

Consensus on diagnosis and empiric antibiotic therapy of febrile neutropenia

Nagua Giurici and Giulio A. Zanazzo

Pediatr Rep. 2011 February 24; 3(1): e4.

Introduzione

Nel 2010 sono state esaminate le linee guida, i protocolli e le linee di condotta di 34 centri AIEOP (Associazione Italiana di Oncoematologia Pediatrica) relative alla gestione della neutropenia febbrile (FN) nei bambini con problematiche onco-ematologiche.

I risultati dell'indagine effettuata hanno riportato dati disomogenei riguardo la tipologia di trattamento degli stessi pazienti curati nei vari centri. I Gruppi AIEOP che si occupano di terapie di supporto e di malattie infettive hanno quindi redatto questo documento con lo scopo di offrire un trattamento omogeneo a tutti i bambini in trattamento antineoplastico. L'attenzione del documento stesso è rivolta ai risultati della ricerca che riguardano la terapia antibiotica empirica e la diagnosi di infezione batterica.

Risultati

1) Ruolo degli aminoglicosidi nella terapia empirica

Anche nei casi più gravi di neutropenia febbrile, l'utilizzo degli aminoglicosidi non ha mostrato risultati migliori rispetto alla monoterapia con imipenem o con le cefalosporine di quarta generazione nei trial randomizzati di tipo prospettico analizzati. Tuttavia sono stati sottolineati da più esperti del settore i potenziali benefici del sinergismo antimicrobico degli aminoglicosidi nel trattamento delle infezioni da gram-negativi o nel trattamento di pazienti ad alto rischio emodinamicamente instabili o che presentano infezioni multi resistenti.

Pertanto l'utilizzo degli aminoglicosidi è indicato nei seguenti casi:

- infezioni documentate da P. Aeruginosa, sospette infezioni da catetere, sepsi.

2) Ruolo dei glicopeptidi nella terapia empirica

Sebbene non siano mai stati condotti studi randomizzati su coorti pediatriche, i membri dell'AIEOP raccomandano l'utilizzo dei glicopeptidi nei seguenti casi:

- sospetta infezione da catetere, infezioni di ossa o articolazioni, sepsi da Gram positivi prima della loro identificazione colturale e della determinazione dell'antibiogramma.

3) Ruolo della terapia antibatterica orale

I trattamenti orali di scelta sono rappresentati da:

- amoxicillina-clavulanato + ofloxacina;
- amoxicillina-clavulanato + ciprofloxacina
- ciprofloxacina da sola.

Variatione della terapia empirica

Dopo 48 ore di terapia antibiotica è raccomandabile il passaggio ad antibiotici per via orale in pazienti a basso rischio, apiretici, che non siano più neutropenici. La terapia con aminoglicosidi va interrotta nei pazienti ad alto rischio, apiretici e non più neutropenici. I pazienti con febbre invece dovrebbero proseguire la terapia iniziata se clinicamente stabili, variare terapia antibiotica se clinicamente instabili (passare a carbapenemi e aggiungere la terapia con glicopeptidi).

La letteratura suggerisce che la terapia antibiotica può essere sospesa quando la conta dei granulociti neutrofili supera i 500/mmc, il paziente è asintomatico, non presenta febbre da più di 48 ore e le emocolture sono negative. Se invece la conta dei granulociti neutrofili rimane inferiore a 500/mmc e il paziente è asintomatico, gli antibiotici possono essere sospesi dopo 7 giorni di apiressia.

NOTE DI COMMENTO

Il documento da noi tradotto e sintetizzato contiene le indicazioni nazionali più recenti sulla terapia antibiotica nella neutropenia febbrile nei pazienti pediatrici in trattamento chemioterapico. È stato largamente provato che nella neutropenia febbrile, l'inizio tempestivo di una corretta terapia di supporto rappresenta uno dei fattori prognostici positivi più importanti. Riportiamo pertanto alcune precisazioni in merito alle definizioni comuni su questo tema, e una sintesi delle linee guida fornite dall'AIEOP nel 2004 su tale argomento¹, sperando possano rivelarsi utili per chiunque (pediatra curante, medico ospedaliero, personale di centro specializzato di Oncoematologia Pediatrica) possa trovarsi a dover trattare tali pazienti.

Neutropenia

Conta assoluta di granulociti neutrofili inferiore a 500/mmc;

la neutropenia **grave** è caratterizzata da una conta inferiore a 100/mmc.

Dal punto di vista pratico si considera un rischio equivalente se la conta è tra 500 e 100, ma in rapida diminuzione al di sotto del valore di 500/mmc.

Elementi che pongono il sospetto di infezione da catetere venoso centrale

- Febbre (>38°C) con brivido dopo manovra sul catetere venoso (in genere entro 2 ore) con isolamento di patogeni da emocoltura e/o
- Isolamento di patogeno significativo da emocoltura eseguita da catetere ma non da vena periferica;
- Isolamento dello stesso patogeno significativo dalla coltura della punta/manicotto del catetere (dopo rimozione) e da emocoltura eseguita da catetere;
- Isolamento di patogeno significativo dalla coltura della punta/manicotto del catetere (dopo rimozione), ma non da prelievo venoso periferico;
- Isolamento di patogeno da emocoltura e da secrezione proveniente da infezione dell'emergenza o del tunnel sottocutaneo.

Prima dell'inizio della terapia antibiotica empirica debbono essere eseguiti alcuni esami colturali

- Emocolture per aerobi: almeno 2, se possibile 3.

L'intervallo di tempo che deve intercorrere tra i prelievi deve essere valutato in base alle condizioni cliniche: si raccomanda che nel paziente in condizioni gravi le emocolture siano effettuate nell'arco di 10-20 minuti e vi sia un immediato inizio della terapia. In caso di soggetti portatori di catetere a doppio lume sarà necessario eseguire una coltura da entrambi i lumi e successivamente alternare i lumi stessi.

Le emocolture per anaerobi non sono generalmente necessarie, a meno che il paziente non presenti sintomi a carico degli organi addominali.

- Coltura di qualunque sito sospetto per infezione (per esempio coprocoltura, liquorcoltura, coltura espettorato, aspirati da lesioni cutanee, etc) valutando le singole situazioni cliniche.
- Altre colture: tampone faringeo, urinocoltura.

Scelta della terapia antibiotica empirica iniziale

La comparsa di febbre in corso di neutropenia può rappresentare un'urgenza medica, e la scelta di eseguire un trattamento antibiotico ad ampio spettro prima ancora di avere i risultati delle colture ha

portato a ridurre sostanzialmente il tasso di mortalità nelle infezioni batteriche documentate. La scelta del trattamento iniziale deve assolutamente essere basata sulla conoscenza dei microrganismi più frequentemente in causa in ogni singolo centro, del loro pattern di resistenza agli antibiotici, dalla valutazione del quadro clinico iniziale del paziente, delle eventuali profilassi somministrate e delle compliance del paziente alla loro assunzione.

Gli schemi di terapia antibiotica più utilizzati al momento prevedono:

- 1) associazione amikacina-ceftriaxone per centri con bassa prevalenza di infezioni da *Pseudomonas* o altri gram negativi produttori dei beta-lattamasi ad ampio spettro;
- 2) associazione amikacina-ceftazidime per centri con elevata prevalenza di *Pseudomonas* o altri gram negativi produttori dei beta-lattamasi ad ampio spettro;
- 3) monoterapia con piperacillina-tazobactam o ceftazidime.

SUGGERIMENTI PER LA GESTIONE DELLA FEBBRE NEL BAMBINO NEUTROPENICO CON MALATTIA EMATO-ONCOLOGICA

vers. 2.0, settembre 2004

ASSOCIAZIONE ITALIANA DI EMATOLOGIA E ONCOLOGIA PEDIATRICA (AIEOP) –
COMITATO SCIENTIFICO DI DISCIPLINA INFEZIONI

E. Castagnola, D.Caselli, S.Cesaro M. Giacchino, S.Livadiotti, M.R. Rossi, F.Tucci, G. A. Zanazzo

Sintesi e commento a cura di:

Nicola Santoro e Teresa Perillo

Università degli studi di Bari

Azienda Ospedaliera Consorziale Policlinico di Bari