

# CUANTIFICAREA RECOMANDĂRILOR TERAPIEI ANTIINFECTIOASE LA BOLNAVII NEUTROPENICI CU FEBRĂ NEEPLICATĂ

V. Pandelescu\*, C. Radu\*

## REZUMAT

Articolul prezintă principiile de bază ale ghidului practic de antibioterapie, pentru bolnavii cu neutropenie, elaborat de „Societatea de Boli Infecțioase” din S.U.A., prin intermediul „Comitetului pentru ghiduri practice”.

Scopul acestui ghid este de a asigura un sprijin medicului clinician atunci când trebuie să ia o decizie asupra conduitei terapeutice ce vizează bolnavii neutropenici cu febră de etiologie necunoscută. Pacienții vizajți sunt cei cu neutropenie secundară chimioterapiei oncologice.

În acest ghid s-a folosit un sistem standardizat pe baza valabilității recomandărilor și calității dovezilor existente în literatură.

De asemenea, antibioterapia, este condusă în funcție de numărul de neutrofile ale bolnavului cât și de evoluția febrei acestuia.

**Cuvinte cheie:** neutropenie, antibioterapie, recomandări.

## ABSTRACT

### Antibiotic therapy for the patients with neutropenia and unknown fever

This paper presents the basic principles of practice guidelines of antibiotic therapy, for the patients with neutropenia, commissioned by the Infectious Diseases Society of America, through its Practice Guidelines Committee.

The purpose of this guidelines, is to provide assistance to clinicians, when they must take a therapeutic decision for the neutropenic patients with fever of unknown origin. The target patients are the individuals with neutropenia secondary to cancer chemotherapy.

In this guidelines, it was used a standard system for the strength of the recommendation and the quality of the evidence cited in literature.

Also, antibiotic therapy is guiding after the number of the patient's neutrofiles and the evolution of his fever.

**Key words:** neutropenia, antibiotic therapy, recommendation.

În anul 1997 „SOCIETATEA DE BOLI INFECȚIOASE AMERICANĂ” (I.D.S.A.) a reactualizat o serie de îndrumări terapeutice printre care și ghidul de terapie antibiotică vizând bolnavii neutropenici ce prezintă un episod febril de etiologie neexplicată (BNP cu FEN).

Scopul acestui ghid, este de a ajuta diferitele categorii de medici (interniști, pediatri, medici de familie etc.), în luarea unor decizii mai corecte în ceea ce privește alegerea regimului antibiotic în cazul acestor BNP cu FEN.

Autorii ghidului, au luat în considerare două categorii de criterii care stau la baza aprecierii priorităților diferitelor regimuri terapeutice.

Astfel, o categorie cuprinde criteriile vizând superioritatea recomandărilor (notate A-E; **tabelul I**) iar cealaltă categorie cuprinde criteriile ce indică calitatea studiului prin care s-au făcut recomandările (notate I-III, **tabelele I, II**).

BNP este susceptibil de a face frecvent infecții cu atât mai severe cu cât numărul neutrofilelor (Ne) este mai scăzut (BNP cu  $Ne < 1.000/mm^3$  face frecvent infecții, cel cu  $Ne < 500/mm^3$  are risc mult mai mare, iar cel cu valori de  $< 100/mm^3$  are risc extrem de crescut). Invazia organismului de către bacterii și fungi va fi orientată spre trei zone anatomice importante: tract digestiv (frecvent colon și regiunea gingivală), tract respirator și tegument.

Infecția poate determina frecvent febră la BNP (face excepție bolnavul infectat cu *Clostridium septicum*, în care caz temperatura, inițial, este normală).

Autorii ghidului, arată faptul că 48 - 60% din BNP care au dezvoltat FEN au făcut-o pe baza unei infecții, iar 16 - 20% din aceștia au prezentat diferite grade de bacteriemie. Cei mai incriminați factori etiologici ai infecției au fost cocci gram (+) (*Stafilococ auriu*, *Streptococ viridans*) și bacilii gram (-) (*Esch. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*), fungii fiind socotîți factori etiologici secundari.

Poate urma una din cele trei variante:

- dacă se socotește necesară vancomicina
  - = a) vancomicina + ceftazidim
- dacă nu este necesară vancomicina
  - = b) ceftazidim sau imipenem (monoterapie)
  - = c) aminoglicozid +  $\beta$ lactamină antipseudomonazică (biterapie)

AB prescrise trebuie să îndeplinească câteva condiții: (**recomandare A, II**)

- să aibă un spectru larg;
- să fie administrate în doze mari;
- să fie administrate pe cale endovenoasă.

La bolnavii afebrili cu numărul de  $Ne < 500/mm^3$ , dar care prezintă semne s-au simptome de infecție se vor administra AB cu spectru larg. La toți acești bolnavi (febrili sau afebrili) la care se administrează AB cu spectru larg timp mai îndelungat, se vor monitoriza timpul de sângerare și de coagulare deoarece aceste AB limitează drastic flora intestinală ce sintetizează menadionă, substanță cu rol în coagulare (se va administra vitamina K la nevoie);

\* Dr. Valeriu Pandelescu - medic specialist boli infecțioase; Dr. Constantin Radu - medic primar medicină generală. Rețeaua medicală M.I.

Tabelul I și II

(Modificate după autorii „Ghidului Terapeutic de utilizare a AB la BNP cu FEN” - C.D.C. - Atlanta 1997)

COMBINAȚIILE REZULTATE

DEFINIȚIA RECOMANDĂRILOR (Tab. I)	Argumente puternice ce sprijină recomandarea folosirii AB sau combinației de AB	A	A I	A II	A III
	Argumente moderate ce sprijină recomandarea folosirii AB sau combinației de AB	B	B I	B II	B III
	Argumente sărace ce sprijină recomandarea folosirii AB sau combinației de AB	C	C I	C II	C III
	Argumente moderate împotriva recomandării AB sau combinației de AB	D	D I	D II	D III
	Argumente puternice împotriva recomandării AB sau combinației de AB	E	E I	E II	E III
			I	II	III
			Dovedit printr-un studiu pe un singur lot randomizat	Dovedit printr-un studiu pe un lot ales după criterii bine definite	Dovedit prin Recomandarea unor personalități în materie, pe baza experienței clinice
CALITATEA STUDIULUI PRIN CARE SAU FĂCUT RECOMANDĂRI (Tab. II)					

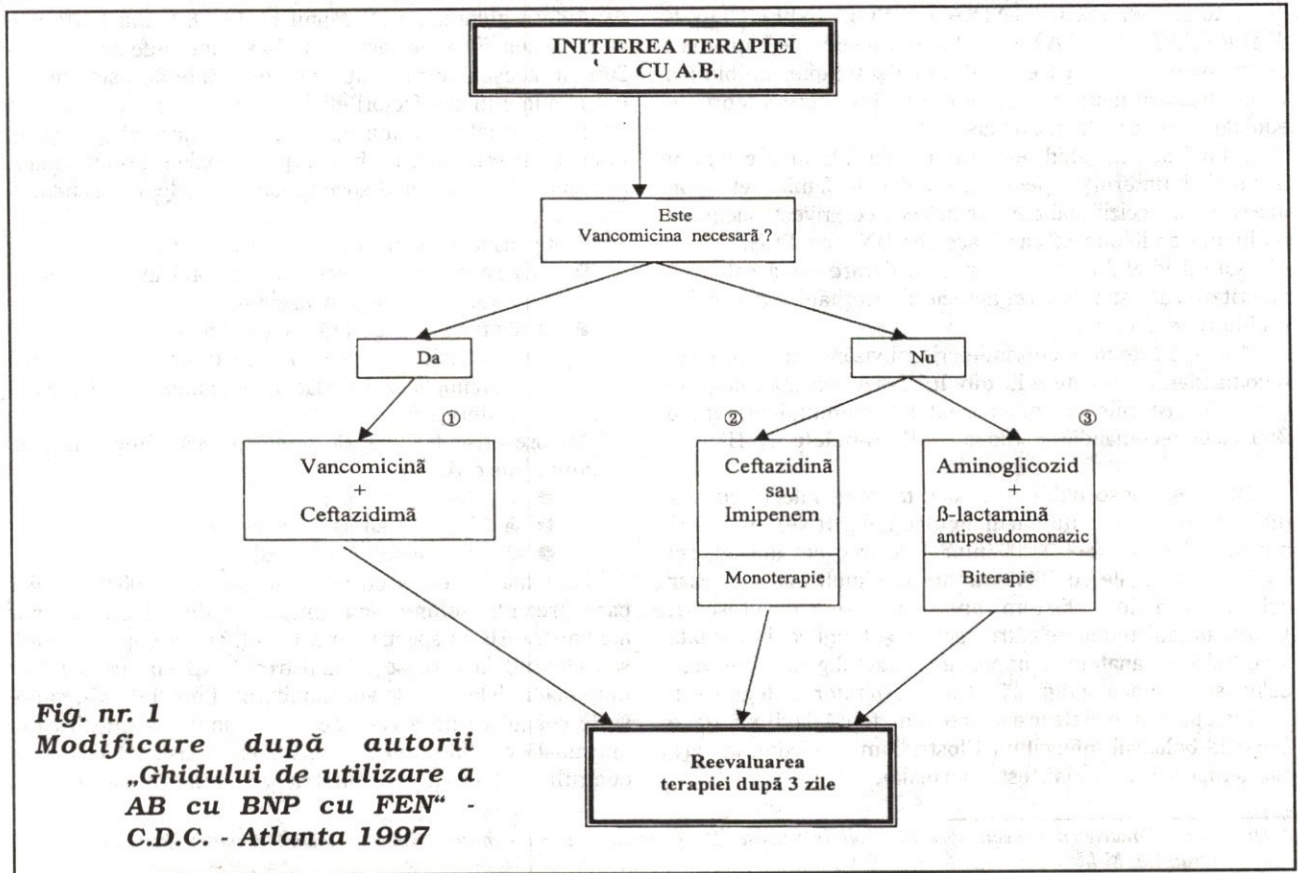


Fig. nr. 1  
Modificare după autorii „Ghidului de utilizare a AB cu BNP cu FEN” - C.D.C. - Atlanta 1997

**(recomandare B, II).**

a) **Vancomicina + unul sau două alte AB:** studiile efectuate de „Organizația Europeană pentru Cercetarea și Prevenirea Cancerului” pun în evidență faptul că vancomicina nu este strict necesară în terapia cu AB la BNP cu FEN, ea urmând a fi administrată doar la bolnavi bine selecționați, la care există convingerea că au contactat infecții cu germeni sensibili la acest AB (ex.: chimioterapia intensă favorizează distrugerea mucoaselor sau colonizarea cu *Streptococ viridans* (**recomandarea A, II**).

Alte studii au evaluat administrarea vancomicinei cu diferite AB (imipenem, amikacin, ticarcilina, ciprofloxacina, ceftazidim, aztreonam). Dintre toate aceste studii, combinația vancomicină/ceftazidim a fost folosită cel mai mult, dovedind o acoperire mult mai bună, fiind recomandată de comisia de specialiști din IDSA (**recomandare A, I**).

Teicoplamina a fost evaluată, ca o alternativă la vancomicină, în studii limitate dar drogul nu a primit aprobarea F.D.A. („Comisia pentru Hrană și Medicament”) din S.U.A. În cazul BNP cu FEN la care hemoculturile sunt negative pentru germeni gram (+) după 24 - 48 de ore, terapia cu vancomicină se oprește.

b) **Monoterapie (recomandarea A, I):** Unele studii au arătat faptul că regimul AB monoterapeutic inițial, (până la cunoașterea etiologiei febrei), administrat în BNP nu diferă ca eficiență față de regimurile multiterapice. Ceftazidima sau imipenem/cilastatin, pot fi folosite în monoterapie în cele mai multe cazuri. Dar dacă se înregistrează o evoluție nefavorabilă a febrei se pot asocia și alte AB (ex.: vancomicina). De menționat că ceftazidima poate fi folosită și la bolnavii cu un grad mediu de afectare renală, cât și la bolnavii ce primesc alte droguri cu potențial nefrototoxic (cisplatin, amfotericin B etc.).

Quinolonele administrate în monoterapie au fost studiate, dar rezultatele sunt discutabile.

În prezent, noi AB au fost studiate pentru a fi introduse în regim monoterapeutic (cefepim, cefpiroma - cefalosporine de generația IV; monopenem, cefoperazonă/sulbactam) toate cu rezultate promițătoare.

c) **Biterapie fără vancomicină (recomandarea A, I):** Regimurile conținând două AB -  $\beta$ -lactamice au fost folosite și s-a demonstrat eficiența lor asemănătoare cu cea a combinației dintre un aminoglicozid și o  $\beta$ -lactamină.

Frecvența crescută a infecțiilor cu germeni gram (+) metilino-rezistenți și costurile crescute a acestor regimuri terapeutice au făcut ca aceste combinații să fie mai puțin atractive. Excepția ar fi combinația dintre aztreonam sau ceftazidim cu  $\beta$ -lactamină cu activitate pe gram (+) (nafcilină sau oxacilină) acolo unde infecțiile cu gram (+) se presupune a fi puțin probabil să cauzeze febra la BNP sau bolnavii sunt alergici la alte AB.

Cel mai comun regim terapeutic compus din două AB îl reprezintă combinația dintre un aminoglicozid (gentamicină, tobramicină, amikacină) cu un antipseudomonazic din grupa carboxipenicilinelor sau ureidopenicilinelor (ticarcilina +/- ac. clavulanic, azlocilina, mezlocilina sau piperacilina). O altă variantă o reprezintă combinația dintre un aminoglicozid cu o cefalosporină de gen. III cu acțiune antipseudomonazică (ceftazidim).

Avantajele terapiei combinate sunt reprezentate de:

- efectele sinergice împotriva florei gram (+) și (-);
- șanse mici de apariție pe parcursul terapiei de tulpini rezistente.

Dezavantajele terapiei combinate sunt:

- neacoperirea tuturor bacteriilor gram (+) (excepție ticarcilina/ acid clavulanic + cefepima);
- nefrotoxicitatea;
- ototoxicitatea;
- hipokaliemia asociată cu compuși aminoglicozidici.

Nivelurile serice de aminoglicozide trebuiesc monitorizate permanent și dozele ajustate în dinamică până la atingerea unor concentrații eficiente și cât mai puțin toxice. Tratamentul numai cu aminoglicozide nu este recomandat chiar dacă tulpina bacteriană este sensibilă la acest AB.

Ceftazidima, este preferată dintre celelalte cefalosporine de gen. III (pentru activitatea ei antipseudomonazică deosebită) în contrast cu ceftriaxona la care se poate înregistra apariția de tulpini rezistente pe parcursul tratamentului. Unele studii au demonstrat că o singură doză/zi de aminoglicozid + ceftriaxon este la fel de eficientă ca și administrarea în mai multe doze/zi sau administrarea de ceftazidim în monoterapie.

Studiile privind eficiența quinolonelor sunt puține, limitate, iar rezultatele nu sunt încă bine conturate.

Rolul macrolidelor (eritromicina, azitromicina, claritromicina etc.) în tratamentul BNP cu FEN, fără etiologie cunoscută nu a fost încă demonstrat.

## 2. TERAPIA CU A.B. ÎN PRIMA SĂPTĂMÂNĂ

De obicei, 3 zile de tratament sunt necesare pentru a evalua eficacitatea regimului AB inițial. De la acest moment, conduita terapeutică se modifică în funcție de febră (dacă aceasta a dispărut sau persistă cu o oarecare deteriorare a stării generale a bolnavului) (**Fig. nr. 2**). În cazul unor pacienți, evoluția nefavorabilă se produce însă din primele 3 zile, și în acest caz se impune o reevaluare clinică și terapeutică a acestora.

Trebuie subliniat faptul că, în cazul bolnavilor cu neutropenie pe un fond de neoplasm, defervescenta are loc după 2 - 7 zile de AB-terapie (indiferent de regimul prescris cu ceftazidim, ciprofloxacina, imipenem, +/- aminoglicozid) cu o medie de 5 zile.

a) **Dacă bolnavul devine afebril în primele 3 zile de tratament (recomandare A, II)**

Dacă etiologia a fost identificată, regimul AB se va adapta la ea pentru a oferi o garanție suplimentară. Tratamentul va fi continuat minim 7 zile sau când culturile obținute indică eradicarea infecției și simptomatologia a dispărut. Este de dorit ca numărul de Ne să fie  $>500/\text{mm}^3$  în momentul opririi tratamentului. Dacă neutropenia se menține, dar simptomatologia a dispărut, se poate opri tratamentul AB în momentul când neutrofilele au atins valoarea de  $500/\text{mm}^3$ .

Dacă culturile sunt negative tratamentul cu AB inițial sau combinația inițială trebuie continuat minim 7 zile.

Peste această perioadă se menține terapia numai dacă neutropenia persistă. În absența unui diagnostic clar de boală infecțioasă și a pozitivării culturilor, după 2 zile de tratament endovenos se poate schimba calea de administrare endovenosă în administrarea p.o. (cefixim, ciprofloxacina sau o combinație dintre amoxicilin și acid clavulanic + pefloxacin).

Pacienții la care semnele de sepsis au dispărut (adică frisoane, hipotensiune și necesitatea corecției hidroelectrolitice) și care sunt afebrili de 48 de ore, iar numărul de Ne

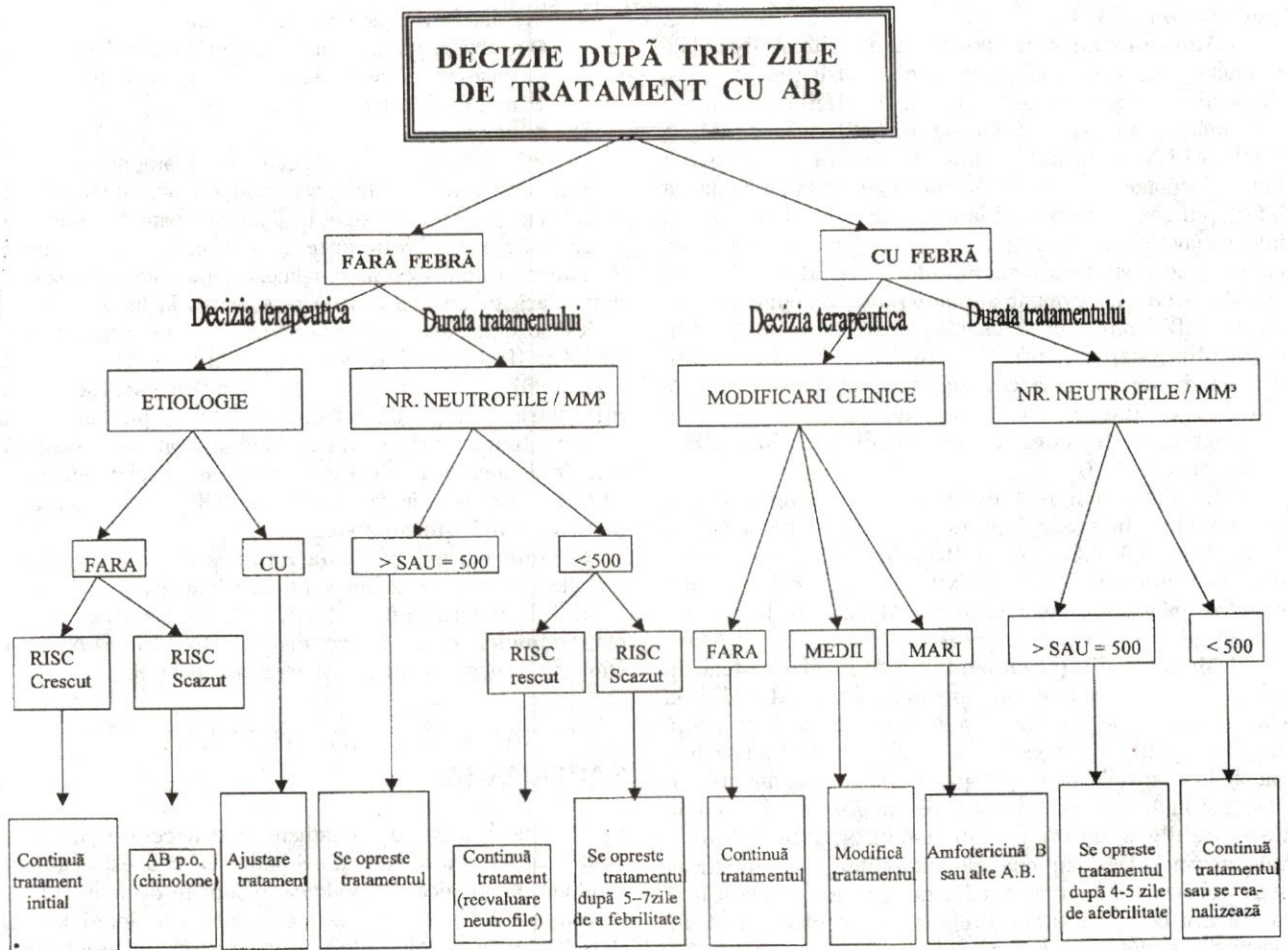


Fig. nr. 2

este de  $>100/\text{mm}^3$ , sunt considerați cu risc mic pentru a dezvolta complicații, putând fi externați cu continuarea tratamentului AB p.o. la domiciliu. Autorii subliniază faptul că aceste recomandări au un grad de arbitrar și că fiecare pacient trebuie monitorizat atent și diferențiat.

Antibioticoterapia singură la acești bolnavi poate deprima mult infecția, dar nu o poate eradica.

**b) Dacă bolnavul este febril în primele 3 zile de tratament (recomandarea A, II)**

Febra care persistă  $>3$  zile de tratament cu AB la bolnavii la care nu s-a identificat o cauză bacteriană, sugerează următoarele etiologii: infecții nebacteriene, infecții cu bacterii rezistente la AB folosit, niveluri ineficiente serice și tisulare de AB, febră medicamentoasă sau infecții în zone avasculare. Deci în cadrul reevaluării pacientului în a 4 - 5 a zi de febră, medicul trebuie să aibe în vedere aceste cauze. În alte cazuri, trebuie avut în vedere că unii agenți bacterieni răspund favorabil la terapia AB după 4 - 5 zile iar febra scade abia acum. Reevaluarea bolnavilor după 4 - 5 zile presupune: o reexaminare a tuturor culturilor obținute, combinat cu un examen clinic foarte minuțios, reexaminare radiologică toracică și a sinusurilor, reefectuarea hemoculturilor și a culturilor de la locul infecției și examinare imagistică a oricărui organ suspect de infecție (examen Echo. și C.T.). Dacă este posibil se vor cerceta niveluri serice ale AB, în special ale aminoglicozidelor. Examine complementare se pot cere pentru a identifica cauze mai

puțin frecvente de febră (*Toxoplasma gondii*, virusul herpes simplex, virusul Epstein-Barr, enterovirus, *Mycobacterium tuberculosis*, *Chlamydia pneumoniae*) dacă sunt suspiciuni clinice pentru aceste etiologii.

Dacă febra persistă după 4 - 7 zile de AB și reevaluarea bolnavului nu a depistat o etiologie precisă, se va alege una din cele trei posibilități: (1) continuarea tratamentului cu același AB; (2) modificarea sau adăugarea de alt AB; (3) adăugarea de amfotericină B la regimul terapeutic cu modificarea sau nu a schemei de tratament inițială.

Dacă bolnavul este febril după 4 - 5 zile, dar starea generală nu s-a agravat, iar etiologia nu a fost identificată se poate continua regimul AB inițial (**recomandare B, III**). Această conduită va fi păstrată dacă neutropenia se corectează în câteva zile (5 zile).

Dacă evoluția bolnavului este nefavorabilă în perioada inițială de terapie AB (primele 3 zile), ori se modifică schema terapeutică sau se adaugă un alt AB. Fenomenul de rezistență bacteriană la AB a devenit o problemă serioasă la ora actuală, iar numărul de febre persistente date de asemenea microorganisme este în creștere. Adăugarea unui antifungic la regimul terapeutic inițial este motivată de procentul de până la 33% din BNP cu FEN prelungite la care s-au identificat infecții cu *Candida* sau *Aspergillus*. Fluconazolul poate fi o alternativă în tratamentul inițial al unor infecții presupuse fungice date de *Candida* sau *Aspergillus*, sau în cazul unor bolnavi cu insuficiențe renale de grade ușoare sau medii sau la bolnavii ce nu tolerează

Amfotericina B.

### 3. DURATA TERAPIEI CU AB (recomandare B, II)

Singurul criteriu important ce stabilește durata terapiei AB îl reprezintă numărul de Ne al bolnavului. (Fig. nr. 2 - modificată după autorii „Ghidului de utilizare a AB la BNP cu FEN” - C.D.C. - Atlanta - 1997).

Dacă numărul de Ne se situează  $>500/\text{mm}^3$  în ziua a 7-a și bolnavul este afebril terapia cu AB se oprește. Dacă bolnavul devine afebril, dar rămâne neutropenic, continuarea tratamentului este mai puțin bine definită. Unii specialiști recomandă continuarea AB-terapiei dacă nu se înregistrează o îmbunătățire a tabloului hematologic și BNP rămâne profund neutopenic. Dacă terapia cu AB este oprită în timp ce bolnavul este neutropenic, acesta trebuie monitorizat atent, iar tratamentul AB endovenos trebuie reînceput la reapariția febrei sau a altor semne de infecție.

De regulă, se admite că terapia trebuie să fie continuată atât timp cât se menține o stare de neutropenie profundă ( $<100/\text{mm}^3$ ) și persistă leziuni ale mucoaselor bucale și gastrointestinale, iar semnele vitale sunt instabile.

Pentru bolnavii care rămân febrili și neutropenici, s-a sugerat tratarea lor cu amfotericină B.

Dacă s-a depistat o infecție fungică, terapia se va adapta la etiologie. În cazul că nu se depistează o asemenea etiologie, se pune întrebarea, cât se va continua tratamentul cu amfotericină B? La această întrebare nu se poate da un răspuns ferm. Unii susțin că după 2 săptămâni de tratament zilnic acesta se poate opri dacă nu se evidențiază modificări clinice sau paraclinice. Pentru bolnavii care rămân febrili, dar au numărul de Ne  $>500/\text{mm}^3$  și au primit o AB-terapie cu spectru larg, se impune reevaluarea diagnosticului în vederea depistării unei infecții fungice (candidoză sistemică cronică, histoplasmoză, trichosporoză) sau a unei infecții virale. AB pot fi oprite după 4 - 5 zile de tratament dacă numărul de Ne este  $>500/\text{mm}^3$ , chiar dacă febra persistă, dar nu s-au depistat semne de infecție.

### 4. TRATAMENTUL ANTIVIRAL (recomandare B, II)

De obicei, nu există indicații pentru începerea unui tratament antiviral la BNP cu FEN în afara unor argumente de infecție virală. Dacă se constată leziuni tegumentare sau/și mucoase date de virusul herpes simplex sau de virusul varicelo-zosterian, chiar neînsoțite de febră, se indică începerea tratamentului cu acyclovir.

Scopul este de a trata aceste leziuni tegumentare care se pot constitui în porți de intrare pentru bacterii și/sau fungi. Lipsa de răspuns sau rezistența la acest AB este neobișnuită. Fosfarnetul este în general eficient pe virusuri herpes rezistente la acyclovir. Noii agenți, cum sunt valacyclovir și famacyclovir, cu o absorbție mai bună pe cale orală, sunt de asemenea indicați în locul acyclovirului. Infecțiile sistemice date de cytomegalovirus sunt cauze mai rare de febră la bolnavii cu neutropenie. Cytomegalovirusul răspunde la terapia cu fosfarnet sau ganciclovir.

Rolul noului drog, cidofovir, nu s-a putut încă evalua și deci nu se pot face deocamdată aprecieri.

Dacă se constată prezența diferitelor infecții respiratorii, la acești bolnavi se pot folosi diferiți agenți antivirali cum ar

fi: ribavirin (pentru infecții cu virusul sincițial respirator), amantadină sau rimantadină (în cazul infecțiilor cu virusuri gripale de grupa A).

### 5. TRANSFUZII DE GRANULOCITE (recomandare C, III)

Transfuzia de granulocite nu este o metodă uzuală, dar este recomandată de unii autori în cazul bolnavilor cu neutropenie profundă și infecții de etiologie bacteriană, care nu pot fi controlate printr-un regim AB optim, sau prin administrarea de factor de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF).

Transfuzia de granulocite în număr mare, după stimularea donorului cu G-CSF se află încă în studiu, fiind folosită de unii clinicieni, dar în momentul de față nu sunt suficiente date pentru a susține eficacitatea acestei metode.

### 6. FOLOSIREA FACTORILOR DE STIMULARE A COLONIILOR (recomandare B, II)

Folosirea de G-CSF (filgrastin) și de GM-CSF (sargramostin), poate scădea incidența și durata episoadelor febrile la unii dintre acești bolnavi cu neutropenie și care sunt tratați cu AB. Administrarea de rutină a acestor produși hematologici la această categorie de BN cu FEN nu este indicată. Probabilitatea unei evoluții bune la acești bolnavi se obține mai repede prin tratamentele AB standard enunțate mai sus. Terapia cu acești factori stimulatori rămâne rezervată numai bolnavilor cu neutropenie severă și cu infecții ce nu răspund la terapia antimicrobiană uzuală, fiind stopată în momentul când neutrofilele ajung la  $>500 - 1000/\text{mm}^3$ .

### BIBLIOGRAFIE

1. Attal M., Schlaifer D., Rubie H. et al.: Prevention of gram-positiv infection after bone marrow transplantation by systemic vancomycin a perspective randomized, trial, *J. Clin. Oncol.* 1991; 9: 865 - 70
2. Anaisse Ej., Vartivarian S., Bodey GP et al.: Randomized comparison between antibiotics alone and antibiotics plus granulocyte-macrophage colony stimulating factor (Escherichia coli-derived) in cancer patients with fever and neutropenia, *Am. J. Med.* 1996; 100: 17 - 23
3. Bhatia S., McCullough J., Perry Eh., Clay M., Ramsay Nkc., Neglia JP.: Granulocyte transfusion efficacy in treating fungal infections in neutropenic patients following bone marrow transplantation, *Transfusion* 1994; 34: 226 - 32
4. Boiet Jm., Hughes Wt., Crist Wm.: A randomized placebo-controlled trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor after remission therapy in children with acute lymphoblastic leukemia, *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1781 - 7.
5. The GIMENA Infection Program: Prevention of bacterial infection in neutropenic patients with hematological malignancies: a randomized multicenter trial comparing norfloxacin with ciprofloxacin, *Ann. Intern. Med.* 1991; 115: 7 - 12
6. Walter T. Huges, Donald Armstrong et al.: 1997 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Unexplained Fever, *Clinical Infectious Diseases*, 1997; 25: 551-73