

A microscopic view of red blood cells, showing various sizes and shapes, some with visible nuclei, set against a dark red background.

15° corso

# INCONTRI PRATICI DI EMATOLOGIA

NH Darsena Hotel  
Savona

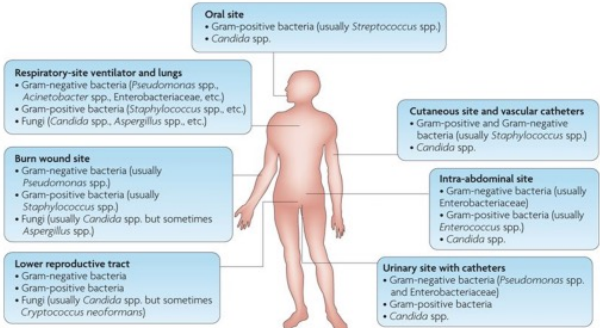
**Anna Lisa Garlaschelli**

UO Malattie Infettive

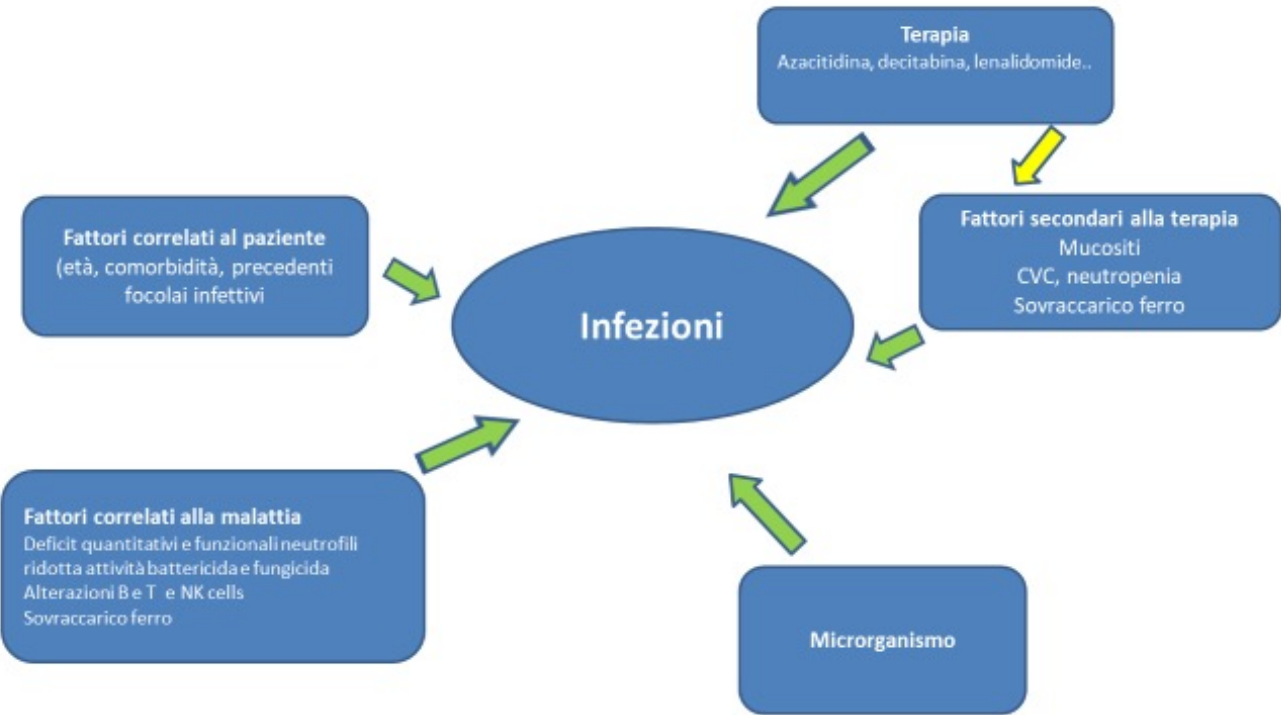
AO Sn Paolo Savona

**Trattamento delle infezioni nel paziente  
oncoematologico in gestione «out patient»**


# A prima vista...



Nature Reviews | Microbiology  
 Review Article | Published: 29 March 2010  
 Medically important bacterial-fungal interactions  
 Anton Y. Peleg, Deborah A. Hogan & Eleftherios Mylonakis  
 Nature Reviews Microbiology volume 8, pages 340-349 (2010)







# Gestione OUT della neutropenia febbrile

- la febbre in corso di neutropenia è una complicanza frequente nel paziente oncoematologico
- I neutrofili sono uno degli elementi di difesa fondamentali nelle infezioni , in part batteriche e fungine
- Più la neutropenia è severa e protratta più incrementa il rischio infezione
- Rischio elevato complicanze e mortalità intorno al 10% fino al 50% nei casi di shock settico
- Fondamentale menagement appropriato



# Eziologia

- Infezioni batteriche prevalentemente
- Prevalenza gram negativi (E coli in primis) ma infezioni da Pseudomonas elevata mortalità
- Infezioni fungine poco frequenti, rischio aumenta al protrarsi della neutropenia

In assenza di altre plausibili ragioni che giustifichino la febbre devo considerarla di natura infettiva, più probabilmente batterica

Fino agli anni 90 NF venivano ricoverate per la quasi totalità..POI...

VOLUME 36 · NUMBER 14 · MAY 10, 2018

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ASCO SPECIAL ARTICLE

## Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update

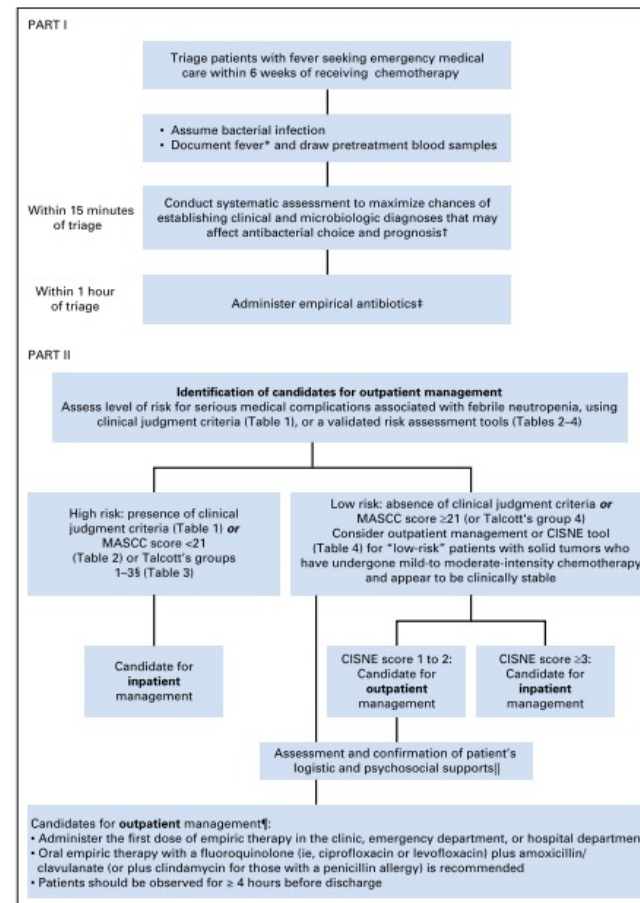
Randy A. Taplitz, Erin B. Kennedy, Eric J. Bow, Jennie Crews, Charise Gleason, Douglas K. Hawley, Amelia A. Langston, Loretta J. Nastoupil, Michelle Rajotte, Kenneth Rolston, Lynne Strasfeld, and Christopher R. Flowers



Cochrane Database of Systematic Reviews

Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients (Review)

Vidal L, Ben dor I, Paul M, Eliakim-Raz N, Pokroy E, Soares-Weiser K, Leibovici L



**Fig 1.** Summary of key recommendations for outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy. (\*|See Guideline Update Development Process in Methods for definition of fever. (†|See Recommendation 1.1 for systematic assessment. (‡|See Recommendation 1.1h regarding administration of empirical antibiotics. (§|See Recommendation 5.1, Qualifying statements, regarding settings with high prevalence of resistant pathogens. |||See Recommendation 3.1 regarding identification of candidate patients for outpatient treatment. (¶|See Recommendation 3.1 regarding evaluation of patients for hospital admission. CISNE, Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia; MASCC, Multinational Association for Supportive Care in Cancer.



# Le 6 Questions

1. Approccio diagnostico?
2. Chi può essere candidato OUT patient management?
3. Quali caratteristiche logistiche/sociali?
4. Dove e quando prima dose antibiotico?
5. Quale antibiotico?
6. In caso di mancata risposta dopo 2 o 3 giorni ricovero o modifica regime out con IN?



# n° 1 Approccio diagnostico

- Visita/anamnesi esami ematici con funzione organo
- Pct-il6 etc possono essere d aiuto ma dati scarsi per raccomandazione nella NF
- **ALMENO 2 SET EMOCOLTURE** (% positività riportate intorno a 25-30%)\*
- Esami strumentali/ colturali mirati se segni di localizzazione organo
- Tampone virus respiratori se sintomi compatibili
- Oggi Tampone Sars Cov 2 mandatorio!!

\*NB in molti centri disponibilità antibiogramma molecolare/fenotipico rapido con riduzione tempi risposta



# n° 2 Management in or out?

## Considerazioni

Score d'aiuto ma NON sostituiscono giudizio del clinico

### FDR gravità

- Note colonizzazioni/prec infezioni da gram negativi/MRSA, VRE e batteri difficili/ colonizzazioni da GN R a chinolonici; profilassi con chinolonico
- Focolai infezione imp ( segni infez devices, severo coinvolgimento tessuti molli/inf resp)
- Malattia avanzata e o in progression etc non sono buoni candidati
- Severe mucositi severe
- neutropenie attese >7 gg
- Febbre persistente da gg
- Età avanzata e comorbidità



# Management: out or in?

MASCC: Multinational Association for supportive care in Cancer

## MASCC Score

Characteristic	Score
Burden of illness: <sup>1</sup>	
• No or mild symptoms	5
• Moderate symptoms	3
• Severe symptoms	0
No hypotension	5
No chronic obstructive pulmonary disease	4
Solid tumour or haematological malignancy with no previous fungal infection	4
No dehydration requiring parenteral fluids	3
Outpatient at presentation	3
Age <60 years	2

<sup>1</sup>Only one score for this characteristic (5, 3 or 0 – points are not cumulative). A score of 21 or more points is predictive of low-risk febrile neutropenia.

A MASCC risk index equal to or greater than 21 identifies low-risk patients with a positive predictive value of 91% (specificity 68% and sensitivity 71%) of developing serious complications

ECOG performance status $\geq 2$	2
COPD	1
Chronic cardiovascular disease	1
Mucositis of grade $\geq 2$	1
Monocytes $< 200/\mu\text{L}$	1
Stress-induced hyperglycemia	2

CISNE

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

Klastersky J, Paesmans M (2013) The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk score: 10 years of use for identifying low risk neutropenic cancer patients. Support Care Cancer 21:1487–1495



# N° 3 Fattori logistici/sociologici

- Care giver affidabile presente h 24
- Facilità raggiungere ospedale H24 (meno di 48km)
- Possibilità rivalutazione in presenza ogni 2/3 gg
- Affidabilità e compliance a trattamenti



## n° 4 Prima dose dove e quando?

- Prima dose in regime ospedaliero ( ev o os) dopo esecuzione emocolture
- Idealmente entro 1 h da valutazione
- Osservazione per almeno 4 h





# n°6: in caso di mancata risposta dopo 2-3 giorni?

- Rivalutazione se variazione clinica
- Se mancata risposta
- Se ripresa febbre dopo iniziale risposta etc
- Impossibilità assunzione terapia os

Ovviamente valutare ricovero

# n° 5 Terapia out patient

- Ciprofloxacina (750 mg x 2/die) + amoxi clav (clindamicina se allergia a penicilline)
- NB da circa 20 anni
- Studi con moxifloxa (once a day)

VOLUME 31 · NUMBER 9 · MARCH 20, 2013

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Oral Antibiotics for Fever in Low-Risk Neutropenic Patients With Cancer: A Double-Blind, Randomized, Multicenter Trial Comparing Single Daily Moxifloxacin With Twice Daily Ciprofloxacin Plus Amoxicillin/Clavulanic Acid Combination Therapy—EORTC Infectious Diseases Group Trial XV

*Winfried V. Kern, Oscar Marchetti, Lubos Drgona, Hamdi Akan, Mickel Aoun, Murat Akova, Robrecht de Bock, Marianne Paesmans, Claudio Viscoli, and Thierry Calandra*

# Early stop

**Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial** Aguilar-Guisado M et al. *Lancet Haematol*; 2017 Dec;4(12):e573-e583.

In high-risk patients with haematological malignancies and febrile neutropenia, EAT can be discontinued after 72 h of apyrexia and clinical recovery irrespective of their neutrophil count. This clinical approach reduces unnecessary exposure to antimicrobials and it is safe.

**IDSA guidelines (2010): prosecuzione terapia antibiotica fino a recupero da NF**

**ECIL 4 (2013): nel paziente emodinamicamente stabile stop a 72h se apiretico dal almeno 48h**

*J Antimicrob Chemother* 2022; **77**: 2546-2556  
<https://doi.org/10.1093/jac/dkac190> Advance Access publication 24 June 2022

**Journal of  
Antimicrobial  
Chemotherapy**

## **Safety and risk of febrile recurrence after early antibiotic discontinuation in high-risk neutropenic patients with haematological malignancies: a multicentre observational study**

**Raphael Paret<sup>1</sup>, Amandine Le Bourgeois<sup>2</sup>, Gaëlle Guillerm<sup>3</sup>, Benoit Tessoulin<sup>2</sup>, Schéhérazade Rezig<sup>1</sup>, Thomas Gastinne<sup>2</sup>, Marie-Anne Couturier<sup>3</sup>, David Boutoille<sup>4,5</sup>, Raphael Lecomte<sup>4</sup>, Florence Ader<sup>6</sup>, Steven Le Guill<sup>2</sup>, Séverine Ansart<sup>1</sup>, Jean-Philippe Talarmin<sup>7</sup> and Benjamin Gaborit<sup>4,5\*</sup>**

<sup>1</sup>Department of Infectious Diseases, University Hospital of Brest, Brest, France; <sup>2</sup>Department of Haematology, University Hospital of Nantes, INSERM CRCINA Nantes-Angers, NeXT Université de Nantes, Nantes, France; <sup>3</sup>Department of Haematology, University Hospital of Brest, Brest, France; <sup>4</sup>Department of Infectious Diseases, University Hospital of Nantes and CIC 1413, Nantes, France; <sup>5</sup>Nantes Université, CHU Nantes, INSERM, Center for Research in Transplantation and Translational Immunology, UMR 1064, F-44000 Nantes, France; <sup>6</sup>Department of Infectious Diseases, University Hospital of Lyon, Lyon, France; <sup>7</sup>Department of Internal Medicine, Infectious Diseases and Haematology, Cornouaille Hospital Quimper, Quimper, France

\*Corresponding author. E-mail: benjamin.gaborit@chu-nantes.fr

Received 4 January 2022; accepted 16 May 2022





# Early discharge

- Rivalutazione per dimissione precoce e switch a terapia orale
- NB Trial EASI-SWITCH (2021PUB) non ha raggiunto NON inferiorità early discharge and switch to oral therapy within 24h, ma non complicazioni maggiori, death, icu admissions



# Early discharge...

In caso di diagnosi definitiva e condizioni stabili considerare possibilità in casi particolari early discharge possibile

- Long act IV (MRSA- VRE- MSSA)
- OPAT (cefalosporine in elastomero..nb richiede accesso venoso stabile, affidabilità e training pz)
- Terapie ev once a day (es ertapenem, daptomcina)
- Terapia os mirata
- Scarsa letteratura nel paziente onco emato
- Valutare caso per caso

## MRSA



% MRSA nel complesso stabile negli ultimi anni (dati aggiornati al 2022 ISS, Epicentro)

# Tuttavia...

R chinolonici per E coli in calo ma comunque circa 30%

## Klebsiella pn CR

- In Italia, dopo una diminuzione nel 2017 e 2018 della percentuale di isolati di *K. pneumoniae* resistenti ai carbapenemi (imipenem, meropenem), nel 2019 e 2020 si è osservato un leggero aumento (28,5% nel 2019 e 29,5% nel 2020), mentre per le cefalosporine di terza generazione cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone) dopo un lieve aumento nel 2018 e 2019 si osserva un nuovo calo nel 2020 (53,1%); per gli aminoglicosidi (gentamicina, amikacina) si osserva un trend in diminuzione (dal 42,4% nel 2015 al 36,1% nel 2020), mentre per i fluorochinoloni (ciprofloxacina, levofloxacina) andamento stabile
- Rapporti ISS Epicentro

### ▪ *Acinetobacter* species

In Italia, per l'*Acinetobacter* spp. si sono riscontrati valori di resistenza e di multi-resistenza particolarmente elevati e in ulteriore aumento nell'ultimo anno. Nel 2020 la percentuale più alta di resistenza si è osservata per i fluorochinoloni (ciprofloxacina, levofloxacina, 83,4%), seguita dagli aminoglicosidi (gentamicina, amikacina, 82,1%), e dai carbapenemi (imipenem, meropenem, 80,8%).

### ▪ *Pseudomonas aeruginosa*

Dal 2015 al 2020 si sono riscontrati sostanzialmente dei trend in diminuzione nella percentuale di isolati di *P. aeruginosa* resistenti alle principali classi di antibiotici utilizzati per il trattamento di queste infezioni invasive. Nel 2020, la percentuale di resistenza più alta è stata osservata per piperacillina-tazobactam (24,2%), seguita da fluorochinoloni (ciprofloxacina, levofloxacina, 19,6%), ceftazidime (19,6%), carbapenemi (imipenem, meropenem, 15,9%) e aminoglicosidi (gentamicina, amikacina, 9,3%). In particolare, nell'ultimo anno si è osservato un aumento del 2% nella resistenza ai carbapenemi.

▪ Rapporti ISS epicentro





# Conclusioni

- Attenta selezione pz per regime in or out riduce rischio di fallimenti scelta regime, riduce costi, riduce <r acquisizione patogeni ospedalieri

## Tuttavia...

- Scarse opzioni terapeutiche in regime out pt e basate su esperienze piuttosto datate
- Diventa particolarmente importante conoscere epidemiologia locale/ stato colonizzazione ns pazienti

**Grazie per l'ascolto !**

