

# Febrilní neutropenie

**Febrilní neutropenie**<sup>[1][2]</sup> je **život ohrožující stav**, který vzniká jako **komplikace útlumu krvetvorby**.

Neutropenie vznikne jako následek dřeňového útlumu nejčastěji v rámci chemoterapie u onkologicky nemocných pacientů, výjimečně jako nežádoucí účinek některých jiných léků. Febrilie vzniká jako reakce na infekci. Vzhledem k neutropenii se jedná o jeden z **urgentních stavů** v hematologii<sup>[2]</sup>. Po každé hodině bez adekvátní léčby (zejména vhodná ATB) exponenciálně roste mortalita<sup>[2]</sup>.

## Definice

Febrilní neutropenie je definovaná jako **pokles počtu neutrofilních granulocytů pod 1000/μl**. Dále musí být jednorázově naměřena **tělesná teplota nad 38,3 °C** nebo alespoň dvakrát v průběhu jednoho dne tělesná teplota nad **38,0 °C** (odstup mezi oběma měřeními alespoň 1 hodina)<sup>[3]</sup>.

## Etiologie a patofyziologie

Při granulocytopenii je omezená schopnost organismu tvořit zánětlivý infiltrát a porušena antibakteriální a antimykotická imunita. Infekce probíhají atypicky. Například při kožních infekcích spíše než absces vzniká neohraničená flegmona. Typická je také **pneumonie bez pneumonie** s poslechovým nálezem odpovídajícím pneumonii, vysokým CRP ale s negativním rentgenologickým nálezem. Febrilní neutropenie může přecházet do neutropenické sepse, která může progredovat až do multiorgánového selhání. Až pro 50 % pacientů mohou být tyto komplikace fatální a končí smrtí.

## Vyšetření

Je nutno cíleně pátrat po ložisku infekce (periodont, nosohltan, plíce, perineum, operační rány, místa po injekcích, katetry...).

Při podezření na febrilní neutropenii je nutné odebrat **vzorky na kultivaci** ze všech suspektních míst (hemokultura, moč, močový sediment, sputum, okolí katetrů, periodont, dutina ústní – *Candida*,...), případně i provést vyšetření invazivnějšího charakteru pro jejich získání (BAL). Dle výsledků kultivace můžeme rozdělit na:

1. **febrilní neutropenie prostá** – nevykultivujeme žádné agens,
2. **febrilní neutropenie komplikovaná** – zjistíme vyvolavatele infekce.

Další vyšetření: Skiagram hrudníku – vždy (nález na plicích je známkou horší prognózy, nutná intenzivnější léčba), sono, bronchoskopie,...

## Terapie

Zásadní terapií je rychlé podání **empirických antibiotik** ihned po odběru **hemokultury**<sup>[1][2]</sup>. V jistých případech je indikováno podání tzv. *empirické antimykotické terapie*<sup>[2]</sup>. Součástí komplexní péče je i stimulace buněk granulocytární řady v kostní dřeni<sup>[1]</sup>.

Hospitalizace je na místě u pacientů v těžkém stavu nebo s rizikovými faktory. **Pacienty v dobrém stavu a bez rizikových faktorů** je možné ponechat i v domácí péči, kde nehrozí infekce nozokomiálními kmeny<sup>[1]</sup>. Je nutné ovšem zajistit, aby pacient měl možnost kdykoliv se dopravit do 1 hodiny do nemocnice a kdykoliv svůj stav telefonicky konzultovat<sup>[2]</sup>. K selekci pacientů s nízkým rizikem komplikací existují skórovací systémy (např. MASCC<sup>[4]</sup>), zároveň se dá odhadnout, jak dlouhá neutropenie bude a jak hluboko počet neutrofilů ještě klesne<sup>[2]</sup>.

## Antibiotická terapie

Podávaná antibiotika musí být **širokospektrá** a podaná empiricky ihned po nabrání hemokultury. Musí pokrýt základní G- a G+ kmeny bakterií, volí se dle situace na pracovišti, intenzity léčby, předpokládané délky neutropenie, nečeká se na výsledky kulturačních vyšetření, poté se upraví dle výsledků kultivace. Pokud se febrilní neutropenie rozvine v rámci či časně po pobytu v nemocničním prostředí, musí mít antibiotika i účinnost proti nozokomiálním kmenům (*antipseudomonádová* ATB)<sup>[2]</sup>.

**Základním antibiotikem je piperacilin/tazobactam** 4,5 g po 8 hodinách, nebo cefepim 2 g po 8 hodinách<sup>[1][2]</sup>. (Cefepim se používá méně, nejsou s ním takové zkušenosti<sup>[2]</sup>.)

Pokud je pacient v **šoku**, přidává se **gentamicin** 5mg/kg po 24 hodinách nebo amikacin 15 mg/kg po 24 hodinách (vhodná kombinace na G- kmeny)<sup>[1]</sup>. (Na některých pracovištích se u šoku používá kombinace *karbapenem*, *colimycin*, *echinokandin*, *nimesulid*<sup>[2]</sup>.)

U pacientů s centrálním žilním katetrem se podává kombinace **vancomycinu s ceftazidimem**. Je-li pacient febrilní i po 48 hodinách léčby, podává se kombinace **vancomycinu s karbapenemem**<sup>[1]</sup>.

(Nejsou-li na pracovišti dostupná vhodná antibiotika při příchodu pacienta, je vhodnější podat pacientovi jakákoliv antibiotika s co nejširším spektrem než nepodat žádná<sup>[2]</sup>.)

## Antimykotická terapie

Při podezření na mykotickou etiologii se k antibiotikům přidávají **azoly** (*itraconazol* nebo *voriconazol*) či **amphotericin B** na lipidovém nosiči nebo **echinokandiny**<sup>[1]</sup>.

Mykózu je třeba léčit dříve, než je možné ji prokázat, protože jinak bývá účinek léčby již nedostatečný. Antimykotika se proto podávají vždy i u pacientů, kteří mají febrilní neutropenii i po více než 4 dny trvající adekvátní antibiotické léčbě, přestože je u nich přítomna mykóza jen asi v 10 %<sup>[2]</sup>. K **empirické antimykotické terapii** se pak nejčastěji používá **echinokandin kaspofungin** (i přes jeho vysokou cenu), zejména díky jeho prakticky nulovým nežádoucím účinkům. Dále je možné ještě použít amphotericin B v lipidové suspenzi<sup>[2]</sup>.

K **antimykotické profylaxi** se nejčastěji používá posakonazol<sup>[2]</sup>.

## Doplňková léčba

Množení a vyžrávání buněk granulocytární řady v kostní dřeni se stimuluje cytokiny, v ČR je registrován pouze analog G-CSF **filgrastim**<sup>[1]</sup>.

## Prevence

Prevence je zvláště důležitá, spočívá v:

1. snížení expozice infekčním agens,
2. úprava granulocytopenie (např. podáním hematopoetických růstových faktorů – G-CSF),
3. posílení imunity pacienta (i.v. imunoglobuliny),
4. v neposlední řadě taky edukace pacienta o možném riziku jeho stavu.

## Odkazy

### Související články

- Leukemie
- Chemoterapie
- Nežádoucí účinky cytostatické léčby

### Reference

1. BENEŠ, Jiří, et al. *Infekční lékařství*. 1. vydání. Galén, 2009. 651 s. s. 590-591. ISBN 978-80-7262-644-1.
2. KOUBA, Michal. *Stáž v ÚHKT* [přednáška k předmětu Interna předstátnicová stáž, obor Všeobecné lékařství, 1. lékařská fakulta Univerzita Karlova]. Praha. 21.5.2014.
3. Terminologie. *Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). Version 5*. 2017. Dostupné také z URL <[https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf)>.
4. KLASTERSKY, J, M PAESMANS a E B RUBENSTEIN, 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* [online]. 2000, vol. 18, no. 16, s. 3038-51, dostupné také z <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944139>>. ISSN 0732-183X.

### Použitá literatura

- ČEŠKA, Richard a Vladimír TESÁŘ, et al. *Interna*. 132. vydání. Praha : Triton, 2012. ISBN 9788073876296.
- KLENER, Pavel, et al. *Vnitřní lékařství*. 3. vydání. Praha : Galén, 2006. ISBN 80-7262-430-X.
- BENEŠ, Jiří. *Studijní materiály* [online]. ©2010. [cit. 2009]. <<http://jirben.wz.cz>>.