

Postupnik kod neutropenijske vrućice

Nadira Duraković, Ernest Bilić, Radovan Vrhovac, Marija Santini,
Toni Valković

KROHEM, ožujak 2026.

Definicija neutropenijske vrućice

- Vrućica: jednokratno izmjerena temperatura
 - $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ ili temperatura $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ izmjerena u dva navrata s najmanje 1h razmaka
- Neutropenija:
 - neutrofili $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ ili
 - neutrofili $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$ uz očekivani daljnji pad na $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ u sljedećih 48h.

Procjena stanja bolesnika

- ustanoviti vitalne znakove - krvni tlak, puls, frekvencija disanja, stanje svijesti (Glasgow koma indeks), centralni venski tlak (ukoliko je postavljen centralni venski kateter (CVK), saturaciju arterijske krvi kisikom (SpO_2))
- kompletni pregled bolesnika, uključujući meningitičke znakove, pregled kože i kožnih pregiba, anusa, ždrijela i usne šupljine, auskultaciju srca i pluća, ubodno mjesto CVK ukoliko postoji, mjesta eventualnih nedavnih zahvata/biopsija

Radiološka i laboratorijska obrada

- KKS, DKS, urea, kreatinin, elektroliti, transaminaze, CRP, analiza urina, protrombinsko vrijeme, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, fibrinogen, acidobazni status, laktati, prokalcitonin (ukoliko je pretraga dostupna)
- RTG srca i pluća

Početna mikrobiološka obrada

- 2 seta hemokultura iz periferne krvi i po jedan set iz svakog lumena katetera (ukoliko je postavljen)
- urinokultura
- brisevi suspektnih mjesta (ždrijelo, mjesto insercije CVK ili drugih katetera, kožne lezije)
- kultura sputuma u bolesnika s produktivnim kašljem
- PCR test na uzročnike atipičnih pneumonija te prošireni panel na virusne uzročnike gornjih respiratornih infekcija, , ukoliko je dostupan. Kod djece se preporuča učiniti PCR na RSV, ukoliko je moguće
- tijekom sezone gripe brzi antigenski test ili, što je opcija koja se preferira, PCR test na uzročnike gripe, a tijekom cijele godine PCR na SARS-CoV2 virus
- u slučaju proljeva toksin i ako je moguće PCR na *C.difficile*, stolica bakteriološki i virusološki

Procjena rizika neutropenijske vrućice

- **VISOKI RIZIK – PRIJEM U BOLNICU**

- Bolesnici s **MASCC indeksom < 21**, oni s brojem neutrofila $\leq 0,1 \times 10^9/L$, bolesnici u kojih se očekuje **teška neutropenija dulje od 7 dana**, oni **lošeg općeg stanja** ili s jasno izraženim simptomima zahvaćenog organa (središnji živčani sustav, pluća, koža i potkožje, probavni trakt, mokraćni trakt i dr.), bolesnici sa znakovima **bubrežnog ili jetrenog oštećenja, koagulacijskog poremećaja ili hipotenzijom**

- **NISKI RIZIK – MOGUĆE AMBULANTNO LIJEČENJE UZ VELIKI OPREZ**

- Dio bolesnika bez kliničkih ili laboratorijskih nalaza koji bi ukazivali na povišen rizik (MASCC indeks ≥ 21) može se liječiti i ambulantno, ukoliko tako procjeni nadležni hematolog, uz **uvjet kliničke stabilnosti i osiguranog vrlo pomnog ambulantnog praćenja**.
- započeti dvojnju antibiotsku terapiju kombinacijom **ciprofloksacina u dozi od 2x750 mg i amoksicilin-klavulanske kiseline 2x1 g**.
- U slučaju alergije na penicilin može se umjesto amoksicilina primijeniti klindamicin u dozi od 4x300mg ili cefiksim u dozi od 400 mg odnosno levofloksacin 750 mg u monoterapiji

Početna terapija u bolesnika s neutropenijskom vrućicom

- u svakoj bolnici hitni bolnički prijem mora biti osposobljen da **unutar jednog sata** bolesnik s NV bude dijagnosticiran, da su uzeti preporučeni mikrobiološki uzorci te da se započne s primjenom empirijske antibiotske terapije
- izbor početne terapije ovisi o kliničkoj prezentaciji bolesnika, podacima o kolonizaciji rezistentnim bakterijama odnosno prethodnim infekcijama rezistentnim bakterijama (MRSA, VRE, ESBL i dr.) te lokalnim obrascima osjetljivosti
- Preporučuje se primjena **načela eskalacije odnosno de-eskalacije** za liječenje NV

Eskalacijski pristup

- može se koristiti u bolesnika koji:
 - 1) su **hemodinamski stabilni** i imaju nekomplikiranu kliničku prezentaciju
 - 2) **nemaju** prethodno utvrđenu kolonizaciju rezistentnim bakterijama
 - 3) **nemaju** prethodno dokumentiranu infekciju rezistentnim bakterijama
 - 4) u centrima u kojima se infekcije uzrokovane rezistentnim bakterijama rijetko viđaju na početku NV

Eskalacijski pristup

Tada se preporučuje u prvoj liniji koristiti monoterapiju

- **cefalosporinom s antipseudomonasnim djelovanjem** (cefepim*, ceftazidim*)
- **piperacilin-tazobaktamom**
- u obzir dolaze i cefoperazon-sulbaktam i piperacilin-tazobaktam s gentamicinom

*izbjegavati ukoliko su prevalentni ESBL sojevi

De-eskalacijski pristup

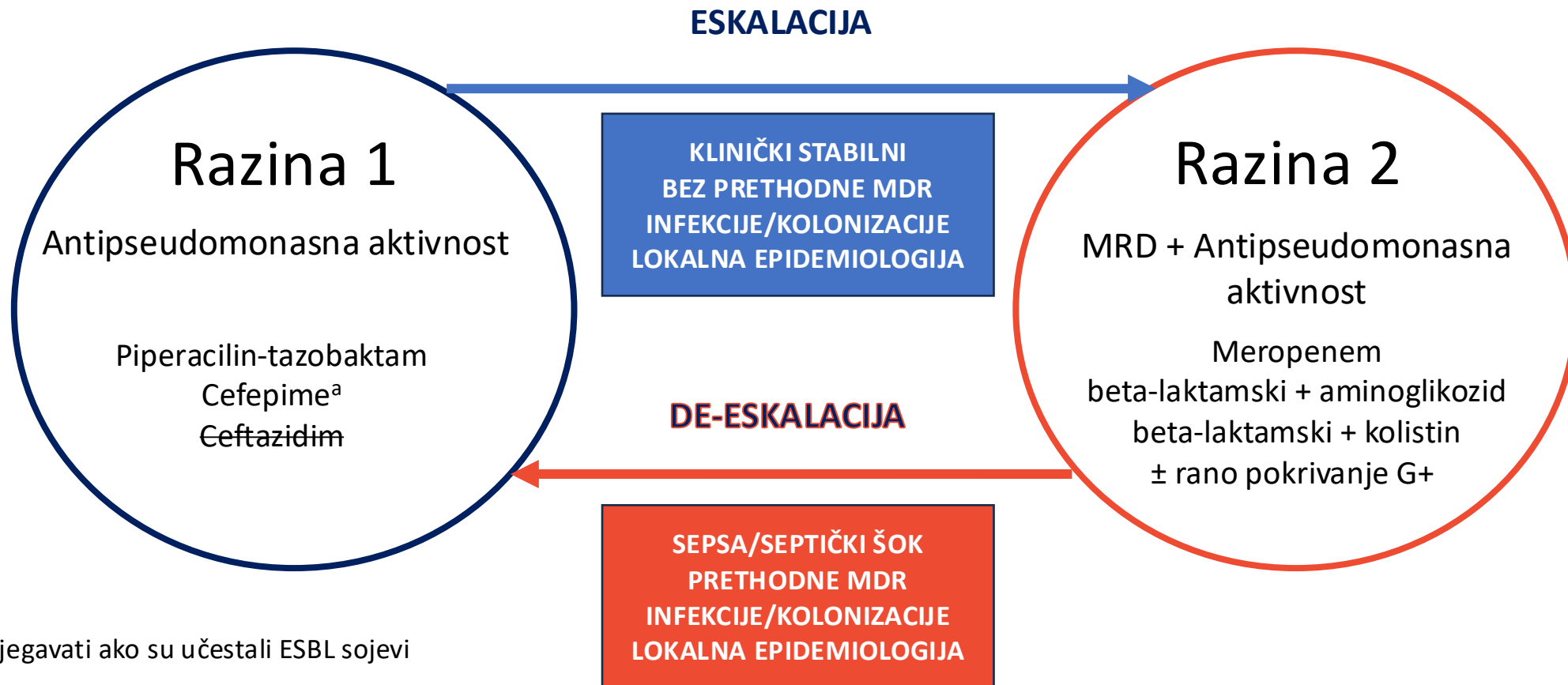
- preporučuje se u bolesnika koji:
 - 1) se **prezentiraju sepsom/septičkim šokom** ili teškom kliničkom prezentacijom
 - 2) **imaju** prethodno utvrđenu kolonizaciju rezistentnim bakterijama
 - 3) **imaju** prethodno dokumentiranu infekciju rezistentnim bakterijama
 - 4) u centrima u kojima se infekcije uzrokovane rezistentnim bakterijama često viđaju na početku NV

De-eskalacijski pristup

Tada se preporučuje u prvoj liniji koristiti

- **meropenem**
- kombinaciju **beta-laktamskog antibiotika s antipseudomonasnim djelovanjem i aminoglikozida**
- **beta-laktamski antibiotik s djelovanjem na kolonizacijskog uzročnika temeljem testa osjetljivosti**
- rano pokrivanje rezistentnih Gram pozitivnih uzročnika ukoliko su prisutni čimbenici rizika za Gram pozitivne infekcije

Odabir prve linije antibiotika



a – izbjegavati ako su učestali ESBL sojevi

Karbapenemi u inicijalnoj empirijskoj terapiji

- Karbapeneme u inicijalnoj empirijskoj terapiji treba primijeniti u:
 - kritično oboljelih pacijenata (npr. prezentacija slikom septičnog šoka) bez prethodno poznate kolonizacije sojevima bakterija rezistentnim na karbapeneme
 - pacijenata s prethodno poznatom kolonizacijom ili infekcijom
 - ESBL producirajućim Enterobakterijama
 - Gram-negativnim bakterijama neosjetljivima na beta-laktam užeg spektra
- centrima s visokom prevalencijom infekcija uzrokovanih sojevima koji produciraju ESBL kod dijagnoze NV

Antibiotici s djelovanjem na Gram-pozitivne bakterije u inicijalnoj terapiji

- **Rutinsko dodavanje nije preporučeno**
- U empirijsku terapiju dodati antibiotik s djelovanjem na Gram-pozitivne bakterije kod:
 - bolesnika koji je hemodinamski nestabilan ili postoje drugi dokazi sepse, septičkog šoka ili pneumonije (osobito ukoliko je otprije poznata kolonizacija s VRE a istovremeno je prisutan teški mukozitis (gradus III i viši)
 - ukoliko je poznata kolonizacija MRSA-om
 - postoji klinička sumnja na postojanje infekcije katetera (zimica i tresavica uz infuziju na kateter i celulitis na mjestu insercije katetera)
 - postoji infekcija kože ili mekih tkiva
- Kod djece koja imaju ugrađeni centralni venski kateter daleko najčešći izolat iz hemokultura su Gram-pozitivni koagulaza negativni koki. Kada je od ugradnje proteklo više od 3 mjeseca ili ako su prethodno izolirani Gram-pozitivni koki treba primijeniti vankomicin u prvoj liniji liječenja.
- Ukoliko je u hemokulturama višekratno dokazan Gram-pozitivan uzročnik valja razmotriti zamjenu centralnog venskog katetera.

Aminoglikozid u empirijskoj terapiji

Preporučen je kod:

- kritično oboljelih pacijenata (npr prezentacija slikom septičnog šoka, pneumonijom)
- ukoliko je vjerojatna infekcija Gram-negativnom bakterijom neosjetljivom na dostupne beta-laktamske antibiotike temeljem lokalne epidemiološke slike, poznate prethodne kolonizacije, odnosno infekcija ovim sojevima
- kod sumnje ili dokazanog meningitisa, uz antibiotik koji prodire u središnji živčani sustav (meropenem, cefepim) u maksimalnoj dozi potrebno je dodati i ampicilin zbog moguće infekcije s *Listeria monocytogenes*

Empirijska terapija novim anti-Gram-negativni beta-laktami

Situacije u kojima su novi anti-Gram-negativni beta-laktami indicirani u empirijskoj terapiji:

- pacijenata koji su kolonizirani ili su prethodno imali infekciju **Gram-negativnim enterobakterijama neosjetljivim na karbapeneme:**
- **KPC-producirajuće:** ceftazidim-avibaktam, meropenem-vaborbaktam, imipenem-cilastatin-relebaktam, cefiderokol
- **OXA-48-producirajuće:** ceftazidim-avibaktam, cefiderokol
- **MBL – producirajuće:** ceftazidim-avibaktam plus aztreonam, cefiderokol, aztreonam-avibaktam

- **NIJE PREPORUČENO KOMBINIRATI IH SA DRUGIM NE-BETAKATAMSKIM ANTIBIOTIKOM**
- **ALI se može razmotriti do kliničkog poboljšanja u:**
- Kritično bolesnih (sepsa) pacijenata
- Kod infekcija koje je teško liječiti (ukoliko kontrola ishodišta infekcije nije provedena, upala pluća),
ILI infekcija kod kojih je MIK lijeka blizu granične vrijednosti

Infekcija DTR *Pseudomonas aeruginosa*

- U pacijenata koji su kolonizirani ili su prethodno imali infekciju **teško liječivim (DTR) *Pseudomonas aeruginosa*** preporučuje se koristiti
 - visoke doze ceftolozan-tazobaktama (9 g/dan)
 - ceftazidim-avibaktam
 - imipenem/cilastatin/relebaktam ili
 - cefiderokol.
- Kombinacijska terapija s ne-beta-laktamskim antibiotikom (amikacin, tobramicin, fosfomicin) može se razmotriti u pacijenata koji su kritično bolesni (sepsa, septički šok, pneumonija) ili kada je MIK lijeka blizu granične vrijednosti

Infekcija *Acinetobacter baumannii* rezistentnim na karbapeneme (CRAB)

- U pacijenata koji su kolonizirani ili su prethodno imali infekciju ***Acinetobacter baumannii* rezistentnim na karbapeneme (CRAB)** preporučuje se koristiti **kombinacijsku terapiju**
- visoke doze ampicilin-sulbaktama (ukupno 27 g dnevno intravenski)
+
kolistin ili cefiderokol.
- Ukoliko je uzročnik rezistentan na ampicilin-sulbaktam, preporučeno je koristiti kombinacijsku terapiju ampicilina-sulbaktama u visokoj dozi i kolistina, odnosno kombinaciju cefiderokola i kolistina.

Infekcija *Stenotrophomonas maltophilia*

- Osnova terapije je sulfametoksazol-trimetoprim, no obzirom na visoku smrtnost u pacijenata s hematološkim malignim bolestima preporučuje se koristiti kombinaciju:
- sulfametoksazol-trimetprim (8-12 mg/kg dnevno trimetoprima) ili ceftazidim-avibaktam ili cefiderokol
 - +
levofloksacin ili derivati tetraciklina
- Može se kombinirati i sulfametoksazol-trimetprim s cefiderokolom.
- Levofloksacin je manje pouzdan izbor u pacijenata koji su prethodno bili na profilaksi
- De-eskalacija u monoterapiju preporučuje se nakon što se postigne zadovoljavajući klinički odgovor.

Strategija de-eskalacijskog pristupa: Pacijent stabilan kod prezentacije i stabilan nakon 72-96h

- **Afebrilan pacijent:**

- prekinuti terapiju aminoglikozidom ili lijekom za Gram-pozitivne uzročnike
- promjena antibiotika u antibiotik užeg spektra (npr. cefepim, ceftazidim, piperacilin-tazobaktam, cefoperazon-sulbaktam ukoliko su inicijalno korištene novije kombinacije beta-laktama s inhibitorima beta-laktamaza ili novi beta-laktami
- Prema procjeni hematologa može se nastaviti i s inicijalnom terapijom.

- **Febrilan pacijent:**

- prekinuti terapiju aminoglikozidom ili lijekom za Gram-pozitivne uzročnike
- nastaviti isti beta-laktamski antibiotik ili promijeniti antibiotik u lijek užeg spektra (npr. cefepim, ceftazidim, piperacilin-tazobaktam, cefoperazon-sulbaktam)
- razmotriti druge uzročnike, npr gljivičnu ili virusnu infekciju te ne-infektivne razloge vrućice.

Strategija de-eskalacijskog pristupa: Pacijent stabilan kod prezentacije i stabilan nakon 72-96h, klinički dokumentirana infekcija

- **Afebrilan pacijent:**

- provjeriti prikladnost započete antibiotske terapije
- razmotriti prekid terapije aminoglikozidom ili lijekom za Gram-pozitivne uzročnike ukoliko je primijenjena kombinacija

- **Febrilan pacijent:**

- provjeriti prikladnost započete antibiotske terapije
- razmotriti druge uzročnike, npr gljivičnu infekciju.

Empirijska antifungalna terapija

- Ukoliko febrilitet perzistira 4-7 dana od započinjanja antibakterijske terapije, a nije mu identificiran bakterijski uzročnik valja razmotriti empirijsku primjenu antifungalne terapije
- Kod pedijatrijski bolesnika uvodi se empirijska antifungalna terapija nakon 4-5 dana febriliteta bez identificiranog uzročnika
- Osim kliničke slike, nalazi MSCT pluća ili sinusa, pregled očne pozadine, UZV abdomena te biomarkeri galaktomanan i beta-D-glukan mogu biti od pomoći pri dijagnostici sustavnih gljivičnih infekcija
- Odabir empirijske antifungalne terapije ovisi o kategoriji rizika bolesnika, nalazima učinjene obrade i podacima o ev. profilaksi.

Empirijska antifungalna terapija

- **Ehinokandini**
 - lijekovi izbora kod hemodinamski nestabilnih ili bolesnika kod kojih se sumnja na infekcije kandidom
 - kaspofungin: 1. dan 70 mg iv, potom 50 mg iv dnevno
 - mikafungin: 100 mg iv dnevno
 - anidulafungin: 1. dan 200 mg iv, potom 100 mg iv dnevno
- **Liposomalni amfotericin B**
 - (pri sumnji na aspergilozu ili mukormikozu, osobito u bolesnika koji su primali posakonazol u profilaksi)
 - 3–5 mg/kg iv dnevno
- **Vorikonazol**
 - (pri temeljitoj sumnji na aspergilozu, osobito u bolesnika koji nisu primali posakonazol u profilaksi) 1. dan 2x6 mg/kg iv (doza zasićenja), potom 2x4 mg/kg iv ili 2x200 mg p.os
 - Kod bolesnika mlađih od 7 godina obavezno je provoditi terapijsko praćenje koncentracije vorikonazola obzirom na velike varijacije u metabolizmu lijeka i interakcije.
- **Izavukonazol**
 - preferirani izbor kod sumnje na mukormikozu, a djelotvoran je i kod sojeva aspergilusa. Caveat: manje je aktivan u slučaju infekcije Fusarium sojevima
 - 3x200 mg iv ili po (doza zasićenja) kroz dva dvana (6 doza), a potom 200 mg dnevno.
- Nakon izolacije gljivičnog mikroorganizma terapiju treba prilagoditi izolatu i njegovoj osjetljivosti; ehinokandini su lijek izbora za kandidemije, vorikonazol i izavukonazol za invazivnu aspergilozu, amfotericin-B i izavukonazol za mukormikozu, odnosno infekcije plijesnima koje su još u postupku identifikacije
- Ako se radi o infekciji središnjeg živčanog sustava treba znati da ehinokandini ne prodiru u središnji živčani sustav.

Prekid terapije antibioticima

- U bolesnika s NV **bez mikrobiološkog ili kliničkog dokaza infekcije** (FUO, od engl. *fever of unknown origin*) empirijska antibiotska terapija (EAT) se može prekinuti nakon **≥ 72 sata ako su hemodinamski stabilni i afebrilni ≥48 sati, bez obzira na broj neutrofila ili očekivano trajanje neutropenije.**
- Preporučuje se nastavak EAT-e u stabilnih pacijenata s neutropenijom visokog ili srednjeg rizika s FUO i trajno prisutnom vrućicom.
- U ovih bolesnika treba nastaviti s dijagnostičkim naporima u potrazi za infektivnim žarištem ili alternativnim objašnjenjem vrućice
- Prekid EAT-e može se razmotriti kasnije, kada infektivni izvor bude isključen mikrobiološkim i radiološkim pretragama.
- **Ne preporučuje** se dodavanje antibiotika s djelovanjem protiv rezistentnih Gram-pozitivnih ili Gram-negativnih bakterija **kod stabilnog pacijenta** s perzistentnom vrućicom.

Prekid terapije antibioticima

- U bolesnika s **klinički ili mikrobiološki dokazanim infekcijama** antibiotska se terapija **može prekinuti ako je provedeno liječenje koje je planirano**, pod uvjetom da su **hemodinamski stabilni, afebrilni ≥ 72 h, i bez kliničkih znakova i simptoma infekcije**.
- Ako je prije NV bila primijenjena antimikrobna profilaksa, treba je ponovno razmotriti po prekidu antibiotske terapije ukoliko je bolesnik i dalje neutropeničan.
- **Empirijsku antifungalnu terapiju treba nastaviti do oporavka neutrofila ($>500/\mu\text{L}$) i nestanka vrućice**.
- Liječenje dokazane sustavne gljivične infekcije treba trajati najmanje 2 tjedna u slučaju infekcija kandidom, a dulje u slučaju infekcija aspergilusom ili mukorom, 6–12 tjedana.

Prekid terapije antibioticima

- Preporučuje se **pažljivo bolničko ili izvanbolničko praćenje bolesnika nakon prestanka uzimanja antibiotika**, osobito kod bolesnika s perzistentnom neutropenijom
- Ukoliko se u njih vrućica ponovno pojavi, treba ponovno započeti s antimikrobnom terapijom odmah nakon uzorkovanja hemokultura i kliničke evaluacije.

Literatura

1. Hughes WT et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 1997;25:551-73.
2. Segal BH et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008;6(2):122-74.
3. Marchetti O et al. Empirical antifungal therapy in neutropenic cancer patients with persistent fever. *EJC Supplements*. 2007; 5(2):23-31.
4. Averbuch D, Vanbiervliet Y, Baccelli F, Mikulska M, Neofytos D, Garcia-Vidal C, Aguilar-Guisado M, Blijlevens N, Munoz P, Cordonnier C, Akova M, Calandra T. Empirical and targeted antimicrobial therapy in patients with febrile neutropenia and haematological malignancy or after haematopoietic cell transplantation: recommendations from the 10th European Conference on Infections in Leukaemia. *Lancet Infect Dis*. 2025 Nov 25:S1473-3099(25)00619-X. doi: 10.1016/S1473-3099(25)00619-X. Epub ahead of print. PMID: 41314221.
5. Paul M et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect*. 2022 Apr;28(4):521-547.
6. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston K, et al. Time to clinical response: an outcome of antibiotic therapy of febrile neutropenia with implications for quality and cost of care. *J Clin Oncol*. 2000;18:3699–3706
7. Mirko Šamija, Damir Nemet i sur. Potporno i palijativno liječenje onkoloških bolesnika. Medicinska naklada. Zagreb, 2010
8. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, Gallagher J, Herrstedt J, Rapoport B, Rolston K, Talcott J. 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 Aug;18(16):3038-51.
9. Papan C, Reifenrath K, Last K, Attarbaschi A, Graf N, Groll AH, Hübner J, Laws HJ, Lehrnbecher T, Liese JG, Martin L, Tenenbaum T, Vieth S, von Both U, Wagenpfeil G, Weichert S, Hufnagel M, Simon A; AB-PPS PedOnc Study Group. Antimicrobial use in pediatric oncology and hematology in Germany and Austria, 2020/2021: a cross-sectional, multi-center point-prevalence study with a multi-step qualitative adjudication process. *Lancet Reg Health Eur*. 2023 Mar 1;28:100599.
10. Torres JP, Ibañez C, Valenzuela R, Rivera S, De la Maza V, Villarroel M, et al. Efficacy and safety of withholding antimicrobial therapy in children with cancer, fever, and neutropenia, with a demonstrated viral respiratory infection: a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect*. 2024 Aug 1;30(8):1029–34.
11. Lilienfeld-Toal M von, Khawaja F, Compagno F, Robin C, Piñana JL, Cesaro S, et al. Community-acquired respiratory virus infections in patients with haematological malignancies or undergoing haematopoietic cell transplantation: updated recommendations from the 10th European Conference on Infections in Leukaemia. *Lancet Infect Dis*. 2025 Aug 27:S1473-3099(25)00365-2.
12. Kollef M, Dupont H, Greenberg DE, Viale P, Echols R, Yamano Y et al. Prospective role of cefiderocol in the management of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: Review of the evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2023 Aug;62(2):106882.