

Febrilní neutropenie

V. Grús

KOC KNL

Definice

FN - febrílie a/nebo jiné známky infekce v době poklesu počtu neutrofilů v periferní krvi pod $0,5 \times 10^9/l$,
nebo $1,0 \times 10^9/l$ s předpokladem dalšího poklesu
- febrílie = vzestup tělesné teploty na nejméně $38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ nebo teplota $38 \text{ }^\circ\text{C}$ a vyšší, déle než 1 hodinu

CTCAE v5.0 (2017)		CTCAE v6.0 (2025)	
G1	neutrofily v rozmezí $1,5-1,9 \times 10^9/l$	G1	neutrofily v rozmezí $1,0-1,5 \times 10^9/l$
G2	neutrofily v rozmezí $1,0-1,5 \times 10^9/l$	G2	neutrofily v rozmezí $0,5-1,0 \times 10^9/l$
G3	neutrofily v rozmezí $0,5-1,0 \times 10^9/l$	G3	neutrofily v rozmezí $0,1-0,5 \times 10^9/l$
G4	neutrofily v rozmezí $< 0,5 \times 10^9/l$	G4	neutrofily v rozmezí $< 0,1 \times 10^9/l$

Nejčastější cytostatika a další onkologická léčiva spojená s rizikem febrilní neutropenie (FN)

KATEGORIE / REŽIM	PŘÍKLADY LÉČIV / REŽIMŮ	POUŽITÍ (NÁDOROVÁ ONEMOCNĚNÍ)	RIZIKO FN*
CYTOTOXICKÁ CHEMOTERAPIE – KOMBINOVANÉ REŽIMY			
Režimy s antracykliny	Doxorubicin + cyklofosfamid (AC) Doxorubicin + cyklofosfamid → paklitaxel (AC-T)	Karcinom prsu, sarkomy	VYSOKÉ
Režimy s taxany	Docetaxel + cyklofosfamid (TC) Paclitaxel + karboplatina	Karcinom prsu, ovarií, plic (NSCLC)	VYSOKÉ–STŘEDNÍ
Režimy s platinami	Cisplatina + etoposid (EP) Karboplatina + paklitaxel	Malobuněčný karcinom plic, nádory varlat, ovarií, hlavy a krku	VYSOKÉ–STŘEDNÍ
Režimy s ifosfamidem	Ifosfamid + etoposid MAI (mesna + doxorubicin + ifosfamid)	Sarkomy, karcinom prsu	VYSOKÉ
Režimy s temozolomidem	Temozolomid + lomustin (CCNU) Temozolomid samotný (ve vysokých dávkách)	Glioblastom, neuroonkologické nádory	STŘEDNÍ–VYSOKÉ
Režimy s gemcitabinem	Gemcitabin + cisplatina Gemcitabin + nab-paklitaxel	Karcinom pankreatu, močového měchýře, plic	STŘEDNÍ
Režimy s irinotekanem	FOLFIRI (5-FU + leukovorin + irinotekan) Irinotekan + cisplatina	Karcinom kolorekta, pankreatu, plic	STŘEDNÍ
Režimy s vysokodávkovanou chemoterapií	BEAM, high-dose CY + TBI (s podporou kmenovými buňkami)	Lymfomy, myelom, solidní tumory	VYSOKÉ
JEDNOTLIVÁ CYTOTOXICKÁ LÉČIVA			
Alkylační látky	Cyklofosfamid, ifosfamid, melfalan, busulfan	Různé nádory, transplantace	STŘEDNÍ–VYSOKÉ
Antimetabolity	Fludarabin, kladribin, cytarabin (ve vysokých dávkách), 5-FU	Leukemie, lymfomy, solidní tumory	STŘEDNÍ
Topoisomerázové inhibitory	Topotekan, etoposid, irinotekan	Plicní karcinom, ovariální karcinom, sarkomy, kolorektální karcinom	STŘEDNÍ–VYSOKÉ
Vinka alkaloidy	Vinkristin, vinblatin, vinorelbin	Lymfomy, plicní karcinom, sarkomy	NÍZKÉ
Taxany	Paclitaxel, docetaxel	Karcinom prsu, ovarií, plic	STŘEDNÍ
CÍLENÁ A BIOLOGICKÁ LÉČBA			
Anti-CD20 protilátky	Rituximab, obinutuzumab, ofatumumab	NHL, CLL	NÍZKÉ–STŘEDNÍ (častěji v komb.)
Anti-CD52 protilátka	Alemtuzumab	CLL	STŘEDNÍ–VYSOKÉ
Proteazomové inhibitory	Bortezomib, carfilzomib	Mnohočetný myelom	NÍZKÉ–STŘEDNÍ
Inhibitory tyrosinkináz (TKI)	Imatinib, dasatinib, nilotinib, erlotinib, gefitinib	CML, GIST, AML, NSCLC, pankreatu	NÍZKÉ
Imunoterapie (checkpoint inhibitory)	Pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab, ipilimumab	Melanom, NSCLC, RCC, uroteliální karcinom a další	NÍZKÉ (vzácně imunitní neutropenie)
INHIBITORY PARP A DALŠÍ LÉČIVA			
PARP inhibitory	Olaparib, niraparib, rucaparib, talazoparib	Ovariální karcinom, karcinom prsu (HER2–), karcinom prostaty, pankreatu a další	STŘEDNÍ (zejm. v komb. a při předléčení)
DALŠÍ LÉKY			
Další léky	Trifluridin/tipiracil, regorafenib, fruquintinib, trifluridin (samotný) a další	Karcinom kolorekta (po selhání standardní léčby), GIST, hepatocelulární karcinom a další	STŘEDNÍ

* Riziko FN podle MASCC:
VYSOKÉ ≥ 20 % | STŘEDNÍ 10–20 % | NÍZKÉ < 10 %

Pozn.: Riziko závisí na dávce, kombinaci, věku pacienta, komorbiditách a předchozí expozici léčbě.
Tabulka uvádí nejčastěji používané režimy a léčiva spojené s rizikem FN.

VSTUPNÍ VYŠETŘENÍ



FYZIKÁLNÍ VYŠETŘENÍ

- Celkový stav, vědomí a orientace, meningeální symptomy (při podezření)
- Stav hydratace, krvácivé projevy
- Dutina ústní – mukositida/soor
- Auskultace hrudníku
- Vyšetření břicha
- Končetiny – otoky, flebitidy, místa bolesti/bolestivosti
- **NUTNÉ DŮKLADNÉ PROHLÉDNUTÍ KŮŽE A SLIZNIC A VŠECH CÉVNÍCH VSTUPŮ** (katetry, porty, drény, vstupy, okolí stomií apod.)



MĚŘENÍ

- TK, puls, teplota, pulsní oxymetrie, dechová frekvence, výška, hmotnost



LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ

- KO + diff
- Biochemie: urea, kreatinin, ionty + Ca, bilirubin, ALT, AST, GMT, ALP, LD, CRP, eGFR, albumin, celková bílkovina
- Koagulace: INR, aPTT, fibrinogen
- Moč + sediment
- Flowcytometrie (panel T-lymfocyty)
- U hematologických malignit: kvantitativně imunoglobuliny



ZOBRAZOVACÍ A INTERVENČNÍ VYŠETŘENÍ

- Vždy RTG S+P
- Další vyšetření dle klinických a laboratorních projevů infekce: UZ břicha, echokardiografie, BAL, CT, biopsie z infiltrátů apod.



MIKROBIOLOGICKÁ VYŠETŘENÍ

A) HEMOKULTURY

- Vždy hemokultury z periferní žíly – 1 pár (aerobní + anaerobní)
- Při febrilní špičce a/nebo zimnici/třesavce opakovat
- Žilní katetr: 1× aerobní z katetru + 1 pár (aerobní + anaerobní) z periferní žíly (včetně heparinové zátky z katetru)
- 10–15 ml krve do systému Bact/Alert

B) STĚRY A OSTATNÍ KULTIVAČNÍ VYŠETŘENÍ

- Povinné: stěr z kožních defektů (včetně vstupů katetrů, okolí stomií a drénů), vyšetření moči
- Dle kliniky: stěr z rektu, stolice na bakteriální toxiny (průjemy/bolest břicha), stěr z hrdla, sputum aj.
- Stěr z nosu se u FN paušálně neprovádí

MASCC skórovací systém pro febrilní neutropenii ★

Vyberte možnost, která nejlépe odpovídá stavu pacienta.

FAKTOR RIZIKA			BODY
Závažnost onemocnění: žádné nebo mírné symptomy	Ne	Ano	5
Závažnost onemocnění: středně závažné symptomy	Ne	Ano	3
Nepřítomnost hypotenze (Systolický TK $\geq$ 90 mmHg)	Ne	Ano	5
Nepřítomnost CHOPN	Ne	Ano	4
Solidní nádor nebo lymfom bez předchozí mykotické infekce	Ne	Ano	4
Nepřítomnost dehydratace vyžadující intravenózní tekutiny	Ne	Ano	3
Pacient v ambulantním režimu při vzniku horečky	Ne	Ano	3
Věk < 60 let	Ne	Ano	2
MAXIMÁLNÍ POČET BODŮ			26

INTERPRETACE		
SKÓRE	RIZIKO KOMPLIKACÍ	DOPORUČENÝ POSTUP
≥ 21	Nízké riziko ($\leq 5\%$)	Zvážit ambulantní léčbu
< 21	Vysoké riziko ($> 5\%$)	Doporučena hospitalizace a intravenózní léčba

Poznámka: Tento nástroj je určen pro dospělé pacienty s febrilní neutropenií a nenahrazuje klinické rozhodnutí lékaře.

Zdroj: Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) Risk Index.

Klastersky J, et al. J Clin Oncol. 2000;18(16):3038-3051.

Nevýhody MASCC

1. Významná část skóre je založena na subjektivním klinickém dojmu lékaře
2. Může podhodnotit riziko u pacientů, kteří vypadají klinicky stabilně v časně fázi sepse.
3. Vytvořen pro velmi heterogenní populaci pacientů
- hematologické malignity i solidní TU

Výhody MASCC

1. Standard ve většině guidelines

CISNE skórovací systém pro febrilní neutropenii ★

Vyberte možnost, která nejlépe odpovídá stavu pacienta při prvním hodnocení.

FAKTOR RIZIKA			BODY
ECOG výkonnostní stav ≥ 2	Ne	Ano	2
Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)	Ne	Ano	1
Chronické srdeční selhání	Ne	Ano	1
Mukozitida	Ne	Ano	1
Monocytopenie (< 200 buněk/ μ l)	Ne	Ano	1
Trombocytopenie ($< 100\,000$ buněk/ μ l)	Ne	Ano	1
Hypotenze (Systolický TK < 90 mmHg)	Ne	Ano	2
Dehydratace vyžadující intravenózní tekutiny	Ne	Ano	1
MAXIMÁLNÍ POČET BODŮ			10

INTERPRETACE		
SKÓRE	RIZIKO KOMPLIKACÍ	DOPORUČENÝ POSTUP
0 – 2	Nízké riziko ($\leq 2,1$ %)	Zvážit ambulantní léčbu
3 – 4	Střední riziko (2,2 – 6,4 %)	Zvážit hospitalizaci nebo ambulantní léčbu
≥ 5	Vysoké riziko ($\geq 6,5$ %)	Hospitalizace a intravenózní léčba

Poznámka: Tento nástroj je určen pro dospělé pacienty s febrilní neutropenií a nenahrazuje klinické rozhodnutí lékaře.

Zdroj: Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, 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.

Nevýhody CISNE

1. Míň „intuitivní“ pro urgentní medicínu – nutno vyčkat lab. výsledků
2. Míň senzitivní pro rozhodování o ambulantní léčbě – víc high-risk pacientů

Výhody CISNE

1. Lepší pro solidiní nádory

DOPORUČENÝ POSTUP LÉČBY FEBRILNÍ NEUTROPENIE

– PACIENT S NÍZKÝM RIZIKEM ROZVOJE KOMPLIKACÍ –

ÚVODNÍ EMPIRICKÁ ANTIBIOTICKÁ LÉČBA



LÉČBA BUDE V DOMÁCÍ PÉČI



LÉČBA BUDE ZA HOSPITALIZACE



DVOJKOMBINACE

co-amoxicilin *nebo* co-ampicilin, p.o.
+ ciprofloxacin *nebo* levofloxacin, p.o.



MONOTERAPIE

co-amoxicilin *nebo* co-ampicilin, p.o.
*(monoterapie není preferována,
zejména u pac. s předchozí ATB profylaxí)*



DVOJKOMBINACE p.o./i.v.

co-amoxicilin *nebo* co-ampicilin
+ ciprofloxacin *nebo* gentamicin



MONOTERAPIE i.v.

piperacilin/tazobactam
nebo cefoperazon/sulbactam
nebo imipenem/cilastin *nebo* cefepime



REŽIMOVÁ OPATŘENÍ

1. pacienta poučte o projevech infekce a o situacích, kdy je nezbytné kontaktovat nemocnici
2. pacienta poučte o pitném režimu (>3l/d) a o nutnosti měření a evidence teploty po 4 hod., a denního příjmu tekutin
3. izolační režim



REŽIMOVÁ OPATŘENÍ

1. monitorace prvních 48 hod. od přijetí: vitální funkce (TK/p+sat.O2) a teplota á 4 hod., bilance tekutin á 12 hod.
2. pacienta poučte o pitném režimu, příjem tekutin musí >3l/d, vždy indikujte v úvodu min. 500ml 1/1FR inf. iv
3. izolační režim

Antimykotika až v 2. linii léčby po selhání empirické ATB terapie (neplatí pro hematologické malignity)

Antivirotika u solidních nádorů nejsou indikována

DOPORUČENÝ POSTUP LÉČBY FEBRILNÍ NEUTROPENIE – PACIENT S PROJEVY ZÁVAŽNÉ SEPE /SIRS

ÚVODNÍ LÉČBA, REŽIMOVÁ OPATŘENÍ A STRATEGIE DALŠÍHO POSTUPU

Za projevy závažné sepe / SIRS u pacienta s febrilní neutropenií považujeme:

TKsys < 90 mmHg nebo ↓ 40 mmHg při normálně vyšších hodnotách TK | tachykardie > 90/min. | tachypnoe > 20/min.

oligurie < 25 ml/h (sérový kreatinin > 170 μmol/l), laktacidóza, akutní mentální alterace.



REŽIMOVÁ OPATŘENÍ A DALŠÍ PODPŮRNÁ LÉČBA



LÉČBA A MONITORACE PACIENTA NA JIP



REŽIMOVÁ OPATŘENÍ

1. monitorovat vitální funkce
(TK/p, příp. střední aTK, pulzní oxymetrie
-kontinuálně, CVT a bilance tekutin á 6 hod.,
teplota á 4 hod. arteriální astrup)
2. zajistit centrální žílu
3. zavést izolační režim
4. monitorovat laborát. parametry
5. opakovat odběry z hemokultur
min. 2xD, odstranit katetry zaslat na kultivace



PODPŮRNÁ LÉČBA

1. hydratace: úvodem krystaloidy
250–2000 ml iv 1. hod. Dále až 10 l/24hod.
Kombinovat s koloidy.
2. vasopresorická léčba (přetrvá-li hypotenze
i po úvodní hydrataci)
(noradrenalin 0,1–1,5 μg/kg/min
nebo dopamin 5–10 μg/kg/min)
3. kortikosteroidy (200–300 mg
hydrokortizonu + 0,05 mg fludrokortizonu /den)
4. oxygenoterapie (sat.O2 < 90 %)
5. kompenzace anémie (Hb < 80 g/l)
6. růstové faktory myelopoézy (filgrastim)
7. nízkomolekulární heparin
8. parenterální výživa



KAUZÁLNÍ LÉČBA

60–70 % infekcí je způsobeno G+ bakteriemi, 15 % je polymikrobiálních,
5 % mykotických.

Z G+ patogenů má největší klin. význam Staph. aureus a Strep.
viridans a pneumonie. Z G– patogenů Pseudomonas aeruginosa
a Klebsiella spp.



CEFALOSPORIN III. NEBO IV. GENERACE

(cefepim; cefpirom; cefoperazon/sulbactam; ceftazidim)

nebo PIPERACILIN/TAZOBACTAM

nebo KARBAPENEM (meropenem, imipenem/cilastin)



AMINOGLYKOSID

(amikacin, isepamicin, nebo gentamicin)

(gentamicin pouze není-li k dispozici jiný aminoglykosid)



GLYKOPEPTID

(vancomycin, při alergii teicoplanin)



ZÁSADY, KTERÉ PLATÍ V KAŽDÉ FÁZI LÉČBY



- úzká monitorace vitálních funkcí a laboratorních parametrů



- včasné zahájení empirické antibiotické terapie
(ideálně do 1 hodiny od rozpoznání)



- úprava léčby podle kultivačních výsledků a klinické odpovědi



- multidisciplinární spolupráce
(intenzivista, infekční lékař, onkolog, mikrobiolog)

Růstové faktory

RŮSTOVÉ FAKTORY MYELOIDNÍ ŘADY + ATB vs. SAMOSTATNÁ TERAPIE ATB

	EFEKT	RŮSTOVÉ FAKTORY MYELOIDNÍ ŘADY + ATB	SAMOSTATNÁ TERAPIE ATB
1	Celková mortalita během epizod FN	NEMĚNÍ (bez významného vlivu)	NEMĚNÍ (bez významného vlivu)
2	Délka trvání neutropenie	ZKRACUJÍ (zkracují dobu neutropenie)	NEZKRACUJÍ
3	Počet febrilních dnů	ZKRACUJÍ (méně febrilních dnů)	NEZKRACUJÍ
4	Léčebná odpověď na ATB	ZVYŠUJÍ (lepší a rychlejší léčebná odpověď)	NEZVYŠUJÍ
5	Cena léčby	ZVYŠUJÍ (vyšší náklady léčby)	NEZVYŠUJÍ (nižší náklady)

Růstové faktory – komu a kdy?

PACIENTI, KTEŘÍ MAJÍ PROFIT Z NASAZENÍ RŮSTOVÝCH FAKTORŮ

	SKUPINA PACIENTŮ
1.	s kardiopulmonálním selháváním
2.	s generalizovanou mykotickou infekcí
3.	se zánětem plic
4.	> 65 let
5.	s neutropenií G4 ($<0,1 \times 10^9/l$)
6.	s již dříve prodělanou epizodou FN

PROFYLAXE FEBRILNÍ NEUTROPENIE (FN)



Cílem profylaxe je snížit riziko FN, infekčních komplikací, hospitalizace a umožnit pokračování onkologické léčby v plánovaném režimu.

1. HODNOCENÍ RIZIKA FN PODLE CHEMOTERAPIE

VYSOKÉ RIZIKO
≥ 20 %

- profylaxe G-CSF je **doporučena**
např. režimy: BEACOPP, DA-EPOCH, vysokodávkovaná chemoterapie, některé režimy u AML

STŘEDNÍ RIZIKO
10–20 %

- profylaxe G-CSF je **zvážena**
pokud má pacient další rizikové faktory

NÍZKÉ RIZIKO
< 10 %

- profylaxe G-CSF se **nedoporučuje**

2. RIZIKOVÉ FAKTORY PACIENTA



- věk > 65 let
- špatný celkový stav (PS ≥ 2)
- pokročilé onemocnění
- předchozí epizoda FN
- těžká komorbidita (např. CHOPN, srdeční selhání, renální insuficience, diabetes, jaterní onemocnění)
- podvýživa, nízký BMI
- předchozí radioterapie kostní dřeně
- neutropenie před zahájením chemoterapie
- intenzivní dávkované režimy / kombinované režimy

3. DOPORUČENÉ PŘÍSTUPY K PROFYLAXI



Primární profylaxe (před zahájením chemoterapie)

- G-CSF (filgrastim, lenograstim, pegfilgrastim)
- zahájena podle rizika režimu a pacientových rizikových faktorů



Sekundární profylaxe (po epizodě FN)

- u pacientů, kteří již prodělali FN, se doporučuje G-CSF v následujících cyklech chemoterapie

4. FORMY G-CSF PRO PROFYLAXI

Filgrastim

- dávka: 5 µg/kg/den s.c.
- začátek: 24–72 h po chemoterapii
- do obnovy neutrofilů

Pegfilgrastim

- dávka: 6 mg s.c. jednorázově
- 24 h po chemoterapii
- 1× za cyklus

Lenograstim

- dávka: 263 µg (nebo 4,4 µg/kg) s.c.
- začátek: 24–72 h po chemoterapii
- do obnovy neutrofilů



DŮLEŽITÉ ZÁSADY

✓ G-CSF nikdy nesmí odložit zahájení chemoterapie, pokud je indikována.

✓ Profylaxe snižuje riziko FN, ale nemusí zcela eliminovat její výskyt.

✓ Správné načasování a dávkování zvyšuje efektivitu a snižuje nežádoucí účinky.

Děkuji za pozornost

Zdroje:

Novotný J., Vítek P., Kleibl Z., a kol. *Onkologie v klinické praxi*. 4. přepracované a doplněné vydání

<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-clinical-practice-guideline-febrile-neutropaenia>

MANUÁL LÉČBY FEBRILNÍ NEUTROPENIE V MASARYKOVĚ ONKOLOGICKÉM ÚSTAVU V BRNĚ dostupný na:

<https://static.mou.cz/d/mou.cz/files/4399.pdf/s-eee49f88690a?ts=1621593515>

Grafické zpracování pomocí AI (ChatGPT/OpenAI, DALL·E)