematologové, onkologové, infektologové, internisté, pediatři ale i praktičtí lékaři), tak od roku 1990 byly v USA k usnadnění péče o tyto nemocné vydány první guidelines, jejich aktualizace byla provedena v letech 1997 a 2002 (5). V České republice takové celostátně platné doporučení publikováno nebylo, tématu ale bylo věnováno mnoho článků, kapitol v knihách i přednášek (6–11).

Definice pojmů

Stupně postchemoterapeutické neutropenie (granulocytopenie)

Riziko infekcí je rozdílné dle hodnoty granulocytů:

- mírná granulocytopenie – $0,5 \times 10^9/l$ až $1,0 \times 10^9/l$ – riziko infekcí je mírné;
- středně těžká granulocytopenie – $0,1 \times 10^9/l$ až $0,5 \times 10^9/l$ – riziko infekcí významné;
- těžká granulocytopenie – méně než $0,1 \times 10^9/l$ – riziko infekční komplikace je extrémně vysoké; infekce mívají těžký průběh.

U nemocných se sníženými hodnotami leukocytů je nutné provést jejich diferenciální rozpočet; vhodné je nespokojit se s diferenciálním rozpočtem provedeným přístrojem, ale požádat o provedení hematologa či zkušeného hematologického laboranta.

Horečka neznámého původu (fever of unknown origin – FUO) u granulocytopenických nemocných (synonymum: febrilní neutropenie)

Existují různé definice FUO (jedná se vždy o stav spojený s hodnotou granulocytů nižší než $0,5 \times 10^9/l$, případně i do $1,0 \times 10^9/l$ tehdy, očekávali se další pokles neutrofilních segmentů např. po chemoterapii, přípravě před HSCT, atd.):

- horečnatý stav s jednorázově naměřenou teplotou $38,1^\circ\text{C}$ a vyšší;
- teplota $37,8\text{--}38,0^\circ\text{C}$ trvající déle než 1–6 hodin;
- teplota v rozmezí $37,4\text{--}37,8^\circ\text{C}$ trvající alespoň 24 hodin;
- existují i další rozmezí a definice.

Vždy je měřena teplota v axile, ne teplota tzv. „jádra“.

Zvláštnosti infekcí**u granulocytopenických nemocných**

Vzhledem k omezené schopnosti vytvořit zánětlivý infiltrát při granulocytopenii se infekce chovají „zrádně“ (7). Často lze např. pozorovat tzv. „pneumonii bez pneumonie“: při histologickém vyšetření bývá jasný obraz zánětu, avšak klinický obraz bývá chudý a běžné zobrazovací metody (zadopřední rtg snímek plic) nemusí stav objasnit a nález pneumonie může přinést až vyšetření výpočetní tomografií (CT) s vysokou rozlišovací schopností (high-resolution CT – HRCT) či spirální CT. Protože při nedostatku funkčních granulocytů nelze počítat s fagocytární funkcí leukocytů a následným vytvořením hnisu, tak spíše než vznikem abscesů se infekce klinicky „chovají jako flegmóna“ (v anglosaské literatuře označováno jako „cellulitis“; tento termín nemá nic společného s českým termínem celulitida). Je důležité, že obvykle **jediným příznakem i velmi závažné infekce bývá pouze horečka**.

Spektrum patogenů způsobujících infekce u granulocytopenických nemocných se stále mění

Etiologické spektrum patogenů je daleko širší než u běžné populace či ostatních nemocných s normálními hodnotami granulocytů. Jde především o nosokomiální, méně často komunitní, infekce. Možných patogenů bylo popsáno obrovské množství (5) a navíc příčinných infekčních patogenů může u jednoho nemocného být i několik najednou.

Není překvapivé, že infekce jsou nejčastěji endogenní (pocházející z kolonizace nemocného), tato endogenní, často saprofytická, flóra se u imunokompromitovaných nemocných stává patogeny. Dalším zdrojem infekcí jsou exogenní mikroorganizmy nízké

virulence (u granulocytopenických nemocných se stávají invazivní a způsobují těžké infekce), kterým je nemocný vystaven ze zevního prostředí, například z kontaminovaného vzduchu (hlavně houby, především *Aspergillus spp.*) nebo vody, přenosem od ostatních pacientů (může být velmi nebezpečné) či zdravotnickým personálem, též z diagnostických a jiných nástrojů a zařízení (např. vankomycin-resistentní enterokoky – VRE).

Bakteriální patogeny

V „dávne historii“ (v šedesátých a sedmdesátých letech minulého tisíciletí) byly hlavními patogeny způsobujícími infekce u imunokompromitovaných nemocných G- bacily (především *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*) z gastrointestinálního traktu (GIT). Zavedením profylaktického podávání ATB došlo k snížení počtu G- bakteriemií a naopak, ke zvýšení infekcí vyvolaných G+ koky. V roce 2000 již bylo více než 70 % všech infekcí potvrzených nálezem v hemokultuře (bloodstream infections, BSIs) způsobeno G+ patogeny (12, 13). Avšak soustředění se na G+ BSIs vedlo k podhodnocení významu G- agens. Pro toto tvrzení existují následující důkazy: infekce v tkáních (např. plic, močového traktu či měkkých tkání) bývají způsobeny především G- patogeny (14), a v některých institucích, např. M. D. Anderson Cancer Center v Texasu, četnost výskytu septikémie vyvolané *Pseudomonas spp.* byla v letech 1972–1981 a 1991–1995 podobná (15).

Přesné vysvětlení změny etiologického BSIs agens z G- na G+ je předmětem mnoha studií, za příčinu se považuje rutinní používání centrálních žilních katétrů (ČŽK) (12), aplikace fluorochinolonů v profylaxi infekcí (16), podávání cyklů obsahujících vysoké dávky cytarabinu u nemocných s akutními leukémiemi (17) či rutinní podávání blokátorů protonové pumpy (v důsledku nedostatečné baktericidní funkce acidity žaludečního prostředí (18)).

Rezistentní bakteriální kmeny: nový a náležitý problém

V posledních desetiletích se u febrilních granulocytopenických nemocných objevil nový velký problém: rezistence G+ koků k beta-laktamovým ATB. Na některých pracovištích se častým problémem staly infekce vyvolané methicilin (oxacilin) rezistentním *Staphylococcus aureus* (MRSA), methicilin (oxacilin) rezistentním *Staphylococcus epidermidis* a penicilin-rezistentními streptokoky (13). Selektivní tlak ATB může vést k výskytu závažných infekcí vyvolaných i jinými G+ organizmy rezistentními k beta-laktamovým ATB, např. *Corynebacterium jeikeum*, *Leuconostoc*, *Lactobacillus* či viridující streptokoky (ti mohou způsobit fulminantní bakteriémie s akut-

ním respiračním a renálním selháním, vedoucím k rychlé smrti granulocytopenického pacienta – 19, 20). Právě obava z těchto nebezpečných G+ patogenů vedla k tomu, že se glykopeptidy (především vankomycin – VAN, ale též teikoplanin) počaly používat velmi časně v empirické terapii FUO. Následek na sebe nenechal dlouho čekat: objevila se snížená citlivost (či dokonce rezistence) k VAN některých důležitých G+ agens (především VRE). To vedlo k zařazení nových ATB s aktivitou proti G+ spektru do léčebných schémat a brzy došlo k vývoji rezistence i k těmto novým lékům, např. linezolidu (21). V současné době je snaha o velice racionální ATB terapii s restrikcí aplikace glykopeptidů: obvykle se nepodávají jako dříve při pouhém přetrvávání febrilií, ale pouze při jasných zdůvodněních (především kultivačním nálezem G+ agens citlivého pouze na glykopeptidy atd.).

Jako následek aplikace širokospektrých ATB, především beta-laktamových (peniciliny, cefalosporiny i karbapenemy), v důsledku selektivního tlaku a indukce širokospektré chromozomální beta-laktamázy (ESBL), se počaly objevovat obávané multirezistentní nozokomiální G- kmeny, především *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Escherichia coli*, *Citrobacter spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* a další. Některé z těchto kmenů jsou citlivé pouze ke kolimycinu (který bohužel u nás přestal být registrován a je k dispozici jen na mimořádný dovoz či na specifický léčebný program, intenzivní tlak na opětovnou registraci se stává nezbytností).

Infekce vyvolané houbami

Mnoho faktorů, z nichž je pravděpodobně nej důležitější těžká a dlouhodobá granulocytopenie, jsou příčinou výskytu houbových infekcí u granulocytopenických nemocných s malignitami. Dalšími faktory jsou především aplikace kortikosteroidů, širokospektrých ATB, přítomnost ČŽK, podání intenzivní chemoterapie, pokročilý věk, pokročilé stadium malignity či přítomné poškození tkání (1). Nejčastěji u nemocných s FUO jsou houbové infekce vyvolané *Candida spp.* či *Aspergillus spp.* Kandidóza (akutní či chronická diseminovaná či tzv. single-organ candidiasis) může být jak primární, tak se může jednat o superinfekci po předcházející bakteriální infekci u granulocytopenického pacienta. V minulosti byl nejčastější nález *Candida albicans*. Se širokým profylaktickým používáním flukonazolu se častěji detekují non-albicans *Candida spp.* a kandidy rezistentní na azoly (22); účinné jsou echokandiny (kaspofungin, micafungin). Aspergilóza je nejčastější houbami vyvolanou infekční komplikací granulocytopenických hematologických nemocných. Nebezpečné je, že byl nedávno popsán *Aspergillus* rezistentní k am-

fotericinu B (Ampho-B), např. *Aspergillus terreus*; z prvních publikací se pozoruje stoupající frekvence jeho výskytu (23). Z dalších oportunních hub stojí za zmínku *Fusarium spp.* či *Zygomycetes* (především *Mucorales*); mnohé z nich jsou rezistentní ke všem známým antimykotikům (včetně Ampho-B). Určitým příslibem, postaveným zatím na laboratorních datech, by mohlo být nedávné zavedení posakonazolu do klinické praxe.

Anaerobní bakteriémie

Anaerobní BSIs se vyskytují u méně než 5% nemocných s FUO (19) a incidence se během posledních 30 let téměř nezměnila (13). Ve zvýšeném riziku anaerobní bakteriémie jsou nemocní s granulocytopenickou enterokolitidou (též nazývanou někdy typhlitis), intraabdominálními, perirektálními či periodontálními infekcemi; často jde o polymikrobiální infekce (1).

Klinický obraz

Klinický obraz, vzhledem k absenci adekvátní zánětlivé odpovědi, může být velmi proměnlivý, obvykle je „chudý“, závisí na etiologickém agens, rozsahu invaze a stupni oslabení organismu. Nejčastěji jediným příznakem i velmi závažné infekce bývá „pouze“ zvýšená teplota (hodnoty viz definice). Rozličné lokalizované nebo generalizované infekce, např. horních dýchacích cest, pneumonie, měkkých tkání či intraabdominální infekce atd., lze zpočátku zaznamenat spíše výjimečně.

Jako FUO je nutno někdy léčit i stav bez teploty, který ale imponuje jako infekční dle jiných ukazatelů (laboratorní, změněný stav vědomí atd.).

Anamnéza a fyzikální vyšetření

Je třeba velmi pečlivě odebrání anamnézy a provedení klinického vyšetření, s detailním zaměřením na dutinu ústní, nosní, vedlejší dutiny a nosohltan, dále na kůži a kožní adnexa a anální či genitální oblast. Je třeba též velmi pečlivě hledat zánětlivé změny v okolí vstupu ČŽK či v místech po předchozích invazivních zákrocích (aspirace kostní dřeně atd.); změny často nejsou plně vyvinuty, ale obvykle se jedná o jen „naznačené“ symptomy. Pečlivé klinické i laboratorní vyšetřování nemocných je třeba denně opakovat po celou dobu léčby (a zvláště tehdy, jestliže teplota po úvodní antibiotické léčbě neklesá). Je vhodné připomenout, že u nemocných léčených kortikoidy, především při afekcích v abdominální oblasti, může bolest, tento nejdůležitější symptom, chybět (hlavně při progresi stavu a vzniku peritonitis). Provedením fyzikálního vyšetření se nesmíme uspokojit, neboť část nemocných s normálním nálezem při fyzikálním vyšetření plic má abnormální nález při rtg či častěji HRCT či spirální CT plic.

Ostatní vyšetřování

Chybění adekvátní zánětlivé odpovědi činí některá vyšetření nepoužitelnými (např. pyurie, nálezy pneumonie na rtg plic atd.). Obvykle se žádná jednoznačně definovaná infekce nemusí zjistit. Při teplotách je nutno provádět opakované odběry krve na hemokultivaci (bakteriální i mykotickou); výsledky hemokultury mohou (ale nemusí) být pozitivní. Doporučuje se provádět současně odběr krve na kultivaci jak z periferní žíly, tak z ČŽK. Čas do konstatování positivity (time to positivity – TTP) delší než 120 minut mezi kulturami nabranými z ČŽK a periferní žíly je velmi specifický pro infekci vyvolanou ČŽK (24). Kromě vyšetření krve je dále nutno provést opakované odběry moči na bakteriologické a mykologické vyšetření. Důležité je, že pokud existují místa podezřelá z lokalizované infekce, tak je třeba vyvinout enormní snahu k získání materiálu k mikrobiologickému a cytologickému vyšetření; možno využít i tzv. biopsii tenkou jehlou. Přínosná může být biopsie a kultivace z kožních či slizničních lézí. Je-li přítomen výpotek (hrudní, abdominální, atd.), tak nález z kultivace výpotku může být velmi vypovídající (7). Je-li z klinického nálezu podezření, provádějí se opakované stěry z rektu a kultivace sto-

rozhodování u FUO. Určení rizikové kategorie nám identifikuje nemocné, které je možno léčit ambulantně perorálními ATB a umožní stratifikaci nemocných, kteří mohou mít prospěch z aplikace antimykotik. Granulocytopeničtí pacienti s FUO tvoří totiž velmi heterogenní skupinu, v níž všichni pacienti nemají stejné riziko výskytu život ohrožujících infekčních komplikací či dokonce smrti. Byly publikovány 2 skórovací systémy (25, 26), v tabulce 1 je uvedena modifikace tzv. Multinational Association of Supportive Care (MASCC) in Cancer Risk Scoring Index for Identification of Low-Risk Febrile Neutropenic Patients at Presentation.

Dle tohoto MASCC systému jsou definovány rozličné proměnné, které mají příznivý vliv na osud nemocných. Má-li rizikové skóre hodnotu 21 či vyšší, jedná se o nemocného s nízkým rizikem komplikací (do 5% komplikací). Nevýhodou této studie je fakt, že obsahovala jen velmi málo nemocných s akutní leukémií – typických pacientů s vysokým rizikem, kteří nebývají léčeni ambulantně.

Akutní terapie FUO: základní principy, empirická aplikace ATB

V 60. let minulého století bylo prokázáno, že

Tabulka 1. Mnohonárodní společnost pro podpůrnou péči: skórovací index pro určení rizika nemocných s nádorem pro identifikaci febrilních neutropenických nemocných s nízkým rizikem při objevení teploty (1, 25, 26)

Charakteristika	Skóre
Rozsah nemoci (vybrat pouze jednu možnost)	
Žádné symptomy	5
Mírné symptomy	5
Střední symptomy	3
Bez hypotenze	5
Bez chronické instruktivní plicní nemoci	4
Solidní nádor nebo bez houbové infekce	4
Bez dehydratace	3
Ambulantní nemocný při objevení teploty	3
Věk nižší než 60 let (nelze aplikovat u nemocných mladších 16 let)	2
Pozn.: Je-li rizikové skóre 21 či vyšší, jedná se o nemocného s nízkým rizikem komplikací (do 5% komplikací).	

lice, okolí ČŽK, event. lumbální punkce s vyšetřením mozkomíšního moku atd. Dále se provádějí základní biochemická laboratorní vyšetření k objasnění funkce ledvin, jater, parametrů zánětu atd. Další, zvláště zobrazovací vyšetření, se provádějí podle klinického nálezu. Obligatorní je provedení snímku orgánů dutiny hrudní během prvního dne FUO (tedy i v případě, nejsou-li z klinického obrazu patrné známky plicního postižení, což je téměř vždy). HRCT plic či spirální CT plic či jiných orgánů je vhodné provést vždy při podezření na postižení plic zánětem.

Stanovení rizika, stratifikace granulocytopenických nemocných s FUO

Stanovení rizikové kategorie febrilního granulocytopenického nemocného patří do iniciálního

bakteriémie způsobená G- kmeny (především *Pseudomonas aeruginosa*) byla spojena s vysokou mortalitou, neboť bez patřičné terapie více než 50% nemocných umíralo do 48 hodin. Toto pozorování vedlo ke vzniku tzv. empirické terapie (v 70. letech 20. století): okamžitému zahájení kombinace ATB s účinkem proti G- agens včetně *Pseudomonas aeruginosa*. Důsledkem byl dramatický pokles úmrtnosti febrilních granulocytopenických nemocných. Toto poučení platí dodnes.

Stanovení diagnózy FUO je i dnes jasnou indikací k zahájení okamžité empirické ATB a další podpůrné terapie (intenzita se řídí rizikovými faktory a dalšími nálezy – viz dále), která musí být zahájena bezprostředně po vzniku horečky, a to i tehdy, nejsou-li žádné další známky infekce. Nečeká se tedy na výsledky

žádných diagnostických metod (hemokultivace, rtg atd.), neboť pozdější zahájení podávání ATB (i jen o několik hodin) by mohlo mít za následek rozsáhlé rozšíření infekce, která by již nemusela být zvládnuta. Jen zcela výjimečně, je-li důvodné podezření na neinfekční původ horečky (např. potransfuzní, poléková či alergické reakce) lze nedlouho vyčkávat (viz tabulka 2). Lokalizované infekce je třeba řešit ve spolupráci s chirurgem, stomatologem, ortopedem atd., doplňující vyšetření (ultrazvuk, CT či MRI) před event. zákrokem bývá přínosné a vyloučí zbytečnou traumatizaci. Zásadou je zahájit aplikaci ATB co nejdříve po diagnostikování FUO, obvykle baktericidních ATB v maximálních terapeutických dávkách (adjustovaných dle renálních a jaterních funkcí), obvykle je aplikováno více ATB v kombinaci. I když kulturační vyšetření prokáže vyvolávající patogenní agens (přibližně u 30 % FUO), není vhodné ukončovat širokospektrou ATB aplikaci a podávat jen ATB kryjící úzké spektrum (např. VAN na nález citlivého G+ agens), neboť často může existovat další patogen. Dalším důvodem je prevalence bakteriální superinfekce.

Výběr ATB

K dispozici je větší množství ATB (viz tabulka 3), která obvykle se kombinují. Na jejich výběr i kombinace je mnoho názorů, ani velké množství provedených studií nepřineslo v této věci jasno. V USA jsou doporučené postupy pravidelně publikovány (5), avšak průběžně se měnící spektrum vyvolávajících agens, změna původně vzácných agens v běžné patogeny či vývoj rezistence k antiinfekčním lékům ukazují, že žádné léčebné doporučení nemůže být univerzální a dlouhodobě platné. Nicméně platí, že výběr ATB závisí na několika proměnných:

Proměnné závislé na nemocném

- stupeň rizikovosti nemocného s FUO (definice nemocného s nízkým rizikem viz tabulka 1.);
- hloubka a předpokládaná délka trvání granulocytopenie;
- základní diagnóza: vysoké riziko u nemocných s diagnózou akutní leukémie, HSCT, komplikace (např. nemoc z reakce štěpu proti hostiteli (GvHD – graft-versus-host disease), terapie kortikosteroidy, aktivní základní choroba atd.);
- celkový klinický stav nemocného: funkce vitálně důležitých orgánů, věk, komorbidita, přítomnost toxicity protinádorové terapie atd.;
- druh imunitního defektu a stavy jej prohlubující: imunosupresivní terapie, hypogamaglobulinémie.

Proměnné závislé na původci infekce

- základ: vždy je nutno aplikovat ATB účinná proti G- bakteriím;

Tabulka 2. Neinfekční důvody febrilií

1. Léky a transfuzní přípravky

- běžné: především amphotericin B, vzácně mnoho běžně užívaných léků (např. furosemid, atd.);
- cytokiny: interleukiny, interferony, G-CSF (granulocytární kolony stimulující faktor);
- monoklonální a polyklonální protilátky;
- transfuzní přípravky, krevní deriváty (především imunoglobuliny);

2. Ostatní (drogy: pervitin, extáze, kokain atd.).

3. Komplikující komorbidita

- žilní trombóza, plicní embolie, disekce aneurysmatu, tyreotoxické krize, atd.
- alergické reakce;
- GvHD (graft-versus-host disease, nemoc z reakce štěpu proti hostiteli).

4. Základní maligní onemocnění

Tabulka 3. Vybraná antibiotika používaná v léčbě FUO s obvyklým dávkováním

Peniciliny	
amoxycilin+kyselina klavulanová	parenterálně: až 3 × 1,2 g denně, perorálně: 3 × 600–1200 mg denně.
piperacilin-tazobaktam	parenterálně: až 3–4 × 4,5 g denně
Aminoglykosid	
amikacin	15 mg/kg/den (v jedné denní dávce)
Cefalosporiny	
ceftazidim	do 6 g/den (rozděleně ve 3 dávkách)
cefepim	do 6 g/den (rozděleně ve 3 dávkách)
cefoperazon+sulbaktam	do 8 g/den (rozděleně ve 2 dávkách)
Karbapenemy	
meropenem	3–6 g/den (rozděleně ve 3 dávkách)
imipenem/cilastatin	1,5–4 g/den (rozděleně ve 3–4 dávkách)
Fluorochinolony	
ciprofloxacin	perorálně: 2–3 × 500–750 mg/den parenterálně: 2–3 × 200 mg/den
levofloxacin	parenterálně: 2 × 500 mg/den
Glykopeptidy	
vankomycin	4 × 500 mg/den alternativa: 2 × 1000 mg/den (aplikace po dobu nejméně 60 minut)
teikoplanin	200 až 400 mg/den (první den dvojnásobek)
Linkosamidy	
klindamycin	perorálně či parenterálně: až 2700 mg/den (rozděleně ve 3–4 dávkách)
Nitroimidazoly	
metronidazol	parenterálně: 3 × 500 mg/den perorálně: 2–3 × 500 mg/den
ornidazol	parenterálně: 2 × 500 mg/den
Oxazolidinony	
linezolid	perorálně: 2 × 600 mg/den parenterálně: 2 × 600 mg/den

Pozn.: dávkování uváděno pro dospělé nemocné.

- zohlednit při zahájení empirické terapie ATB možnou etiologii podle typu infekce (iniciální rozšíření terapie);
- o anaerobní krytí: intraabdominální, perirektální či periodontální postižení;
- dříve se běžně používalo i rozšíření spektra o G+ krytí: u suspektního původu teploty z přítomnosti CŽK (obvykle je vhodné „podezřelý“ CŽK extrahovat), kožní a slizniční afekce, dnes se doporučuje počkat (dovolí-li to stav nemocného, např. oběhová stabilita atd.) a tato ATB přidat jen při nálezu agens citlivých jen na tato ATB;
- zohlednit epidemiologickou situaci v nemocnici a na oddělení (nosokomiální polyrezistentní mikroorganizmy, jejich citlivost na ATB atd.).

Další proměnné

- alergie pacienta na uvažované ATB;
- vždy vzít v úvahu i hodnoty funkčních ledvinných či jaterních testů nebo způsob eliminace ATB atd.

Přehled vybraných ATB používaných v léčbě FUO a jejich orientační dávkování je uvedeno v tabulce 3 (volně upraveno dle 7). Je zavedenou zása-

dou, že u granulocytopenických pacientů podáváme vždy dávku blízkou se horní doporučené hranici.

Příklady empirické ATB terapie

Nízké rizikové nemocní

U této skupiny nemocných (definice v tabulce 1) lze ATB terapii zahájit u nemocných v ambulantní péči a až při nepříznivém vývoji stavu je léčit během hospitalizace. Obvykle se ATB terapie začíná podáváním amoxicilinu s kyselinou klavulanovou dohromady s chinolonem; aminoglykosid je možno aplikovat v průběhu denních ambulantních kontrol či návštěvních služeb u nemocného (lze ale očekávat problém s úhradou od zdravotních pojišťoven). Podmínkou je dobrá spolupráce nemocných akceptujících poučení, že v případě zhoršení stavu (především objevení se teploty) se okamžitě dostaví do nemocnice a antiinfekční terapie bude upravena. Většinou se následně pokračuje za hospitalizace aplikací ATB intravenózně.

Středně a vysoce rizikové nemocní

Základní zásadou je tyto nemocné vždy léčit v průběhu hospitalizace (či alespoň za hospitalizace léčbu zahájit). Je zvykem ATB podávat v kombinaci (ale monoterapie je možná, viz dále) a obvykle parenterálně (alespoň zpočátku). Léčebná strategie se v průběhu let měnila: původně se těmto skupinám středně a vysoce rizikových pacientů podávala kombinace širokospektrého beta-laktamového ATB s protipseudomonádovým účinkem a aminoglykosidu. Tyto kombinace bývaly zvoleny pro možnou teoretickou výhodu jejich aktivity proti širšímu spektru patogenů, pravděpodobnou synergistickou účinnost proti G- agens, rychlejší baktericidní účinek, rychlejší dosažení baktericidní koncentrace v séru, potenciální snížení vzniku rezistence a prokázaný efekt proti anaerobům. Nevýhodou byl suboptimální efekt proti G+ kůkům a vedlejší účinky (nefrotoxicita, ototoxicita, atd.). Pro omezení toxicity se někdy nahrazoval aminoglykosid chinolonem či se aplikace aminoglykosidu ukončovala po 2–3 dnech v případě, pokud nebylo prokázáno G- agens (tyto strategie ale neměly oporu ve studiích provedených na dostatečném počtu nemocných). V 80. letech minulého století byla na trh uvedena nová ATB s rozšířeným spektrem: cefalosporiny 3. a 4. generace, karbapenemy, modernější chinolony a beta-laktamová ATB kombinovaná s inhibitory beta-laktamázy. V devadesátých letech minulého století byly provedeny kvalitní studie na dostatečných vzorcích pacientů, které prokázaly, že podávání piperacilin-tazobaktamu, ceftazidimu, cefpiromu, cefepimu, cefoperazon + sulbaktamu, meropenemu či imipenem-cilastatinu v monoterapii je stejně účinné jako kombinace širokospektrého

beta-laktamového ATB s protipseudomonádovým účinkem a aminoglykosidu (27–31). Monoterapie bývá snadněji aplikovatelná, má méně toxických účinků, avšak nejasný zůstává fakt, zda některý z těchto léků je účinnější než ostatní. I v současnosti se v 1. linii používají kombinace, ale provedená meta-analýza prokázala, že monoterapie je spojena s nesignifikantním trendem lepšího přežití, významnou výhodou v prevenci selhání léčby, měla méně vedlejších účinků a podobný počet superinfekcí (32). V současné době tedy existence více ATB, která mají podobnou účinnost i bezpečnost, umožňuje brát při výběru ATB do úvahy i ekonomickou stránku jako například efektivnost či možnost minimalizace nákladů atd. (33).

Použití glykopeptidů

Podávání glykopeptidů, především VAN (ale i teikoplaninu) v první linii terapie FUO je kontroverzní. Časné použití VAN (obvykle po 2–3 dnech přetrvávajících febrilií po zahájení úvodní ATB terapie), tak hojně využívané v minulých desetiletích, mělo sice dočasnou výhodu v pokrytí infekcí G+ vyvolaných kmeny rezistentními na ATB použitá v iniciální terapii, např. MRSA, viridující streptokoky, enterokoky, *Corynebacterium spp.*, atd. (1). V současnosti je trend glykopeptidy empiricky nepřidávat do 1. linie ATB léčby FUO, neboť nadužívání glykopeptidů vedlo ke vzniku mnoha problémů; nejpálčivější z nich je objevení se VRE. Nové studie prokázaly, že pokud se podává iniciálně ATB s dobrou aktivitou proti G+ agens (např. piperacilin/tazobaktam, meropenem, imipenem či cefepim), tak nepřidání VAN do iniciální ATB kombinace a omezení podávání VAN pouze v případě nálezu na VAN citlivého agens, nevedlo ke zvýšení morbidit a mortality nemocných (34, 35), s výjimkou bakteriemií vyvolaných viridujícími streptokoky.

Historicky výjimky tvoří následující případy:

- nemocní s vysokým rizikem infekce způsobených viridujícími streptokoky (prováděná profylaxe aplikací chinolonů, nemocní s mukozitidou GIT atd.),
- přítomnost známek těžké infekce spojené s přítomností ČŽK,
- známá kolonizace nemocného agens citlivými pouze na glykopeptidy,
- FUO s hypotenzí v době objevení (pozor, ale i dobrá účinnost ATB terapie proti G- je nutná, především na pracovištích s prokázanými nosokomiálními G- kmeny).

Rozhodnutí o podání glykopeptidů v těchto dříve „jasných“ případech (s výjimkou kolonizace nemocného agens citlivými pouze na glykopeptidy) zůstává na ošetřujícím lékaři.

Další opatření

1. Rychlá a dostatečná hydratace dle hodnot krevního tlaku, centrálního žilního tlaku či dalších výsledků monitorace, včetně terapie vazopresory při nedostatečné odpovědi na volumovou terapii.
2. Aplikace granulocytární kolony stimulujícího faktoru (G-CSF) při těžké a protražované granulocytopenii (mít na paměti teoretickou možnost stimulace tumorózního klonu u myeloidních malignit).
3. Ostatní opatření: imunoglobuliny, náležitá nutrice, event. aplikace koncentrátů granulocytů atd.
4. Postupovat i dle výsledků některých laboratorních vyšetření, např. interleukinu 6 či 8 (36).

Hodnocení odpovědi, délka podávání a úprava ATB

Ve studiích bylo prokázáno, že průměrná doba odpovědi na úvodní ATB terapii u nemocných s granulocytopenií a maligní chorobou je 5–7 dní, u nemocných s nízkým rizikem je kratší (obvykle 2 dny). Proto se jeví jako smysluplné neměnit úvodní ATB léčbu po dobu 3–5 dnů pokud nedochází ke zhoršování stavu (např. oběhová nestabilita, progresse nálezu na rtg atd.), dokonce i v tom případě, že nemocný zůstává febrilní. Naopak, při nálezu agens rezistentního na podávaná ATB či zhoršování klinického stavu, musí být ATB promptně upravena.

Délka aplikace úvodní kombinace ATB v případě úspěchu

V případě, že se jednalo o FUO (většina nemocných), tak se ATB podávají obvykle do vymizení teplot a normalizace hodnot granulocytů. Pokus o opatrné ukončení ATB během přetrvávající granulocytopenie může být i při tzv. „velmi dobrém klinickém“ stavu riskantní (u části nemocných může dojít k těžké infekci, část nemocných ukončení ATB toleruje velmi dobře). Pokud se nejedná o typickou FUO, ale nemocný má klinicky či mikrobiologicky dokumentovanou infekční komplikaci (pneumonie, atd.), tak je vhodné ATB podávat do odeznění symptomů i nálezu (klinický, kulturační, rtg atd.), včetně normalizace hodnot granulocytů; aplikaci ATB lze potom ukončit několik dnů (obvykle 3–7) po vymizení všech klinických příznaků infekce.

Obecně se rozhodnutí o délce aplikace ATB řídí následujícími kritérii: tíží a očekávaným trváním granulocytopenie (tedy i rizikovou skupinou nemocného), potřebou další chemoterapie či invazivních výkonů, klinickým stavem nemocného (oběhová stabilita, atd.) a event. přítomností mukozitidy GIT, infekce místa vstupu ČŽK atd.

Postup u FUO přetrvávající navzdory empirickému podávání ATB

Přetrvávání febrilní, navzdory aplikaci empirické ATB terapie, je důvodem modifikace postupu. Většina pracovišť má pro tyto situace vypracované jasné definované postupy. Pokud není stav vysvětlen (především kultivačním nálezem), tak příčin přetrvávání febrilií může být celá řada: nejčastěji se jedná o infekce rezistentním bakteriálním kmenem, houbovou infekci či infekci vyvolanou atypickým agens (např. *Pneumocystis jirovecii*, toxoplasma, mykobakteria, viry atd.), vždy nutno vyloučit i kryptogenní infekci bakteriální, houbovou či virovou (absces, endokarditida atd.). Prvním krokem, jak před zahájením empirického podávání ATB, tak před případnými změnami je vyloučení neinfekční příčiny (tabulka 2). Aby se stav objasnil, je vhodné opakovat původní vyšetření a vhodně je doplnit dalšími (HR CT plic a břicha event. vedlejších dutin, speciální metody pro detekci atypických agens atd.), zvážit výměnu ČŽK (provést vždy, je-li nalezena houba, *Pseudomonas spp.* či *Stenotrophomonas spp.*, *Bacillus spp.* nebo *Clostridium jeikeum*) atd.

Pokud kontrolní vyšetření neprokáže žádné nové skutečnosti, tak jsou možné 3 následující situace:

1. Pokračovat v původní kombinaci a empiricky přidat (či vyměnit) antimykotikum.
2. Provést empiricky změnu původní kombinace, například ukončení piperacilinu-tazobaktamu či cefalosporinu 3. či 4. generace a zahájení aplikace karbapenemu.

Pokud přetrvává teplota i po normalizaci hodnot granulocytů, je nutno provést opět kontrolní vy-

šetření nemocného, především pátrat pro kryptogenních infekcí (bakteriální, mykotické či virové etiologie, především absces, endokarditida atd.).

3. V minulosti se nejvíce používala následující varianta: pokračovat v původní kombinaci a přidat empiricky glykopeptid. Toto opatření se v současnosti opouští a glykopeptidové ATB se na většině pracovišť přidává k původní empirické ATB terapii pouze v případě nálezu agens rezistentního na podávaná ATB. Přidání glykopeptidů totiž nevedlo ke zlepšení osudu nemocných; naopak: negativním důsledkem je vzestup rezistencí, především VRE. Navíc vede tento často zbytečný krok k oddálení úpravy antimykotické terapie.

Empirická antimykotická terapie

Houbové infekce jsou příčinou FUO u 2–10% nemocných s nádory, u pacientů s hematologickými malignitami je frekvence ještě vyšší, za některých stavů (prolongovaná granulocytopenie, GvHD s nutností podávání kortikosteroidů atd.) přesahuje 30–69%. Z těchto důvodů se profylakticky přidává antimykotikum po 3–5 dnech přetrvávajících teplot, u nemocných s vysokým rizikem (akutní leukémie, stav po HSCT atd.) se antimykotika podávají preventivně od prvního dne léčby. Optimální antimykotikum ani doba trvání terapie není jasně definována, v posledních letech je k dispozici více účinných antimykotik (vorikonazol, echokandiny, posakonazol i lipidové formy Ampho B).

Závěr

V posledních 30 letech došlo k významnému snížení morbidit i mortality nemocných s FUO.

V denní klinické praxi se používají moderní antiinfekční preparáty, nové diagnostické metody či prognostické modely umožňující stratifikaci nemocných. Největším problémem v péči o febrilní granulocytopenické pacienty představují multirezistentní, nosokomiální kmeny. V současnosti je snaha o vyvinutí nových diagnostických metod k rychlé detekci agens (nepůjde o klasické kultivační techniky); důsledkem by mohl být vyšší počet nemocných léčených preventivně místo empiricky. Avšak stále navzdory mnoha pokrokům zůstává diagnostika a léčba febrilní neutropenie velkou výzvou.

Publikace částečně vznikla spoluprací
v České leukemické skupině CELL
(The Czech Leukemia Study Group for Life,
adresa: www.leukemia-cell.org).

doc. MUDr. Petr Cetkovský, Ph. D.

Klinický úsek, Ústav hematologie a krevní transfuze
U Nemocnice 1, 128 20 Praha 2
e-mail: Petr.Cetkovsky@uhkt.cz

Literatura

1. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the Management of Febrile Neutropenic Patients with Cancer in the 21st Century. *Cancer* 2005; 103: 1103–1110.
2. Grawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy – induced neutropenia. *Cancer* 2004; 100: 228–237.
3. Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med* 1975; 135: 715–719.
4. Chrischilles E, Link B, Scott S, Delgado DJ, Fridman M. Factors associated with early termination of CHOP, and its association with overall survival among patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL)(abstract 1539). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 385a.
5. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730–751.
6. Klener P. Infekční komplikace. In Klener P: *Klinická onkologie*, Galén 2002, Praha, 291–294.
7. Mayer J. Teplota nejasného významu. In Cetkovský P et al.: *Intenzivní péče v hematologii*, Galén 2004, 348–353.
8. Račil Z. Prevence septických komplikací u dospělých nemocných s funkčním hyposplenismem a po splenektomii. *Vnitřní lékařství* 2001; 47: 781–789.
9. Cetkovský P. Příklad strategie antiinfekční terapie u neutropenických nemocných. Změny hodnot tělesné teploty. In Cetkovský P et al.: *Intenzivní péče v hematologii*, Galén 2004, 3494–497, 165–168.
10. Klener P, Vorlíček J (editoři). *Podpůrná léčba v onkologii*. Praha, Galén 1998, 231 s.
11. Klener P. Změny tělesné teploty. In Klener P et al. *Vnitřní lékařství*. Galén 2006, Praha, 23–26.
12. Rolston KVI, Raad J, Whimbey E, Bodey GP. The changing spectrum of bacterial infections in febrile neutropenic patients. In: Klastersky JA, editor. *Febrile neutropenia*. Berlin: Springer-Verlag 1997; 53–56.
13. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. 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.
14. Yadegarynia D, Tarrand J, Raad I, Rolston K. Current spectrum of bacterial infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1144–1145.
15. Chatzinikolaou I, Abi-Said D, Bodey GP, Rolston KV, Tarrand JJ, Samonis G. Recent experience with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with cancer: retrospective analysis of 245 episodes. *Arch Intern Med* 2000; 160: 501–509.
16. Engels EA, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1179–1187.
17. Cordonnier C, Buzyn A, Leverger G, et al. Epidemiology and risk factors for Gram-positive coccal infections in neutropenia. Toward a more targeted antibiotic strategy. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 149–158.
18. Collin BA, Leather HL, Wingard JR, Ramphal R. Evolution, incidence, and susceptibility of bacterial bloodstream isolates from 519 bone marrow transplant patients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 947–953.
19. Fainstein V, Elting LS, Bodey GP. Bacteremia caused by non-sporulating anaerobes in cancer patients. A 12 year experience. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68: 151–162.
20. Elting LS, Bodey GP, Keefe BH. Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case-control study of predisposing factors. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 1202–1207.
21. Hachem RY, Rice L, Hanna H et al. Molecular patterns of decreased vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VREF) susceptibility to linezolid associated with clinical use (abstract 216). 41st Annual Meeting of Infectious Diseases Society of America (IDSA). San Diego: Infectious Diseases Society of America 2003.
22. Kontoyiannis DP, Reddy BT, Hanna H, Bodey GP, Tarrand J, Raad II. 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. Torres HA, Rivero GA, Lewis RE, Hachem R, Raad II, Kontoyiannis DP. Aspergillosis caused by non-fumigatus *Aspergillus* species: risk factors and in vitro susceptibility compared with *Aspergillus fumigatus*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 46: 25–28.

24. Raad I, Hanna HA, Alakech B, Chatzinikolaou I, Johnson MM, Tarrand J. Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann Intern Med* 2004; 140: 18–25.
25. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992; 10: 316–321.
26. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: a multinational scoring system for identify low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3038–3051.
27. Del Favero A, Menichetti F, Martino P et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin/tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1295–1301.
28. Rolston KV, Berkey P, Bodey GP et al. A comparison of imipenem to ceftazidime with or without amikacin as empiric therapy in febrile neutropenic patients. *Arch Intern Med* 1992; 152: 283–291.
29. Feld R, DePauw B, Berman S et al. Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3690–3698.
30. Raad II, Escalante C, Hachem RY et al. Treatment of febrile neutropenic patients with cancer who require hospitalization: a prospective randomized study comparing imipenem and cefepime. *Cancer* 2003; 98: 1039–1047.
31. Giamarelou H, Bassaris HP, Petrikos G et al. Monotherapy with intravenous followed by oral high dose ciprofloxacin versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as initial empiric therapy for granulocytopenic patients with fever. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3264–3271.
32. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 1111–1119.
33. Elting LS, Cantor SB. Outcomes and costs of febrile neutropenia: adventures in the science and art of treatment choices. *Support Care Cancer* 2002; 10: 189–196.
34. European Organization for Research and Treatment of cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *J Infect Dis* 1991; 163: 951–958.
35. Feld R. Vancomycin as part of initial empiric antibiotic therapy for febrile neutropenia in patients with cancer: pros and cons. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 503–507.
36. Nijhuis CO, Kamps WA, Daenen SMG et al. Feasibility of withholding antibiotics in selected febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7437–7444.