

Neutropénia Febril no Doente Oncológico

Unidade de Oncologia

Hospital Prof. Doutor Fernando da Fonseca, EPE

Fábio Cassiano Lopes

Outubro 2011



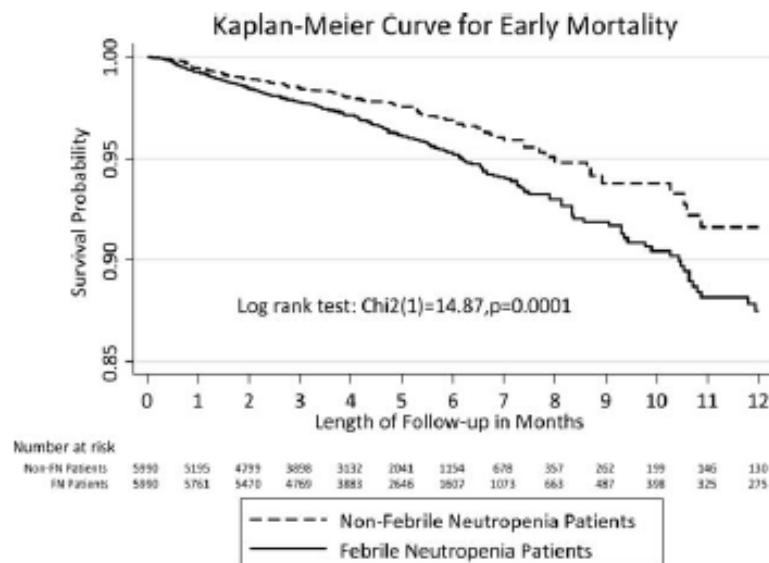
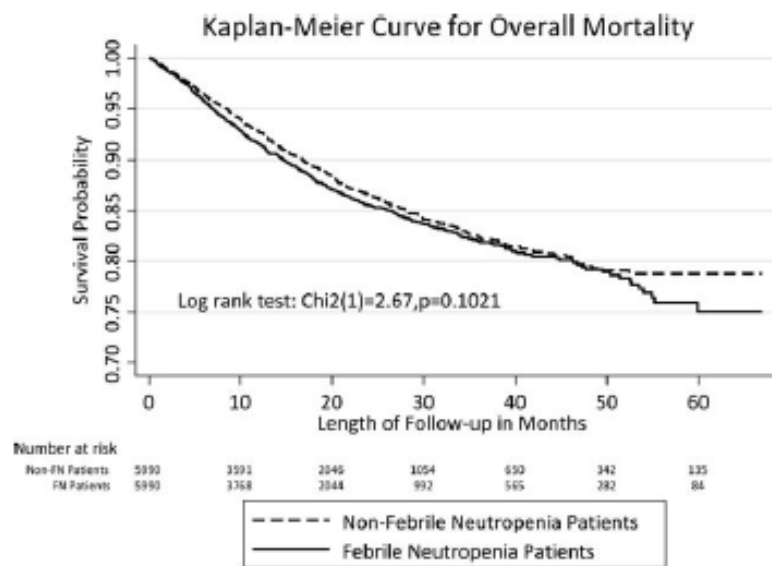
Definições e Conceitos de Neutropénia Febril

- Neutropénia Febril foi descrita em 1966 por *Bodey* como “Síndrome iatrogénico e autolimitado decorrente de terapêutica citotóxica”;
- Durante 2 décadas, o procedimento para os doentes oncológicos com neutropénia febril foi o internamento e administração empírica de antibioterapia;
- Nos últimos anos foram desenvolvidos esforços para a uniformização de linhas orientadoras de identificação e estratificação/classificação de risco de complicações decorrentes da Neutropénia Febril que permitam uma abordagem mais personalizada e objectiva a cada doente;
- Neutropénia Febril é das complicações mais comuns decorrentes do uso de Quimioterapia;

Original Article

Risk of Mortality in Patients With Cancer Who Experience Febrile Neutropenia

Gary H. Lyman, MD, MPH¹; Shannon L. Michels, MSPH²; Matthew W. Reynolds, PhD²; Rich Barron, MS³; Karen Smoyer Tomic, PhD⁴; and Jingbo Yu, PhD⁴



Risco de Morte em doentes com NF (Neutropenia Febril) foi superior em cerca de 15% quando comparado com os doentes sem NF.

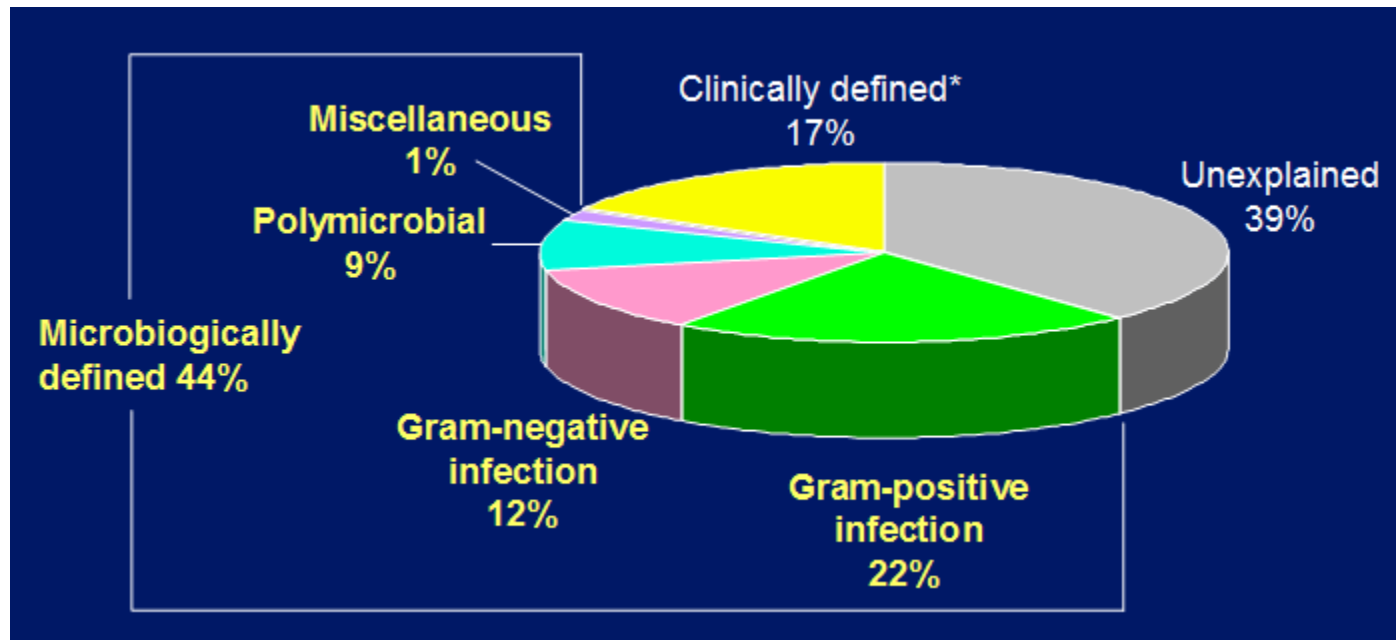
Mortalidade global de 5% em doentes com tumores sólidos e 11% com tumores hematológicos.

Definições e Conceitos de Neutropénia Febril

- A ausência de granulócitos (iatrogénica), a diminuição de acção de barreiras (mucosas e mucociliares) e alteração da flora microbiana (decorrente de doença grave) predispõe o doente neutropénico para potencial infecção;
- Sinais e sintomas ausentes excepto febre -> **48 a 60%** apresentam infecção oculta ou “detectável” -> **10 a 20%** podem vir a desenvolver infecção sistémica (bacteriémia);
- Contagem neutrofílica < 500 determina risco aumentado de infecção e a frequência e gravidade são inversamente proporcionais à contagem de neutrófilos; (Bodey et al: “ Quantitative relationships between circulating leucocytes and infection in patients with acute leukemia,” Annals Intern Med 1966; 64)
- Toxicidade hematológica limitante de dose de QT com implicação de redução de dose ou atraso de ciclos de QT;
- **25 a 40%** dos doentes “*naives*” de QT desenvolvem Neutropénia Febril com regimes comuns; Dale DC “Colony-stimulating factors for the management of neutropenia in cancer patients” Drugs 2002;62 1-15

Neutropénia Febril - Etiologia

- Infecções bacterianas são a maior causa identificável com predomínio dos Gram + (22%) e Gram – (12%);
- Cerca de 30% dos doentes com contagens neutrofilicas < 100 desenvolvem bacteriémia;



Neutropénia Febril - Etiologia

- O espectro da infecção bacteriana na NF tem vindo a alterar ao longo dos anos:
 - 1960-1970: Gram - constituíam cerca de 60 a 70% dos agentes etiológicos;
 - Recentemente: Gram + são mais comuns devido ao uso de CVC's e uso alargado de Quinolonas;
- Infecções intra-abdominais, Colite neutropénica e Abscessos peri-rectais -» risco para bacteriémia por anaeróbios (5%);
- Impacto de infecções nosocomiais por microorganismos resistentes (*S. Aureus*) -» MRSA;
- *Streptococcus viridians* comum nos doentes com NF -» Orofaringe em contexto de Mucosite pós Quimioterapia;

Neutropénia Febril - Etiologia

Gram Positive Cocci and Bacilli

Staphylococcus spp
Coagulase positive
(*Staphylococcus aureus*)
Coagulase negative
(*Staphylococcus epidermidis*)

Streptococcus spp
Streptococcus viridans
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
(Less common)

Enterococcus faecalis/faecium

Corynebacterium spp

Listeria monocytogenes

Gram Negative Cocci and Bacilli

Escherichia coli
Klebsiella spp

Pseudomonas aeruginosa

Acinetobacter spp
Enterobacter spp
Proteus spp
Stenotrophomonas
maltophilia spp

Anaerobic Cocci and Bacilli

Bacteroides spp
Clostridium spp

Fusobacterium spp

Peptococcus and
Peptostreptococcus spp

Neutropénia Febril - Etiologia

Infecções por Gram – apresentam evolução rápida no quadro infeccioso e maiores taxas de mortalidade (18% vs 5%)

Pathogens isolated from blood cultures in 499 patients with febrile neutropenia (from 2 multicentric studies).

	Nrs.	Incidence (%)	Complications (%)	Deaths (%)
Gram-positives	283	57	20	5
Staph. coagulase negative	138	50	15	6
Staph. aureus	25	9	24	0
Streptococcus sp.	73	27	26	4
Pneumococcus	1	<1	–	–
Others	46	15	–	–
Gram-negatives	168	34	23	18
Escherichia coli	72	41	26	18
Klebsiella pneumoniae	20	11	30	10
Pseudomonas aeruginosa	42	24	19	31
Proteus sp.	2	1	–	–
Acinetobacter	4	2	–	–
Enterobacter sp.	7	4	–	–
Others	21	12	–	–
Polymicrobial	48	9	22	13
At least one Gram–	29	60	28	17
Only Gram+	19	40	16	5

Adapted from Klastersky et al. (2007) [19].

Neutropénia Febril - Etiologia

- **Infecções Fúngicas:**

- Factores risco: Idosos, uso concomitante de corticoterapia, CVC/Implantofix;
- *Candida albicans* -» causa mais comum;

- Aspergilose ocorre em 30% dos doentes com NF severa (Neutrofilos < 100);
- Associada a infecções virais concomitantes em doentes com transplantação medular;



Neutropénia Febril - Doente Oncológico

- **Neutropénia Febril:**

- Medição única (oral) » 38.3° C ou duas medições em 1 hora > 38°C
- Neutrófilos < 500 ou <1000 com provável diminuição para « 500 (em 48h);

(Definição de NCCN e ASCO Guidelines 2006)

1. Avaliação do doente (clínica, laboratorial e imagiológica)
2. Estratificação de risco de complicações decorrentes da Neutropénia Febril
 - **Critérios Risco Major e Minor**
 - **Escala MASCC**
3. Orientação Terapêutica (Antibioterapia «-» G-CSF) e Vigilância

Neutropénia Febril - Avaliação

- Microbiologia Prévia
- Uso de Corticoterapia
- Cirurgia Recente
- Terapêutica Antibiótica Prévia
- Sinais/Sintomas Infecção
 - Sistema Respiratório
 - Sistema Gastro-Intestinal
 - Sistema Génito-Urinário
 - Pele
 - Orofaringe
 - Sistema Nervoso Central
- Avaliação CVC
- Avaliação Analítica
 - Hemograma Completo
 - Função Renal e Hepática
 - Factores Coagulação
 - PCR
- Hemoculturas (3x)
 - 2 Veia Periférica
 - 1 Catéter Venoso
- Urina II e Urocultura
- Radiografia Tórax
- Gasimetria Arterial

Neutropénia Febril - Estratificação Risco

Clinical Prediction Model for Prospectively Identifying Cancer Patients at Higher Risk of Complications due to Fever and Neutropenia: Reported Risk Factors for Serious Medical Complications in Patients With Established FN

Development of FN as inpatient

Hypotension

Sepsis

Cardiovascular disease

Pulmonary disease

Leukemia or lymphoma diagnosis

Age > 65 years

Prior fungal infection

Visceral organ involvement

Organ dysfunction

Uncontrolled malignancy

Severity and duration of neutropenia

Risk Model for Mortality in Hospitalized Patients: Independent Risk Factors for Inpatient Mortality in Hospitalized Patients With FN

Comorbidities: CHF, PE, lung, renal, liver, and cerebrovascular disease

Infectious complications: hypotension, pneumonia, bacteremia, fungal infection

Cancer type (leukemia, lung cancer)

Age \geq 65 years

Neutropénia Grave: $< 0.1 \times 10^9 / L$
 Neutropénia com duração > 10 dias

Abbreviations: FN, febrile neutropenia; CHF, congestive heart failure; PE, pulmonary embolism.

Neutropénia Febril - Estratificação Risco

Multinational Association for Supportive Care (MASCC)

Characteristic	Score
Burden of illness: no or mild symptoms	5
Burden of illness: moderate symptoms	3
Burden of illness: severe symptoms	0
No hypotension (systolic BP >90 mmHg)	5
No chronic obstructive pulmonary disease	4
Solid tumor/lymphoma with no previous fungal infection	4
No dehydration	3
Outpatient status (at onset of fever)	3
Age <60 years	2

Scores ≥ 21 are at low risk of complications.

Points attributed to the variable 'burden of illness' are not cumulative. The maximum theoretical score is therefore 26.

Multinational Association for Supportive Care (MASCC)

- Score < 15 -» Complicações 79% e Mortalidade **36%** (RISCO ELEVADO)
- Score 15 a 20 -» Complicações 40% e Mortalidade **14%** (RISCO INTERMÉDIO)
- Score » 21 -» Complicações 18% e Mortalidade **3%** (RISCO BAIXO)

Mortality rate in bacteremic patients stratified by MASCC score values and type of bacteremia.

MASCC score	Gram+		Gram-	
	Total (Nr.)	Deaths (%)	Total (Nr.)	Deaths (%)
<15	18	28	23	43
15-20	89	6	64	23
≥21	176	2	81	6

Adapted from Klastersky et al. (2007) [19].

Neutropénia Febril - Estratificação Risco

Escala MASCC

1. SIRS/Sépsis (critérios)

- PAS < 90 mmHg
- FC > 90 bpm
- FR > 20 cpm ou PaCO₂ < 32 mmHg
- Lactato > 4 mmol/L
- Alteração aguda do estado de consciência

2. Neutropénia < 0.1 x10⁹

3. Neutropénia > 10 dias

1. Performance Status > 2
2. Doença Cardiovascular

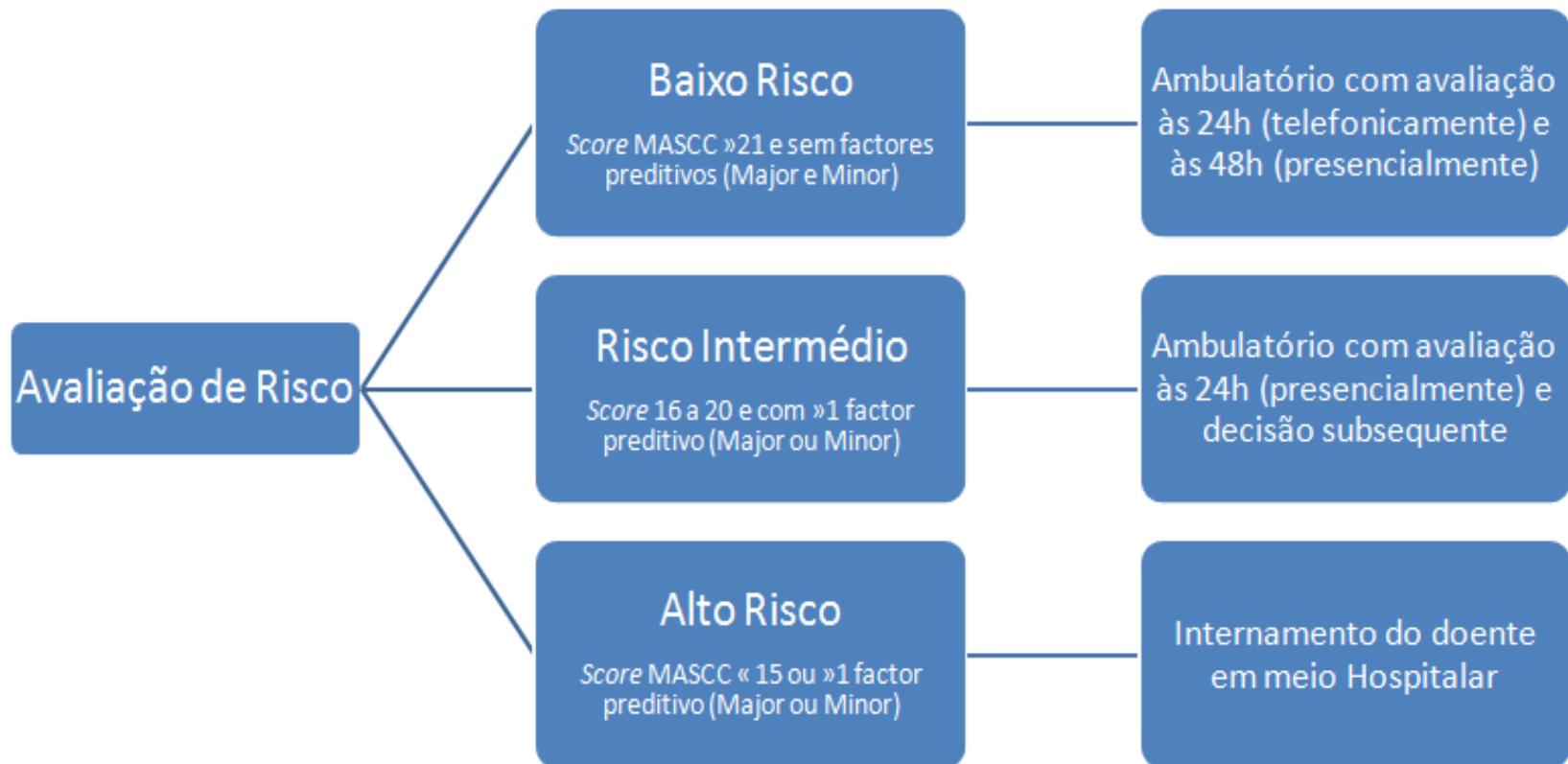
Factores	Score
Assintomático ou Sintomas Ligeiros (<2 órgãos/sistemas)	5
Sintomas Moderados (> 2 órgãos/sistemas ou <2 com necessidade de intervenção)	3
Sintomas Severos (qualquer número de órgãos/sistemas) com alteração do estado geral	0
Sem Hipotensão (PAS > 90 mmHg)	5
Sem Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica	4
Inexistência de infeção Fúngica Prévia	4
Sem sinais de desidratação	3
Doente em regime ambulatorio aquando episódio Febril	3
Idade <65 Anos	2
TOTAL	

Resultados

- **Baixo Risco** -> Score MASCC »21 e sem factores preditivos (Major e Minor)
- **Risco Intermédio** -> Score 16 a 20 e com 1 factor preditivo (Major ou Minor)
- **Alto Risco** -> Score MASCC « 15 ou 1 factor preditivo (Major ou Minor)

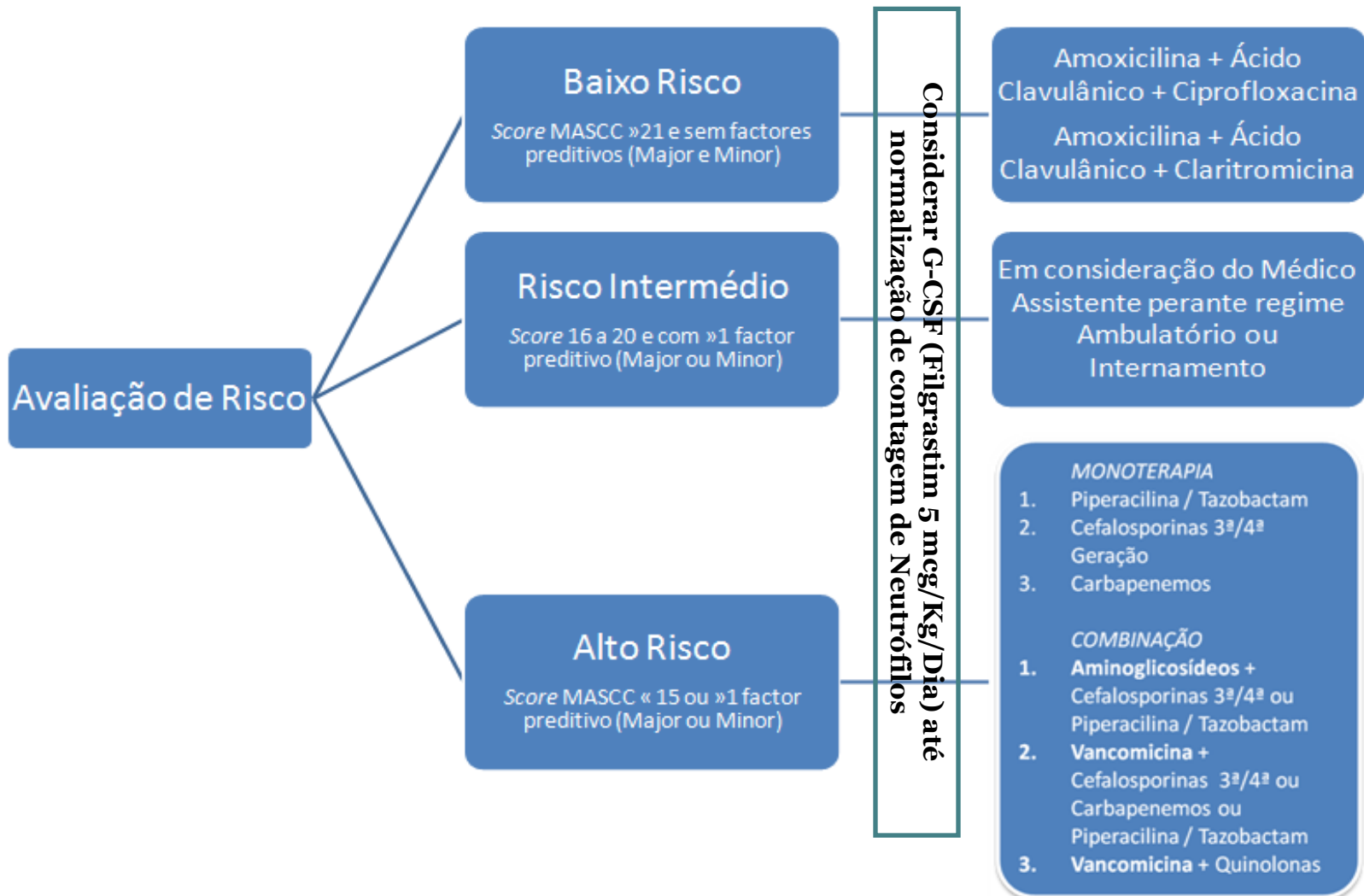
Neutropénia Febril - Orientação

Avaliação do doente em regime ambulatorio ou internamento



Neutropenia Febril - Terapêutica

Orientação terapêutica: Antibioterapia e G-CSF



Uso de G-CSF: Agentes e Doses

Profilaxia e Tratamento

- **Filgrastim (Profilaxia e Tratamento)**

- Dose diária de 5 mcg/kg até normalização de contagem de neutrófilos pós-*nadir*;
- Iniciar 24 a 72 h após término de QT e manter até recuperação pós-*nadir*;

- **Pegfilgrastim (Profilaxia apenas)**

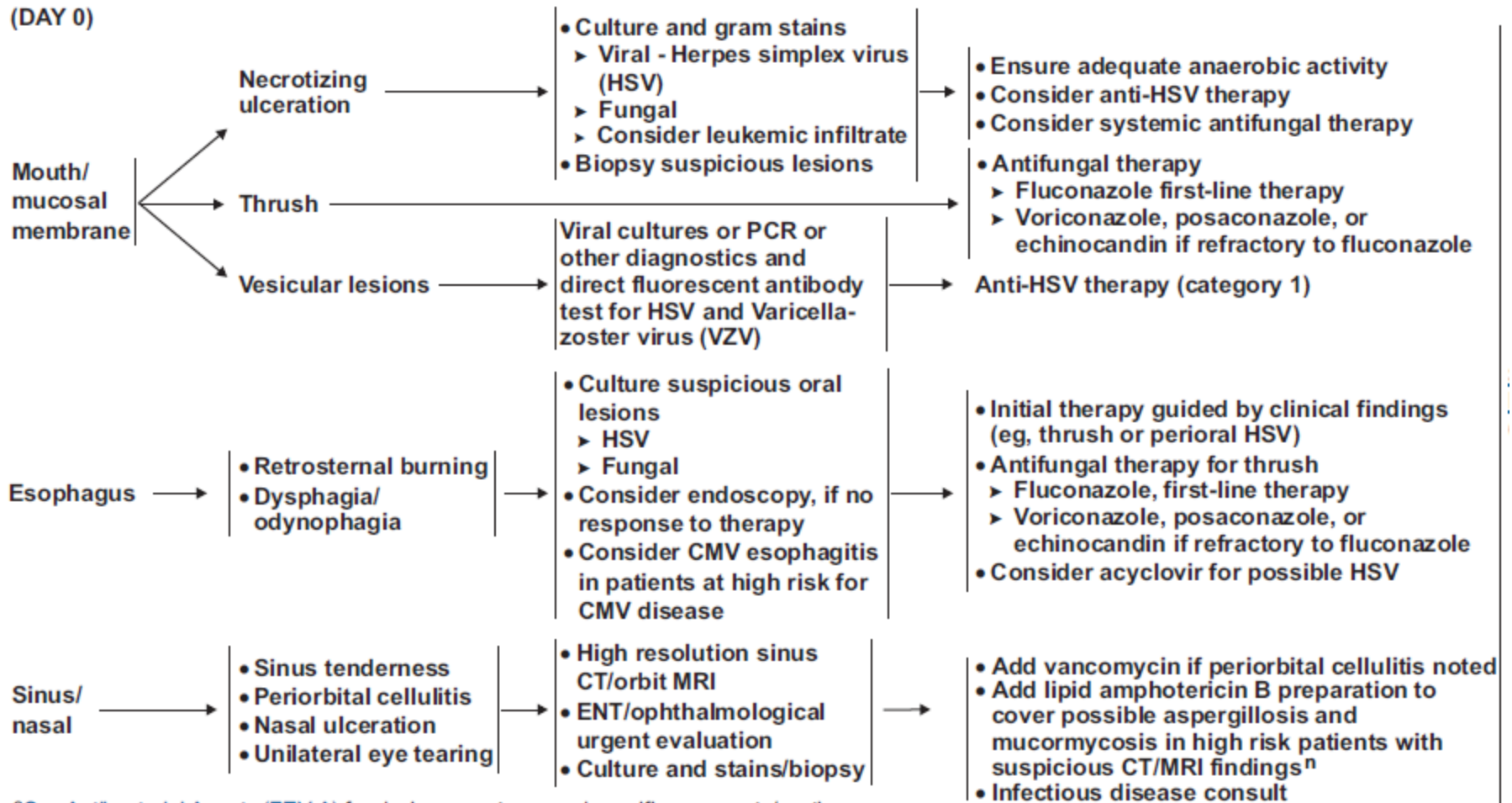
- Dose de 6 mg por Ciclo de QT;
- Iniciar 24 a 72 h após término de QT;
- Evidência para esquemas QT 21/21 dias;
- Estudos Fase II demonstram eficácia em esquemas QT 14/14 dias;
- Sem dados de evidência em esquemas QT semanais;

- **Administração Subcutânea**

- **Uso de G-CSF no dia de administração de QT: não recomendada**

Neutropénia Febril - Terapêutica

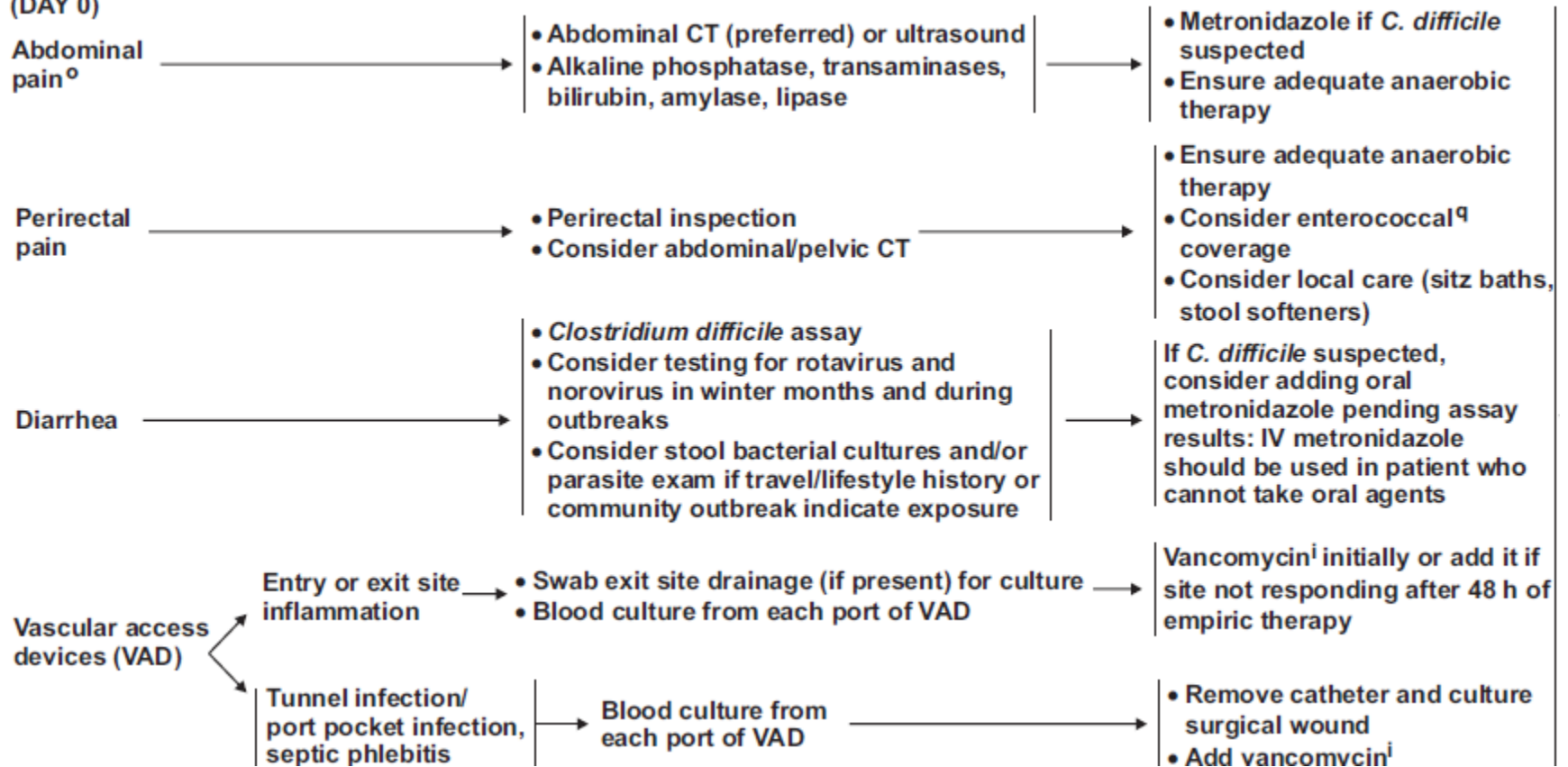
Antibioterapia Específica por Órgão-Alvo



Neutropénia Febril - Terapêutica

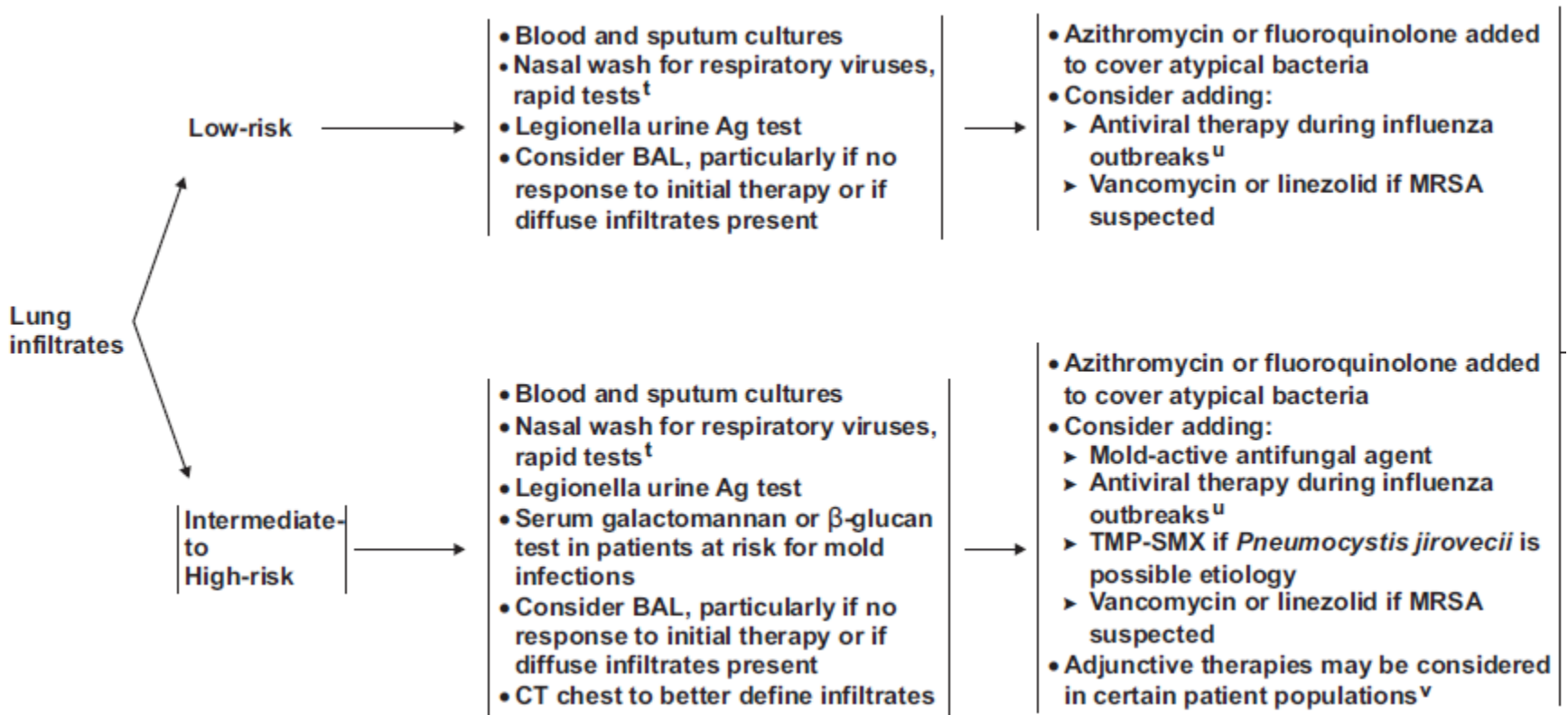
Antibioterapia Específica por Órgão-Alvo

(DAY 0)



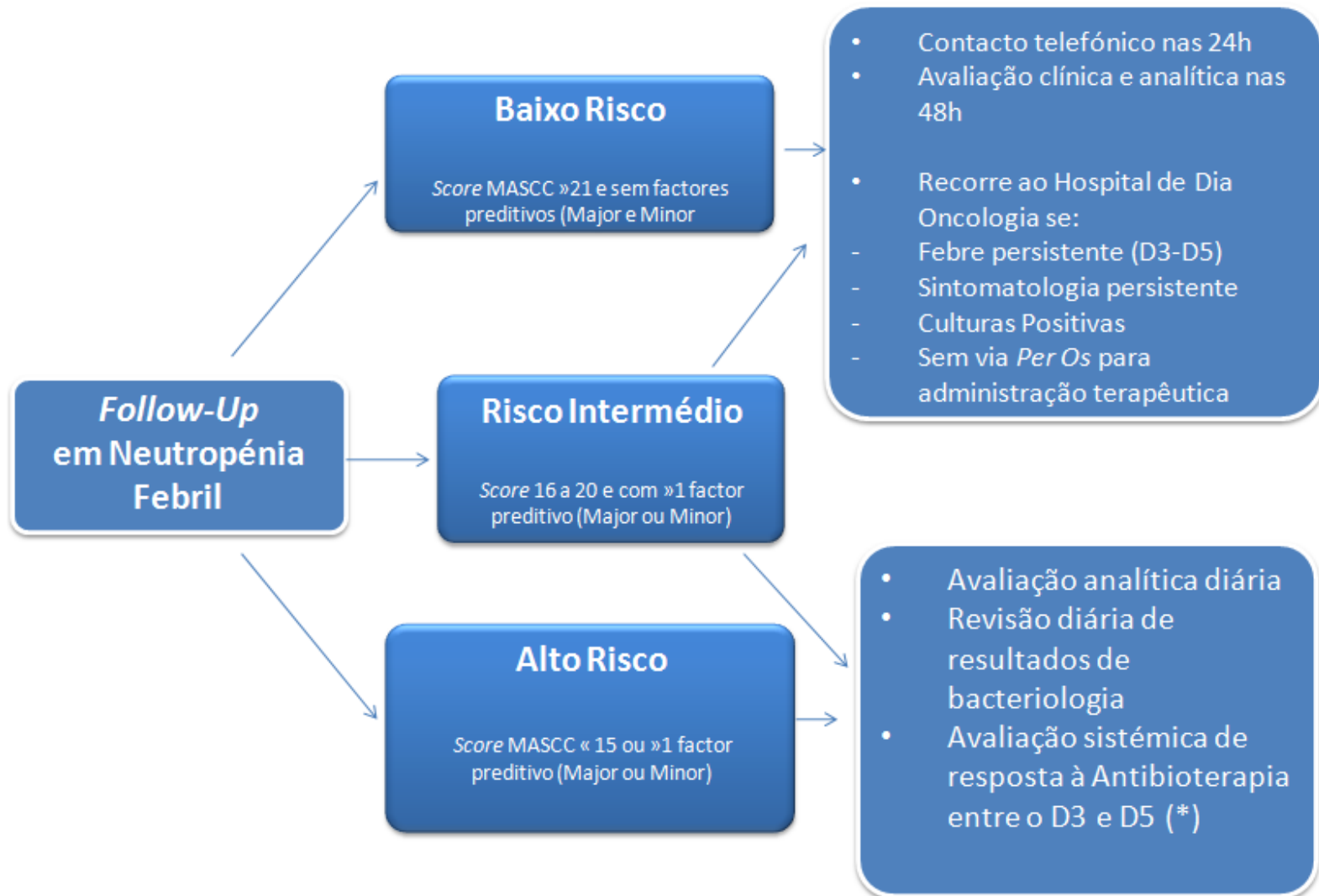
Neutropénia Febril - Terapêutica

Antibioterapia Específica por Órgão-Alvo



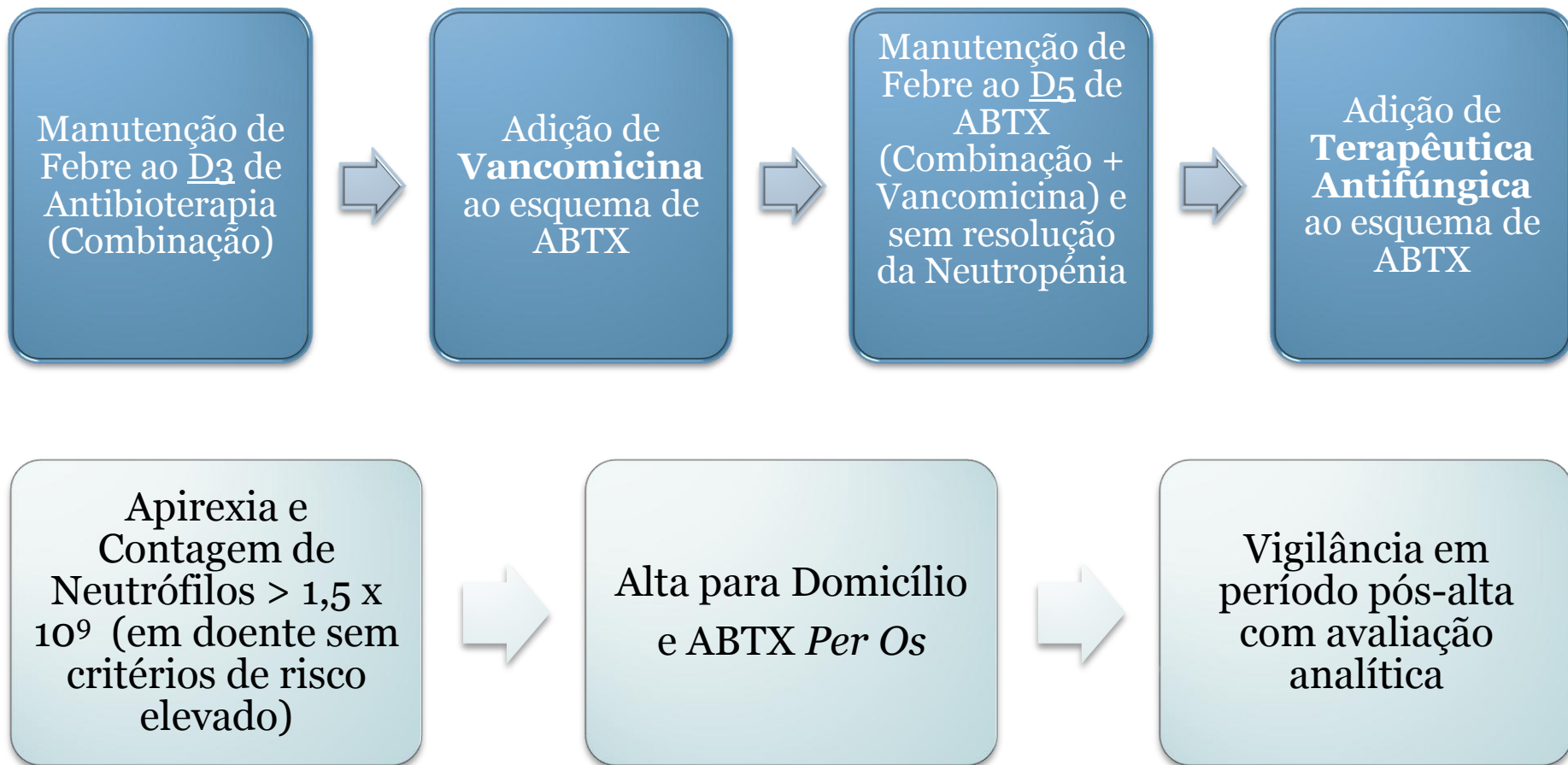
Neutropénia Febril - Terapêutica

Avaliação da resposta terapêutica e seguimento



Neutropenia Febril - Terapêutica

Avaliação da resposta terapêutica e seguimento



No Place Like Home? Outpatient Management of Patients With Febrile Neutropenia and Low Risk

Alison G. Freifeld, *University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE*

Kent A. Sepkowitz, *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY*

Bibliografia

1. Dale DC “Colony-stimulating factors for the management of neutropenia in cancer patients” *Drugs* 2002;62 1-15
2. Kuderer NM et al; “Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adults cancer patients receiving chemotherapy: sistematic review” *JCO* 2007; 25:3158-3167
3. Lyman GH et al; “Acute Myelodysplastic syndrome in randomized controlled clinical trials of cancer chemotherapy with G-CSF: a sistematic review” *JCO*2010; 28: 2914-2924
4. Smith JT et al; *JCO*. 2006; 24,19 3187 – 3205
5. Lyman GH et al; *Journal National Comprehensive Cancer Network*. 2005 3,4: 557-571
6. Clarck AO et al; “Colony Stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized trials. *JCO* 2005; 23: 4198-4214
7. Malik I et al; “Clinical chareteristics and therapeutic outcome of patients with febrile neutropenia who present in shock: Need for better strategies”. *J Infect* 2001 42: 120-125
8. Darmon et al; “ Impact of Neutropenia duration on short-term mortality in neutropenic critically ill cancer patients. *Intesive Care Med* 2002 28: 1775-1780
9. Lyman GH et al; “ow we treat Febrile Neutropenia in patients receiving cancer chemotherapy” *JOP* 2010