

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Trattamento dei pazienti con febbre e neutropenia

Premessa

La chemioterapia cito-tossica è nota da 50 anni e le complicazioni infettive sono sempre state una delle principali cause di morbilità e mortalità nei pazienti oncologici.

Questa revisione descrive i progressi nella definizione e nello sviluppo degli approcci alla gestione della febbre e della neutropenia attraverso studi clinici osservazionali e controllati, che hanno portato a raccomandazioni e linee guida da parte di società scientifiche per guidare le nuove opzioni di trattamento e l'uso di regimi anti-microbici profilattici in pazienti ad alto rischio.

Il rischio è cambiato con l'avvento delle citochine ematopoietiche (in particolare il *granulocyte colony-stimulating factor*, GCSF) che accorciano la durata della neutropenia, e con la scoperta di trattamenti anti-neoplastici più mirati che non provocano cito-tossicità, sebbene questi siano ancora l'eccezione.

Questa revisione descrive i principi di trattamento relativi alla gestione della febbre e della neutropenia nei pazienti a rischio, i microbi responsabili e gli strumenti per il loro trattamento.

Sintesi

- La febbre e la neutropenia dovute alla chemioterapia cito-tossica possono comportare il rischio di infezioni potenzialmente letali.
- Sebbene la neutropenia sia il fattore di rischio per eccellenza, i pazienti con cancro hanno anche alterazioni iatrogene delle difese immunitarie innate e acquisite, che li rendono vulnerabili a infezioni da batteri, virus, funghi e protozoi.
- In un paziente profondamente neutropenico l'inizio della terapia antibiotica empirica ad ampio spettro al primo segno di febbre può essere salva-vita ed è lo *standard* di terapia da quasi 5 decenni.
- I pazienti neutropenici a basso rischio possono essere sottoposti a un trattamento più breve, compresi i regimi orali, mentre i pazienti ad alto rischio (> 7 giorni di neutropenia) spesso richiedono integrazioni e modifiche del regime iniziale, nonché trattamenti più prolungati.
- L'avvento delle citochine ematopoietiche (GCSF) e l'uso selezionato di profilassi anti-microbica modificano il rischio di complicanze infettive nei pazienti ad alto rischio.

Trattamento della febbre neutropenica

Un paziente neutropenico che diventa febbrile deve essere valutato prontamente e deve essere trattato con terapia antibiotica empirica entro un'ora dall'esordio della febbre.

I pazienti con febbre persistente e neutropenia protratta richiedono una valutazione giornaliera, mentre possono essere valutati secondo necessità i pazienti in cui la neutropenia o la febbre sono regrediti.

In pazienti neutropenici che diventano febbrili, deve essere subito iniziata una terapia antibiotica endovenosa empirica ad ampio spettro. Dopo una prima impostazione in ospedale o in DEA, nei pazienti definiti a basso rischio (< 7 giorni di neutropenia) si possono utilizzare antibiotici orali ambulatorialmente.

Se il paziente ha un catetere endovenoso permanente, bisogna ottenere colture dalla porta e dal lume del catetere, nonché da una vena periferica. Nei pazienti con cateteri a lume multiplo, ruotare l'antibiotico attraverso ogni lume. La rimozione del catetere diventa necessaria quando le emocolture rimangono positive, quando si evidenzia un'infezione del tunnel o della tasca, o in presenza di alcuni microbi, in particolare la

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Candida (tabella).

Monitorare i pazienti ad alto rischio (> 7 giorni di febbre e neutropenia) per infezioni secondarie. Il rischio di infezioni secondarie è molto basso in pazienti a basso rischio.

Se la febbre e la neutropenia si prolungano (> 1 settimana), continuare la terapia antibiotica empirica. Vedi sotto per i pazienti che diventano apiretici o che mostrano segni di guarigione ematologica.

Se un paziente con neutropenia rimane febbrile dopo 4-7 giorni di terapia antibiotica ad ampio spettro o ha recidiva febbrile persistentemente neutropenica, aggiungere una terapia anti-fungina empirica.

Diversi studi hanno dimostrato che se i pazienti vengono seguiti strettamente, gli antibiotici possono essere sospesi con la risoluzione della febbre e/o della neutropenia.

Sebbene 10-14 giorni di trattamento siano adeguati nella maggior parte dei pazienti con neutropenia, è necessaria una terapia prolungata per il paziente con un *focus* residuo di infezione o micosi invasive (ad esempio, candidosi epato-splenica).

Tutti coloro che si prendono cura di un paziente febbrile con neutropenia devono lavarsi accuratamente le mani prima di ogni contatto. Il lavaggio delle mani rimane un mezzo essenziale per ridurre le infezioni nosocomiali.

MODIFICHE ALLA TERAPIA EMPIRICA INIZIALE NEI PAZIENTI CON NEUTROPENIA E FEBBRE	
STATO O SINTOMI	MODIFICHE DEL REGIME PRIMARIO
Febbre	
Persistente oltre 1 settimana	Aggiungere terapia anti-fungina empirica: dopo 4 giorni di febbre e neutropenia alcuni centri consigliano di iniziare con amfotericina liposomiale, voriconazolo o caspofungin.
Recidiva dopo almeno 1 settimana in paziente con neutropenia persistente	Aggiungere la terapia anti-fungina empirica, come sopra. Possono anche essere necessarie modifiche del regime antibiotico iniziale.
Febbre persistente o recidivante al recupero dalla neutropenia	Valutare fegato e milza per candidosi epato-splenica mediante TC, eco o RM e valutare la necessità di terapia anti-fungina.
Colture prima della terapia antibiotica	
Gram-positivi	Aggiungere vancomicina, a meno che non siano state osservate infezioni da enterococchi resistenti alla vancomicina o stafilococchi, nel qual caso si deve usare linezolid, in attesa di ulteriore identificazione.
Gram-negativi	L'opzione preferita è un carbapenem (meropenem), ma se i germi isolati sono produttori di carbapenemasi o β -lattamasi a spettro esteso, una terapia alternativa potrebbe essere ceftazidima-avibactam o meropenem-vaborbactam.
Organismo isolato durante terapia antibiotica	
Gram-positivo	Aggiungere vancomicina (o linezolid).
Gram-negativo	Passare a un nuovo regime, come ceftazidima-avibactam o meropenem-vaborbactam.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Infezioni di occhio, orecchio, naso o gola	
Gengivite necrotizzante o marginale	Aggiungere alla terapia empirica un agente anti-anaerobico specifico (clindamicina o metronidazolo).
Lesioni vescicolari o ulcerative	Sospetta infezione da <i>Herpes Simplex</i> : coltura e iniziare valacyclovir.
Infezioni del tratto gastro-intestinale	
Dolore urente retro-sternale	<i>Candida</i> e/o <i>Herpes Simplex</i> : aggiungere anti-fungini (un azolo [fluconazolo, voriconazolo o posaconazolo], un echinocandino [casposfungin], o amfotericina e, in assenza di risposta, valacyclovir). Anche l'esofagite batterica è una possibilità. Per i pazienti che non rispondono entro 48 h, considerare l'endoscopia.
Dolore addominale acuto	Sospetta tiflite (o appendicite se il dolore è nel giusto quadrante inferiore): aggiungere copertura anti-anaerobica specifica al regime empirico o utilizzare meropenem o meropenem-vaborbactam e monitorare attentamente per possibile intervento chirurgico (anche se usato raramente).
Infiammazione peri-ale	Simile al trattamento della tiflite.
Infezioni delle vie respiratorie	
Nuova lesione focale nel paziente che recupera la neutropenia	Monitoraggio attento, poiché potrebbe essere conseguenza di risposta infiammatoria conseguente al recupero dei neutrofili.
Nuova lesione focale in un paziente con neutropenia persistente	L' <i>Aspergillus</i> è la preoccupazione principale: eseguire colture appropriate e considerare la biopsia. Se il paziente non è un possibile candidato alla procedura, somministrare voriconazolo.
Nuova polmonite interstiziale	Esame dell'espettorato indotto o lavaggio bronco-alveolare. Se non è fattibile, iniziare trattamento empirico con trimetoprim-sulfametossazolo o atovaquone. Se la condizione non migliora dopo 4 giorni, considerare cause non infettive e biopsia polmonare.
Cateteri venosi centrali	
Coltura positiva per organismi diversi dalle specie <i>Bacillus</i> o <i>Candida</i>	Tentativo di trattamento prima di considerare la rimozione del catetere. Ruotare la somministrazione di antibiotici in pazienti con cateteri a lume multiplo.
Coltura positiva per <i>Bacillus</i> o <i>Candida</i>	Rimuovere il catetere e trattare in modo appropriato, anche se alcuni suggeriscono di provare a trattare le infezioni da <i>Candida</i> senza rimozione del catetere.
Infezione del sito d'uscita con micobatterio o <i>Aspergillus</i>	Rimuovere il catetere e trattare in modo appropriato.
Infezione tunnel	Rimuovere il catetere e trattare in modo appropriato.

Bibliografia

1. Pizzo PA. Management of patients with fever and neutropenia through the arc of time. A Narrative review. *Ann Intern Med* 2019, 170: 389-397.