

Neutropénie fébrile: Comment la prévenir et la traiter

LOUIS BERGERON, PHARMACIEN, B.PHARM, M.SC.
JOURNÉE SCIENTIFIQUE EN ONCOLOGIE
19 OCTOBRE 2018

Objectifs de la présentation

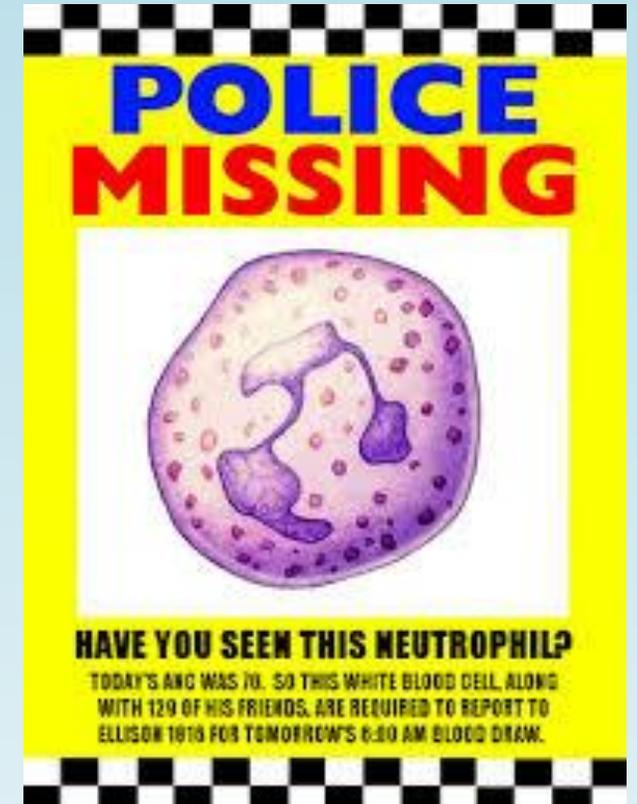
- Décrire l'incidence, la morbidité, la mortalité et les facteurs de risque liés à la neutropénie fébrile (NF)
- Savoir quand utiliser les facteurs de croissance hématopoïétique (Filgastrim et Pegfilgastrim)
- Déterminer le traitement antibiotique à amorcer lors d'un diagnostic de NF
- Présenter le protocole de neutropénie fébrile pour la clientèle hospitalisée de l'Hôpital régional de Rimouski (But ultime : Adopter un protocole régional)



Étiologie et épidémiologie de la neutropénie fébrile

Définition de la neutropénie fébrile

- Fièvre: Température buccale $\geq 38,3$ °C X 1 ou $\geq 38,0$ °C soutenue durant 1 heure
 - Axillaire: pas fiable Rectale: Pas durant neutropénie!
- Neutropénie:
 - Neutros $< 0,5 \times 10^9$ cells/L OU $< 0,5 \times 10^9$ cells/L attendu dans le prochain 48 hres
 - Profonde: Neutros $< 0,1 \times 10^9$ cells/L
 - Subtilité: Neutropénie fonctionnelle: Patients leucémiques au diagnostic: Niveau de neutros normal mais ceux-ci sont non-fonctionnels



Fièvre: étiologie et épidémiologie

- Symptôme courant durant tx chimiothérapie
 - 20-50% des pts avec tumeurs solides
 - > 80% des pts avec tumeurs hématologiques
 - La majorité des tx de chimio à dose standard sont associés à 6 à 8 jours de neutropénie
- Infection documentée dans 20—30% de ces épisodes fébriles
 - Tractus gastro-intestinal, pneumonie, cellulite
- Bactériémie chez 10-25% des pts
 - Neutropénie prolongée ou profonde (Neutros $0,1 \times 10^9$ cells/L)
- La majorité des patients n'ont pas de foyer identifié d'infection à l'arrivée
 - Débuter tout de même des antibiotiques empiriques de manière urgente (< 2 hres de la présentation)



Morbidité et mortalité

- Compromet l'efficacité du traitement en cours
 - Délai avant de redébuter la chimiothérapie
 - Réduction des doses de chimiothérapie
- Si bactériémie
 - Gram - : taux de mortalité de 18%
 - Gram +: taux de mortalité de 5%
 - Devenir est pire si infection focale présente
 - Pneumonie, abcès, cellulite



Taux de mortalité selon score MASCC

Table 1. MASCC fébrile neutropaenia risk index

Characteristics	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 tumour/lymphoma with no previous fungal infection	4
No dehydration	3
Outpatient status (at onset of fever)	3
Age <60 years	2

Patients with 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 [2]. Reprinted with permission. © 2000 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.
BP, blood pressure.

- Score ≥ 21 : Moins de 5% de mortalité
- Score < 15: Ad de 40% de mortalité

- Score est aussi utile pour déterminer si on traite le patient en externe ou si on l'hospitalise



Prévenir la
neutropénie fébrile:
Les facteurs de
croissance
hématopoïétique
(granulocytaire)

Prévenir la NF : Évaluation du risque initial

- Type de maladie
- Intensité de la chimiothérapie
 - Haut risque (>20% de NF)
 - Risque intermédiaire (10-20%)
 - Faible risque (<10%)
- Intention de traitement
 - Curatif vs palliatif
- Facteurs de risque inhérents au patient
 - Chimiothérapie ou radiothérapie dans le passé
 - Neutropénie persistante
 - Tumeur envahissant la moëlle osseuse
 - Chirurgie récente et/ou plaies ouvertes
 - Insuffisance hépatique (Bilirubine > 2.0 mg/dl \Leftrightarrow > 34 μ mol/L)
 - Insuffisance rénale (Clairance à la créatinine < 50 ml/min)
 - Âge > 65 ans recevant une chimiothérapie à intensité maximale

EXAMPLES OF DISEASE SETTINGS AND CHEMOTHERAPY REGIMENS WITH A HIGH RISK FOR FEBRILE NEUTROPENIA (>20%)^a

- *This list is not comprehensive*; there are other agents/regimens that have a high risk for the development of febrile neutropenia. Regimens recommended in the [NCCN Guidelines for treatment by cancer site](#) are considered when updating this list of examples.
- The type of chemotherapy regimen is only one component of the Risk Assessment. ([See Patient Risk Factors for Developing Febrile Neutropenia, MGF-2](#))
- The exact risk includes agent, dose, and the treatment setting (ie, treatment naive vs. heavily pretreated patients). ([See MGF-1](#))

Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)

- Select ALL regimens as directed by treatment protocol ([See NCCN Guidelines for ALL](#))

Bladder Cancer

- Dose-dense MVAC^b (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin)¹

Breast Cancer

- Dose-dense AC followed by T^b (doxorubicin, cyclophosphamide, paclitaxel)²
- TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide)³
- TC^{a,c} (docetaxel, cyclophosphamide)⁴
- TCH^a (docetaxel, carboplatin, trastuzumab)⁵

Hodgkin Lymphoma

- Escalated BEACOPP (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone)⁷

Kidney Cancer

- Doxorubicin/gemcitabine⁸

Non-Hodgkin's Lymphomas

- Dose-adjusted EPOCH^a (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin)⁹
- ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide)^{a,10,11}
- Dose-dense CHOP-14^{a,b} (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone)^{12,13}
- MINE^a (mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide)¹⁴
- DHAP^a (dexamethasone, cisplatin, cytarabine)¹⁵
- ESHAP^a (etoposide, methylprednisolone, cisplatin, cytarabine)¹⁶
- HyperCVAD^a (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone)^{17,18}

Melanoma

- Dacarbazine-based combination with IL-2, interferon alfa (dacarbazine, cisplatin, vinblastine, IL-2, interferon alfa)¹⁹

Multiple Myeloma

- DT-PACE (dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide)²⁰ ± bortezomib (VTD-PACE)²¹

Ovarian Cancer

- Topotecan^{a,22}
- Docetaxel²³

Soft Tissue Sarcoma

- MAID (mesna, doxorubicin, ifosfamide, dacarbazine)²⁴
- Doxorubicin^{a,25}
- Ifosfamide/doxorubicin²⁶

Small Cell Lung Cancer

- Topotecan²⁷

Testicular Cancer

- VeIP (vinblastine, ifosfamide, cisplatin)²⁸
- VIP (etoposide, ifosfamide, cisplatin)
- BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin)^{29,30}
- TIP (paclitaxel, ifosfamide, cisplatin)³¹

[See Disease Settings and Chemotherapy Regimens with an Intermediate Risk for Febrile Neutropenia, MGF-A \(2 of 4\)](#)

References

EXAMPLES OF DISEASE SETTINGS AND CHEMOTHERAPY REGIMENS WITH AN INTERMEDIATE RISK FOR FEBRILE NEUTROPENIA (10%–20%)^a

- *This list is not comprehensive*; there are other agents/regimens that have an intermediate risk for the development of febrile neutropenia. Regimens recommended in the [NCCN Guidelines for treatment by cancer site](#) are considered when updating this list of examples.
- The type of chemotherapy regimen is only one component of the Risk Assessment. [See Patient Risk Factors for Developing Febrile Neutropenia \(MGF-2\)](#).
- The exact risk includes agent, dose, and the treatment setting (ie, treatment naive vs. heavily pretreated patients). ([See MGF-1](#))

Occult Primary- Adenocarcinoma

- Gemcitabine/docetaxel³²

Breast Cancer

- Docetaxel^{a,33,34}
- AC (doxorubicin, cyclophosphamide) + sequential docetaxel (taxane portion only)^{a,35}
- FEC (fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide) + sequential docetaxel^{a,36}
- Paclitaxel every 21 days^{a,37}

Cervical Cancer

- Cisplatin/topotecan³⁸⁻⁴⁰
- Paclitaxel/cisplatin^{a,40}
- Topotecan⁴¹
- Irinotecan⁴²

Colorectal Cancer

- FOLFOX^a (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin)⁴³

Esophageal and Gastric Cancers

- Irinotecan/cisplatin^{a,44}
- Epirubicin/cisplatin/5-fluorouracil⁴⁵
- Epirubicin/cisplatin/capecitabine⁴⁵

Non-Hodgkin's Lymphomas

- GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin/carboplatin)^{a,46}
- CHOP^a (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone)^{47,48} including regimens with pegylated liposomal doxorubicin^{49,50}

Non-Small Cell Lung Cancer

- Cisplatin/paclitaxel⁵¹
- Cisplatin/vinorelbine⁵²
- Cisplatin/docetaxel^{51,53}
- Cisplatin/etoposide⁵⁴
- Carboplatin/paclitaxel^{a,d,55}
- Docetaxel⁵³

Ovarian Cancer

- Carboplatin/docetaxel⁵⁶

Pancreatic Cancer

- FOLFIRINOX^e

Prostate Cancer

- Cabazitaxel^{f,57}

Small Cell Lung Cancer

- Etoposide/carboplatin⁵⁸

Testicular Cancer

- Etoposide/cisplatin⁵⁹

Uterine Sarcoma

- Docetaxel⁶⁰

C'est quoi un facteur de croissance granulocytaire?

- Stimule la production des granulocytes
- Filgrastim \Rightarrow Neupogen
 - Donné SC une fois par jour   5 mcg/kg/jour
 - Disponibles en fioles et seringues pré-remplies de 300 mcg et de 480 mcg
 - Coût liste RAMQ: 1730 \$ pour 10 doses de 300 mcg et 2770\$ pour 10 doses de 480 mcg
 - NB: Les seringues pré-remplies n'ont jamais été remboursées par la RAMQ.
- Pegfilgrastim \Rightarrow Neulasta
 - Donné SC une seule fois par cycle   une dose fixe de 6 mg
 - Non couvert par RAMQ: 2600 \$ pour 1 dose



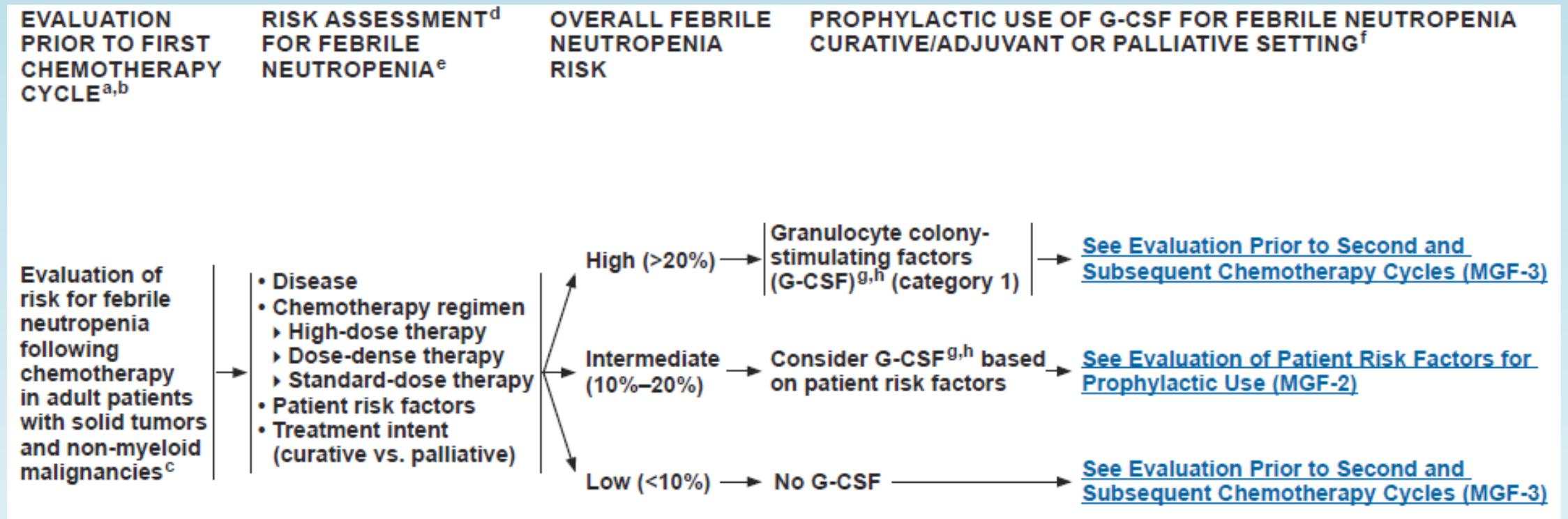
Indications des facteurs de croissance de granulocytaire en chimiothérapie selon la RAMQ

Code
HE129!!!

★ FILGRASTIM :

- ◆ pour le traitement des personnes recevant des cycles de chimiothérapie moyennement ou hautement myélosuppressive (≥ 40 p. cent de risque de neutropénie fébrile). **????**
- ◆ pour le traitement des personnes à risque de développer une neutropénie grave lors de chimiothérapie.
- ◆ lors des cycles subséquents de chimiothérapie, pour le traitement des personnes ayant souffert d'une neutropénie grave (numération des neutrophiles inférieure à $0,5 \times 10^9/L$) survenant lors des premiers cycles de chimiothérapie et pour lesquelles une réduction de la dose d'antinéoplasiques n'est pas appropriée.
- ◆ lors des cycles subséquents de chimiothérapie à visée curative, pour le traitement des personnes ayant souffert d'une neutropénie (numération de neutrophiles inférieure à $1,5 \times 10^9/L$) survenant lors des premiers cycles de chimiothérapie et pour lesquelles une réduction de dose ou un retard dans le plan d'administration de la chimiothérapie ne sont pas acceptables.

Que dit le NCCN?



Il existe aussi des biosimilaires!

- Filgrastim ⇒ Grastofil
 - Disponibles en seringues pré-remplies de 300 mcg et de 480 mcg
 - Coût: 1455\$ pour 10 doses de 300 mcg et 2400\$ pour 10 doses de 480 mcg
 - Environ 15% moins cher que Neupogen (Sur papier...)
 - Refusé par l'INESSS en décembre 2016 pour valeur thérapeutique
 - Resoumis et accepté par l'INESSS en juin 2018
 - Sur la liste de médicaments RAMQ depuis le 29 septembre 2018
 - Bye Bye Neupogen!
- Attention: Biosimilaire ≠ Générique. Le pharmacien ne peut donc pas substituer de manière autonome!



Il existe aussi des biosimilaires!

- Pegfilgrastim ⇒ Lapelga
 - Disponibles en seringues pré-remplies de 6 mg/0,6 ml
 - Coût: 1955\$
 - 25% moins cher que Neulasta
 - Accepté par l'INESSS en août 2018
 - Resoumis et accepté par l'INESSS en juin 2018
 - Ministre: « Surseoir à la décision » depuis le 16 août 2018

LAPELGA



Couverture d'assurance du filgrastim au 27 septembre 2018

Dans l'[infolettre 202](#) du 14 septembre 2018, la Régie vous informait de la modification de couverture pour Neupogen^{MC} (fioles). Ainsi, à partir du 27 septembre 2018, Neupogen^{MC} ne sera plus remboursé sauf exception.

Par ailleurs, un biosimilaire, Grastofil^{MC} 600 mcg/ml en seringues préremplies de 0,5 ml et de 0,8 ml sera inscrit à la [Liste des médicaments](#) et remboursé à certaines conditions.

1 Neupogen^{MC} (exceptions)

Neupogen^{MC} (fioles) demeure couvert :

- pour les personnes en cours de traitement qui ont reçu un remboursement de la Régie ou d'un assureur ou par l'administrateur du régime d'avantages sociaux avant le 27 septembre 2018, qui répondent aux indications donnant droit au paiement, et ce, tant que le traitement est poursuivi sans interruption.
Exemple 1 : Neupogen^{MC} demeure couvert pour une personne qui continue de le recevoir de façon cyclique jusqu'à la fin des cycles de chimiothérapie du protocole en cours.
Exemple 2 : Neupogen^{MC} demeure couvert pour une personne qui continue de le recevoir de façon continue pour traiter une condition telle qu'une neutropénie chronique congénitale.
- pour la stimulation de la moelle osseuse chez le receveur en vue d'une autogreffe;
- pour les enfants qui requièrent un ajustement de dose de filgrastim;
- pour les personnes allergiques au latex.

Pour connaître les indications donnant droit à la continuité du paiement de Neupogen^{MC}, veuillez consulter l'article 4.2.2 ainsi que l'annexe IV.1 de la [Liste des médicaments](#) sur le site de la Régie.

Pour connaître les indications donnant droit au paiement de Neupogen^{MC}, veuillez consulter l'annexe IV de la [Liste des médicaments](#) sur le site de la Régie.

2 Grastofil^{MC}

À partir du 27 septembre 2018, la Régie rembourse un biosimilaire, Grastofil^{MC} à toute personne admissible au régime public d'assurance médicaments qui répond aux indications donnant droit à son paiement comme décrites à l'annexe IV de la [Liste des médicaments](#). Une autorisation de paiement préalable est requise.

Pour connaître les indications donnant droit au paiement de Grastofil^{MC}, veuillez consulter l'annexe IV de la [Liste des médicaments](#) sur le site de la Régie.

Pour en connaître davantage sur les produits biologiques et les biosimilaires, veuillez consulter la [Foire aux questions](#) à la section [Évaluation des médicaments aux fins d'inscription](#) sur le site de l'INESSS au www.inesss.qc.ca.

3 Codes de médicaments d'exception HE129 et HE130

Pour Grastofil^{MC} :

Les codes de médicaments d'exception HE129 et HE130 peuvent être utilisés pour obtenir le remboursement du Grastofil^{MC} lorsque la condition clinique de la personne assurée répond aux indications donnant droit au paiement. Les codes et leurs indications sont les suivants :

- **Code HE129** : Pour le traitement des personnes :
 - recevant des cycles de chimiothérapie **moyennement ou hautement myélosuppressive** (≥ 40 p. cent de risque de neutropénie fébrile);
 - **à risque** de développer une neutropénie grave lors de chimiothérapie;
 - ayant déjà souffert d'une **neutropénie grave** (numération des **neutrophiles inférieure à $0,5 \times 10^9/L$**) lors des premiers cycles de chimiothérapie et pour lesquelles une réduction de la dose d'antinéoplasiques n'est pas appropriée lors des cycles subséquents de chimiothérapie;
 - ayant déjà souffert d'une **neutropénie** (numération de **neutrophiles inférieure à $1,5 \times 10^9/L$**) lors des premiers cycles d'une chimiothérapie à visée curative et pour lesquelles une réduction de dose ou un retard dans le plan d'administration de la chimiothérapie ne sont pas acceptables lors des cycles subséquents de chimiothérapie;
 - âgées de **moins de 18 ans**, atteintes d'une tumeur solide et qui reçoivent une chimiothérapie;
- **Code HE130** : Pour les personnes qui requièrent un traitement dans l'une ou l'autre des situations suivantes :
 - aplasie médullaire grave (numération des neutrophiles inférieure à $0,5 \times 10^9/L$) en attente d'un traitement curatif par une greffe de moelle osseuse ou par le sérum antithymocytes;
 - stimulation de la moelle osseuse chez le receveur en vue d'une autogreffe;
 - neutropénie chronique congénitale, héréditaire, idiopathique ou cyclique ayant une numération des neutrophiles inférieure à $0,5 \times 10^9/L$;
 - neutropénie grave (numération des neutrophiles inférieure à $0,5 \times 10^9/L$) et infectée par le VIH;
 - leucémie myéloïde aigüe.

Pour Neupogen^{MC} :

À partir du 27 septembre 2018, les codes HE129 et HE130 ne seront plus valides. Les demandes de Neupogen^{MC} devront être transmises à la Régie au moyen d'un formulaire de demande d'autorisation prévu à cet effet.

Pour les personnes qui ont reçu du Neupogen^{MC} avec les codes HE129 ou HE130 et qui sont en cours de traitement, la Régie autorisera le remboursement de Neupogen^{MC} jusqu'au 26 mars 2019. Pour faciliter le transfert de Neupogen^{MC} à Grastofil^{MC}, la Régie permet également le remboursement du Grastofil^{MC} à ces mêmes personnes. Après le 26 mars 2019, le prescripteur devra remplir et transmettre à la Régie une demande d'autorisation sur le formulaire prévu à cet effet si le traitement doit être poursuivi.

Le répertoire des codes des médicaments d'exception a été mis à jour en conséquence. Il sera disponible sous le lien utile [Codes des médicaments d'exception](#), dans la section réservée à votre profession, sur le site de la Régie dès le 27 septembre 2018.

Neupogen^{MC} (Filgrastim)

- ◆ 8186 – Neutropénie
- ◆ 3996 – Autre indication thérapeutique (mesure du patient d'exception)

4 - Renseignements cliniques

Information clinique

- Enfant** qui requiert un **ajustement de dose** ne permettant pas d'utiliser les seringues pré-remplies de filgrastim
- Personne **allergique au latex**
- Poursuite du traitement Neupogen **débuté avant le 27 septembre 2018** et **utilisé sans interruption**
- Stimulation de la moelle osseuse chez le receveur en vue d'une **autogreffe**
(si vous cochez cette information, poursuivre aux sections 5 et 6)
- Autre. Précisez : _____

Indication thérapeutique

Pour le traitement des personnes :

- recevant des cycles de chimiothérapie moyennement ou hautement myélosuppressive ($\geq 40\%$ de risque de neutropénie fébrile)
- à risque de développer une neutropénie grave lors de chimiothérapie
- ayant déjà souffert d'une neutropénie grave (neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/L$) lors des premiers cycles de chimiothérapie et pour lesquelles une réduction de la dose d'antinéoplasiques n'est pas appropriée lors des cycles subséquents de chimiothérapie
- ayant souffert d'une neutropénie (neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/L$) lors des premiers cycles d'une chimiothérapie à visée curative et pour lesquelles une réduction de dose ou un retard dans le plan d'administration de la chimiothérapie ne sont pas acceptables lors des cycles subséquents de chimiothérapie
- souffrant d'une aplasie médullaire grave (neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/L$) en attente d'un traitement curatif par une greffe de moelle osseuse ou par le sérum antithymocytes
- souffrant d'une neutropénie chronique congénitale, héréditaire, idiopathique ou cyclique ayant une numération des neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/L$
- infectées par le VIH et souffrant d'une neutropénie grave (neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/L$)
- en traitement d'appoint lors de leucémie myéloïde aiguë
- âgées de moins de 18 ans, atteintes d'une tumeur solide et qui reçoivent une chimiothérapie
- Autre : _____



Traiter la
neutropénie fébrile:
Les antibiotiques

Bactériémie: Quel pathogène identifié?

- Variation selon l'époque
 - 1960-1970: Début de la chimiothérapie cytotoxique: Gram –
 - 1980-1990: De plus en plus de Gram +
 - Cathéters veineux centraux permettent la colonisation et l'entrée des germes de la peau
- Aujourd'hui
 - Staphylocoque coagulase – est plus prédominant
 - Moins d'enterobacter (*E.Coli*, *Klebsiella*) et de Gram – non fermentaire (*Pseudomonas et Stenotrophomonas*)
 - Cependant, de plus en plus de Gram – résistants! (ESBL)
 - Aussi, de plus en plus de Gram + résistants! (SARM, ERV)
 - USA: peuvent atteindre 20-50% des germes isolés en hémoculture
 - Streptocoque Pneumoniae résistant à la pénicilline:
 - Rare mais infection sévère



Table 1. Common Bacterial Pathogens in Neutropenic Patients

Common gram-positive pathogens

Coagulase-negative staphylococci

Staphylococcus aureus, including methicillin-resistant strains

Enterococcus species, including vancomycin-resistant strains

Viridans group streptococci

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Common gram-negative pathogens

Escherichia coli

Klebsiella species

Enterobacter species

Pseudomonas aeruginosa

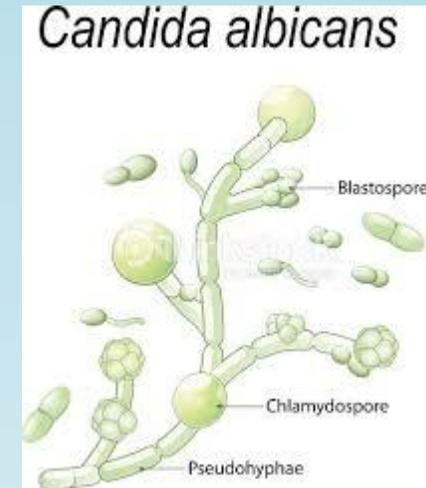
Citrobacter species

Acinetobacter species

Stenotrophomonas maltophilia

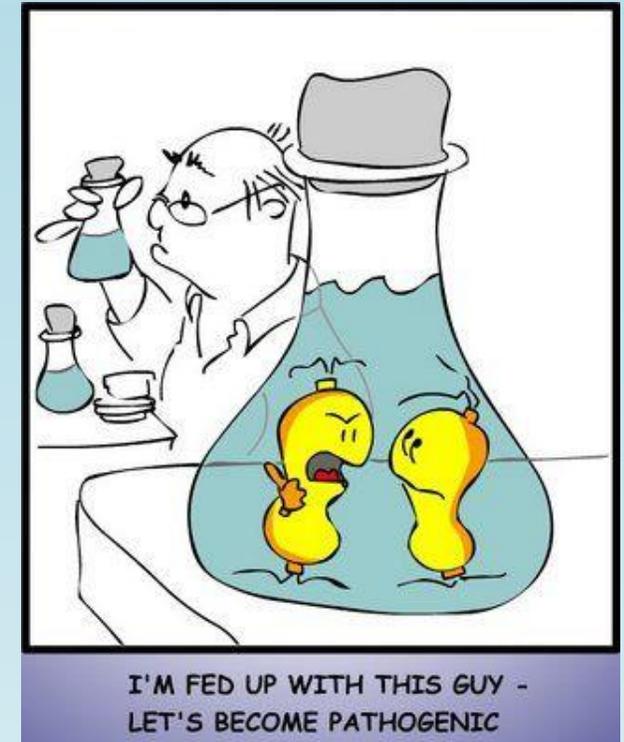
Et les champignons? On s'en soucie???

- Très rarement isolés en début de neutropénie fébrile
- À suspecter après 1 semaine de neutropénie prolongée et d'antibiothérapie empirique
- Candida: Infections superficielles de la muqueuse
 - Mucosite: Voie d'entrée possible pour une septicémie
- Aspergillose
 - Infections pulmonaires et des sinus sévères
 - Typiquement après plus de 2 semaines de neutropénie prolongée



Les laboratoires, examens et cultures recommandés

- FSC, urée, créatinine, électrolytes, enzymes hépatiques, bilirubine totale
- Au moins 2 séries d'hémocultures
 - Si cathéter central: Cultiver chaque lumière du cathéter + Ponction veineuse périphérique
 - ESMO: 1 lumière + 1 veineuse périphérique
 - Si absence de cathéter central: 2 ponctions veineuses différentes
- Autres cultures selon foyer suspecté
 - SMU/DCA, cultures d'expectorations, par lavage bronchoalvéolaire, de selles, cutanées, de LCR
- Radiographie pulmonaire
 - Si symptômes respiratoires présents
- Marqueurs d'inflammation sont non recommandés pour l'instant
 - Protéine C réactive, IL-6 et 8, Procalcitonine



Détermination des pts à haut risque de complications sévères de NF

- Score MASCC < 21

OU

- Neutropénie profonde (Neutros $\leq 0,1 \times 10^9$ cells/L) anticipée pour plus de 7 jours
- Présence d'une ou de plusieurs comorbidités
 - Instabilité hémodynamique
 - Mucosite orale ou gastro-intestinale avec difficulté à avaler ou avec diarrhées sévères
 - Changement dans l'état mental ou neurologique
 - Infection d'un cathéter intravasculaire
 - Infiltrat pulmonaire nouveau ou hypoxémie ou mx pulmonaire chronique
- Insuffisance hépatique (Transaminases > 5X) ou insuffisance rénale (Cl créatinine < 30 ml/min)

Score MASCC

(Multinational Association for Supportive Care in Cancer)

Caractéristiques	Pointage
Sévérité des symptômes associés à la neutropénie (choisir un item seulement)	
Absence de symptômes ou symptômes légers <u>OU</u>	5
Symptômes modérés <u>OU</u>	3
Symptômes sévères	0
Absence d'hypotension (tension systolique supérieure à 90 <u>mmHg</u>)	5
Absence de MPOC	4
Tumeur solide ou cancer hématologique sans antécédent d'infection fongique	4
Absence de déshydratation nécessitant l'administration de fluides intraveineux	3
Patient externe	3
Âge inférieur à 60 ans	2

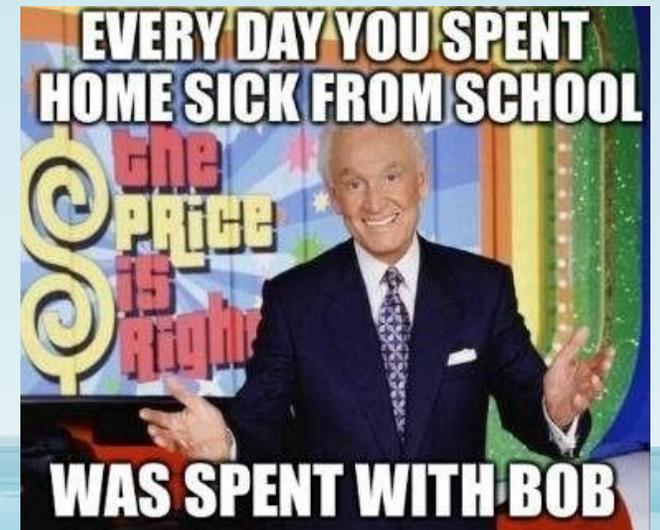
Détermination des pts à faible risque de complications sévères de NF

- Score MASCC ≥ 21

OU

- Neutropénie anticipée pour 7 jours et moins
- Absence de comorbidités
- Fonctions hépatique et rénale normales
- Peuvent être traités en externe

avec antibiotiques per os avec **un suivi serré!!!**



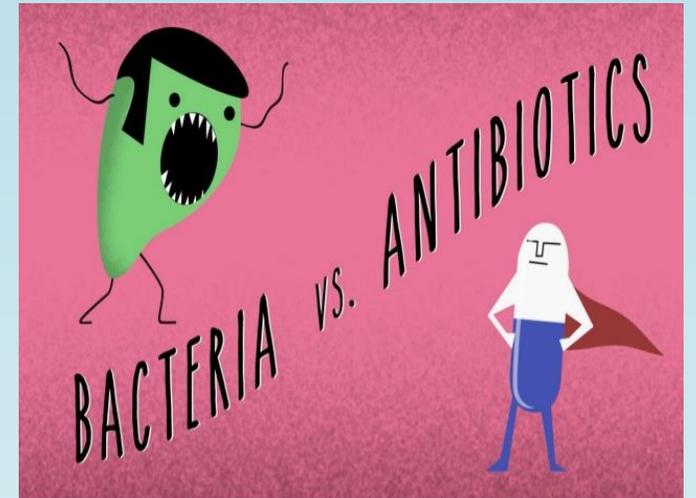
Thérapie antibiotique empirique pour les pts à haut risque

- But:
 - Couvrir les bactéries les plus courantes ET les plus virulentes
 - Il est maintenant ESSENTIEL de couvrir d'emblée le Pseudomonas
 - Il est malheureusement IMPOSSIBLE de couvrir d'emblée l'ensemble des bactéries
 - Diminuer la morbidité et la mortalité
- Choix d'antibiotique(s)
 - Aucune thérapie n'a montré de supériorité p/r à une autre
 - Combinaison n'est pas meilleure que monothérapie
 - Propriétés importantes
 - Activité bactéricide vu l'absence de neutrophiles
 - Activité anti-pseudomonas
 - Toxicité minimale



Thérapie antibiotique empirique pour les pts à haut risque

- Patients nécessairement hospitalisés
 - Monothérapie β -lactam anti-pseudomonas
 - Piperacilline-tazobactam
 - Imipenem-cilastatin
 - Meropenem
 - Ajout de tobramycine, fluoroquinolone et/ou vancomycine
 - Complications sévères: Hypotension, pneumonie
 - Résistance prouvée ou hautement suspectée
 - Pas de vancomycine d'emblée en traitement standard
 - Seulement si infection de cathéter ou de la peau et des tissus mous fortement suspectée
 - Pneumonie à SARM, instabilité hémodynamique



Souches locales de résistance - Rimouski

Antibiotiques	Clostridium paraputrificum (n=1)	Enterobacter sp (n=1)	Enterococcus sp (n=1)	E. coli (n=6)	Gemella sp (n=1)	Klebsiella sp (n=3)	Propionibacterium (n=1)	SARM (n=1)	SA Coag - (n=5)	Steno (n=1)	Strepto sp (n=2)	Rothia mucilaginosa (N=1)
Piperacilline/Tazobactam												
Imipenem												
Meropenem												
Gentamicine												
Tobramycine												
Levofloxacin												
Ciprofloxacin												
Vancomycine												

Pavillon 3C

De 2017-10-01 à 2018-09-30

N = 24

>85%	50-85%	<50%

Couverture contre le Pseudomonas aeruginosa

Classe	Agent	Dose
Pénicillines + Inhibiteur de bêta-lactamase	Ticarcilline-clavulanate	3.1 g aux 4 heures
	Piperacilline-tazobactam	4.5 g aux 6 heures
Céphalosporines	Ceftazidime	2 g aux 8 heures
	Cefepime	2 g aux 8 heures
	Cefoperazone	2 g aux 12 heures
Céphalosporines + Inhibiteur de bêta-lactamase	Ceftazidime-avibactam	2.5 g aux 8 heures
	Ceftolozane-tazobactam	1.5 g aux 8 heures
Monobactams	Aztreonam	2 g aux 8 heures
Fluoroquinolones	Ciprofloxacine	400 mg aux 8 heures
	Levofloxacine	750 mg aux 24 heures
Carbapenems	Imipenem	500 mg aux 8 heures
	Meropenem	1 g aux 8 heures
	Doripenem	500 mg aux 8 heures
Aminoglycosides	Gentamicine	Dosage à individualiser
	Tobramycine	Dosage à individualiser
	Amikacine	Dosage à individualiser
Polymyxins	Colistine	Dosage à individualiser

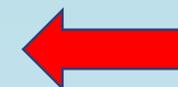
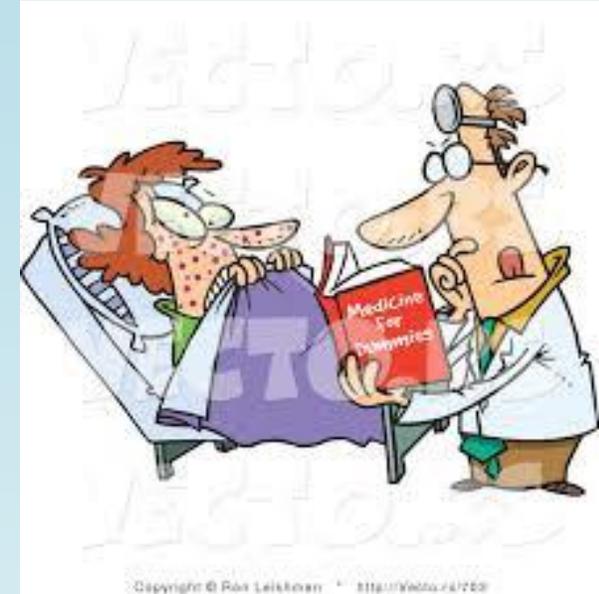


Table 4. Indications for Addition of Antibiotics Active Against Gram-Positive Organisms to the Empirical Regimen for Fever and Neutropenia

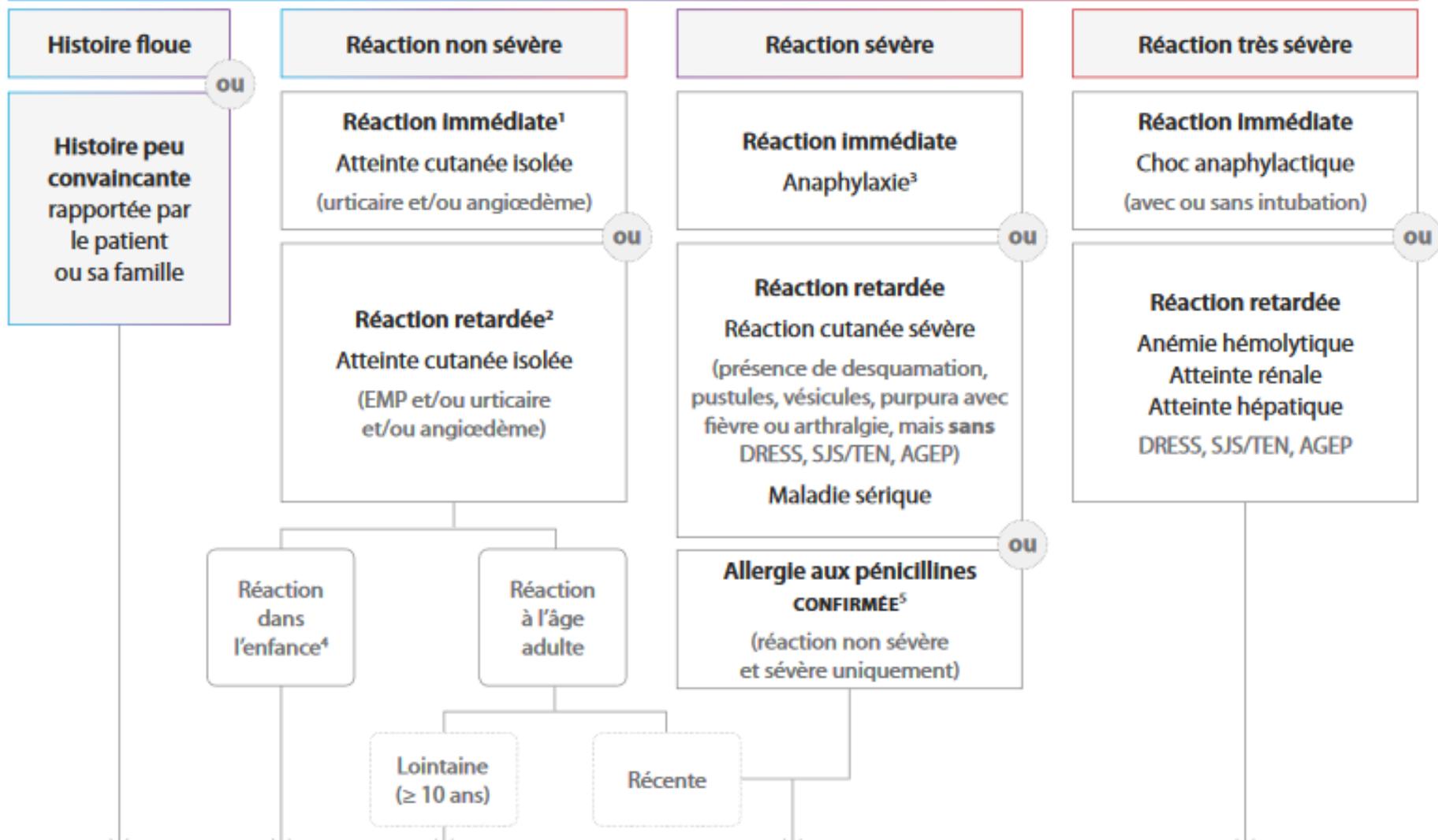
- ◆ Hemodynamic instability or other evidence of severe sepsis
- ◆ Pneumonia documented radiographically
- ◆ Positive blood culture for gram-positive bacteria, before final identification and susceptibility testing is available
- ◆ Clinically suspected serious catheter-related infection (eg, chills or rigors with infusion through catheter and cellulitis around the catheter entry/exit site)
- ◆ Skin or soft-tissue infection at any site
- ◆ Colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin-resistant enterococcus, or penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (see text)
- ◆ Severe mucositis, if fluoroquinolone prophylaxis has been given and ceftazidime is employed as empirical therapy

Que faire si mon patient est allergique à la pénicilline?

- Selon IDSA
 - Si réaction non sévère
 - ⇒ céphalosporine possible
 - ⇒ carbapenem
 - Si réaction immédiate à la pénicilline :
Rash urticarien ou bronchospasme
 - Éviter β -lactam et carbapenem
 - Ciprofloxacin + clindamycine
 - Aztreonam + vancomycine
- Selon guide INESSS
 - Si réaction immédiate mais non sévère
 - Céphalosporines à chaîne latérale différente ou carbapenem possible avec test de provocation
 - Plusieurs limites pratiques au test de provocation



SÉVÉRITÉ DE LA RÉACTION ANTÉRIEURE



JE PRESCRIS DE FAÇON SÉCURITAIRE



Carbapénèmes⁶



Céphalosporines DIFFÉRENTES*



Céphalosporines SIMILAIRES* si l'antécédent d'allergie ne suggère pas une réaction immédiate...



En cas de doute quant à la possibilité d'une réaction immédiate...

une période d'observation d'une heure après l'administration de la 1^{re} dose sous la supervision d'un professionnel de la santé, pourrait être conseillée selon le jugement du clinicien.

JE PRESCRIS AVEC PRUDENCE



Pénicillines

La 1^{re} dose devrait **toujours** être administrée sous surveillance médicale.

Si antécédents de réactions :

- **immédiates**, un test de provocation devrait être réalisé;
- **retardées**, le patient ou sa famille doivent être avisés du risque de récurrence possible dans les jours suivant l'utilisation de l'antibiotique.

ou

JE PRESCRIS AVEC PRUDENCE



Carbapénèmes⁶



Céphalosporines DIFFÉRENTES*



Céphalosporines SIMILAIRES* **seulement** pour les antécédents de réactions non sévères récentes chez l'adulte **ou** pour les réactions de type maladie sérique chez l'enfant⁴.

La 1^{re} dose devrait **toujours** être administrée sous surveillance médicale.

Si antécédents de réactions :

- **immédiates**, un test de provocation devrait être réalisé;
- **retardées**, le patient ou sa famille doivent être avisés du risque de récurrence possible dans les jours suivant l'utilisation de l'antibiotique.

et

J'ÉVITE DE PRESCRIRE



Pénicillines



Céphalosporines SIMILAIRES* pour toute autre situation clinique (exception faite pour les antécédents de réactions non sévères récentes chez l'adulte **ou** des réactions de type maladie sérique chez l'enfant⁴, tels que décrits ci-dessus).

J'ÉVITE DE PRESCRIRE



Bêta-lactamine

Privilégier une autre classe d'antibiotique.

Si indication forte d'une bêta-lactamine, obtenir une consultation auprès des **services spécialisés**.

* Pour plus d'information sur les céphalosporines similaires et différentes des pénicillines, consultez les [tableaux 1 et 2](#).

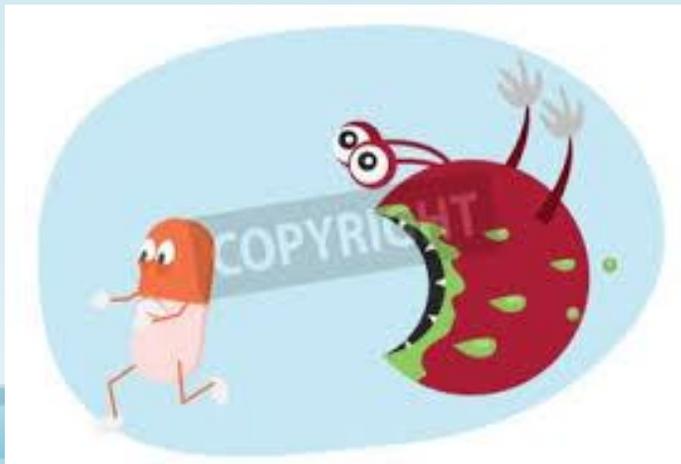


Cas cliniques

Pour plus d'informations sur les manifestations cliniques, consultez [l'outil interactif](#).

Bactéries multirésistantes

- Patient instable et/ou hémocultures positives à germe réputé être souvent résistant au niveau local
 - SARM: Ajout de vancomycine, linezolide ou daptomycine
 - ERV: Ajout de linezolide ou daptomycine
 - ESBL: Changement pour carbapénem: Imipenem-cilastatin ou meropenem
 - KPC: Changement pour colistine ou tigecycline



Modification de l'antibiothérapie durant l'épisode de NF

- Guidé par les données cliniques et microbiologiques
- On ne devrait pas changer d'antibiotique sur la simple base d'une fièvre persistante si le patient est stable cliniquement
- Les infections documentées a/n clinique et/ou microbiologique devraient être traitées avec des antibiotiques appropriés pour le site et la sensibilité du ou des germes trouvés
- Si la vancomycine a été débutée, elle devrait être réévaluée après 48 hres. On devrait la cesser s'il n'y a pas d'évidence d'infection à gram + résistant au tx de base

Modification de l'antibiothérapie durant l'épisode de NF

- Les patients à faible risque peuvent voir leur régime se simplifier s'ils sont stables cliniquement
 - Passage IV à per os possible si absorption GI semble adéquate
 - Congé de l'hôpital possible si suivi serré quotidien possible en externe
 - Si réapparition de fièvre dans les 48 hres suivant la sortie du CH
 - ⇒ Réhospitaliser et redébuter traitement IV comme un pt à haut risque
- On devrait ajouter un antifongique aux pts à haut risque après 4 à 7 jours de fièvre persistante sous traitement d'antibiothérapie à large spectre et qu'aucun foyer infectieux n'a été identifié
 - Cependant, on peut s'abstenir si on a vraiment, vraiment, vraiment aucun signe d'une infection fongique

Quand doit-on cesser le traitement?

- Si l'infection est documentée cliniquement et/ou microbiologiquement
 - Durée de traitement selon le site et le ou les bactérie(s) cultivée(s)
 - Minimalement tant que neutros $< 0,5 \times 10^9$ cells/L
 - Plus longtemps si cliniquement nécessaire OU
 - Passage à une prophylaxie à base de fluoroquinolone tant que neutros $< 0,5 \times 10^9$ cells/L
- Si fièvre de cause inconnue
 - Cesser le tx ATB lorsque neutros $\geq 0,5 \times 10^9$ cells/L



Doit-on donner une prophylaxie antibiotique après un épisode de NF?

- Selon les lignes directrices américaines (2010):
 - Une prophylaxie avec une fluoroquinolone devrait être considérée pour les patients à haut risque de complications lorsqu'une neutropénie profonde et prolongée est anticipée
 - Neutros $\leq 0,1 \times 10^9$ cells/L pour > 7 jours
- Selon les lignes directrices européennes (2016):
 - La prophylaxie antimicrobienne avec une fluoroquinolone a été largement utilisée depuis les années 1990:
 - ↓ l'incidence des infections et même la mortalité liée à ces infections
 - MAIS ↑ résistance qui ultimement rend inefficace la prophylaxie, tout comme le tx des patients en externe!
 - DONC → La prophylaxie antibiotique est maintenant très controversée
 - À réserver pour les pts à haut risque ou ne pas utiliser du tout!

Devrait-on donner un facteur de croissance de granulocytaire lors d'un épisode de NF?

- Selon IDSA
 - Non recommandé
 - Certaines études: Faible ↓ de la durée de la neutropénie, fièvre, durée de séjour
 - Données pas vraiment convaincantes au niveau clinique
 - Coût élevé et risque d'effets secondaires
- Selon ESMO
 - Ne recommande pas cette approche (Non mentionné!)
- Pas une pratique courante à Rimouski



Présentation du protocole de l'Hôpital régional de Rimouski



DT0615

**ORDONNANCE-MÉDICAMENT POUR LE TRAITEMENT DE LA
NEUTROPÉNIE FÉBRILE CHEZ L'ADULTE**

Département d'héματο-oncologie, microbiologie-infectiologie et pharmacie

Poids : _____ Taille : _____ Créatinine : _____ Allergie(s) : _____

Critères de neutropénie fébrile

- Neutropénie : décompte absolu des neutrophiles inférieur ou égal à $0,5 \times 10^9/L$ ou une baisse prévue à un niveau inférieur ou égal à $0,5 \times 10^9/L$ dans les prochaines 48 heures.
- Hyperthermie : température buccale plus grande ou égale à $38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ ou plus grande ou égale à $38,0 \text{ }^\circ\text{C}$ pendant plus d'une heure.

1. Bilan septique recommandé (à prescrire sur la feuille des laboratoires)

- FSC
- Hémocultures x 2 (si présence d'une voie centrale : effectuer l'un des prélèvements à partir de la voie centrale)
- SMU/DCA
- Rayon X pulmonaire (si non fait dans les dernières 48 heures)
- Autres prélèvements si jugés utiles (culture des expectorations, prélèvements nasopharyngés ou de gorge et culture de selles et recherche de toxine de Clostridium difficile)

2. Débuter les antibiotiques immédiatement après le bilan septique

TRAITEMENT EMPIRIQUE STAT

PRN si décompte absolu des neutrophiles inférieur ou égal à $0,5 \times 10^9/L$ et hyperthermie

- Tazocin® 4,5 g IV q 6 h → Ajustements selon la clairance à la créatinine :
- 20 à 40 ml/min : Tazocin® 3,375 g IV q 6 h
 - Inférieure ou égale à 19 ml/min : Tazocin® 2,25 g IV q 6 h

OU

- Primaxin® 500 mg IV q 6 h → Ajustements selon la clairance à la créatinine :
- 21 à 30 ml/min : Primaxin® 500 mg IV q 8 h
 - Inférieure ou égale à 20 ml/min : Primaxin® 500 mg IV q 12 h
- À privilégier si allergie non sévère à une pénicilline (exemple : rash tardif)**

Si allergie immédiate sévère confirmée à une pénicilline (exemples : urticaire et/ou bronchospasme) :

- Cipro® 400 mg IV q 8 h + → Ajustements selon la clairance à la créatinine :
- 31 à 60 ml/min : Cipro® 400 mg IV q 12 h
 - Inférieure ou égale à 30 ml/min : Cipro® 400 mg IV q 24 h

À CONSIDÉRER EN PLUS DU TRAITEMENT EMPIRIQUE :

- Si usager instable hémodynamiquement, porteur de SARM, pneumonie ou infection de cathéter ou des tissus mous :
 Vancomycine selon le protocole de la pharmacie (à réévaluer après 48 heures si cultures demeurent négatives)
- Si usager instable hémodynamiquement ou suspicion d'un Pseudomonas :
 Cipro® 400 mg IV q 8 h → Ajustements selon la clairance à la créatinine :
 - 31 à 60 ml/min : Cipro® 400 mg IV q 12 h
 - Inférieure ou égale à 30 ml/min : Cipro® 400 mg IV q 24 h

* Chez les usagers en hémodialyse ou dialyse péritonéale, consulter le pharmacien pour l'ajustement des doses d'antibiotiques.

3. Autres

- Ataso® 325 mg 2 comprimés per os q 4 h PRN
 - Neupogen® 300 mcg (78 kg et moins) SC q 24 h
 - Neupogen® 480 mcg (plus de 78 kg) SC q 24 h
- Indications du Neupogen® :**
- Usager instable hémodynamiquement
 - Bactériémie, pneumonie ou infection fongique invasive
 - Usager hospitalisé au moment du diagnostic

SIGNATURE DU MÉDECIN : _____ DATE : _____

SIGNATURE DU PHARMACIEN : _____ DATE : _____

Poids : _____ Taille : _____ Créatinine : _____ Allergie(s) : _____

Critères de neutropénie fébrile

- Neutropénie : décompte absolu des neutrophiles inférieur ou égal à $0,5 \times 10^9/L$ ou une baisse prévue à un niveau inférieur ou égal à $0,5 \times 10^9/L$ dans les prochaines 48 heures.
- Hyperthermie : température buccale plus grande ou égale à $38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ ou plus grande ou égale à $38,0 \text{ }^\circ\text{C}$ pendant plus d'une heure.

1. Bilan septique recommandé (à prescrire sur la feuille des laboratoires)

- FSC
- Hémocultures x 2 (si présence d'une voie centrale : effectuer l'un des prélèvements à partir de la voie centrale)
- SMU/DCA
- Rayon X pulmonaire (si non fait dans les dernières 48 heures)
- Autres prélèvements si jugés utiles (culture des expectorations, prélèvements nasopharyngés ou de gorge et culture de selles et recherche de toxine de Clostridium difficile)

2. Débuter les antibiotiques immédiatement après le bilan septique

TRAITEMENT EMPIRIQUE **STAT**

PRN si décompte absolu des neutrophiles inférieur ou égal à $0,5 \times 10^9/L$ et hyperthermie

Tazocin[®] 4,5 g IV q 6 h

→ Ajustements selon la clairance à la créatinine :

20 à 40 ml/min : Tazocin[®] 3,375 g IV q 6 h

Inférieure ou égale à 19 ml/min : Tazocin[®] 2,25 g IV q 6 h

OU

Primaxin[®] 500 mg IV q 6 h

→ Ajustements selon la clairance à la créatinine :

21 à 30 ml/min : Primaxin[®] 500 mg IV q 8 h

Inférieure ou égale à 20 ml/min : Primaxin[®] 500 mg IV q 12

À privilégier si allergie non sévère à une pénicilline (exemple : rash tardif)

Si allergie immédiate sévère confirmée à une pénicilline (exemples : urticaire et/ou bronchospasme) :

Cipro[®] 400 mg IV q 8 h +

→ Ajustements selon la clairance à la créatinine :

31 à 60 ml/min : Cipro[®] 400 mg IV q 12 h

Inférieure ou égale à 30 ml/min : Cipro[®] 400 mg IV q 24 h

Gentamicine selon le protocole de la pharmacie

À CONSIDÉRER EN PLUS DU TRAITEMENT EMPIRIQUE :

– Si usager instable hémodynamiquement, porteur de SARM, pneumonie ou infection de cathéter ou des tissus mous :

Vancomycine selon le protocole de la pharmacie (à réévaluer après 48 heures si cultures demeurent négatives)

– Si usager instable hémodynamiquement ou suspicion d'un Pseudomonas :

Cipro[®] 400 mg IV q 8 h

→ Ajustements selon la clairance à la créatinine :

31 à 60 ml/min : Cipro[®] 400 mg IV q 12 h

Inférieure ou égale à 30 ml/min : Cipro[®] 400 mg IV q 24 h

* Chez les usagers en hémodialyse ou dialyse péritonéale, consulter le pharmacien pour l'ajustement des doses d'antibiotiques.

3. Autres

- Atasol[®] 325 mg 2 comprimés per os q 4 h PRN
- Neupogen[®] 300 mcg (78 kg et moins) SC q 24 h
- Neupogen[®] 480 mcg (plus de 78 kg) SC q 24 h

Indications du Neupogen[®] :

- Usager instable hémodynamiquement
- Bactériémie, pneumonie ou infection fongique invasive
- Usager hospitalisé au moment du diagnostic

Mes souhaits pour l'avenir



- Avoir de meilleurs tests diagnostics pour les infections
- Avoir des résultats de cultures plus rapide
- Avoir de nouveaux antibiotiques
- Utiliser moins la chimiothérapie!
- Pouvoir diminuer la durée de traitement lorsque la cause de la fièvre reste inexpliquée d'un point de vue infectieux

Merci!



Références utiles

- Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America
 - Disponible gratuitement en ligne: <https://academic.oup.com/cid/article/52/4/e56/382256>
- Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice guidelines
 - Disponible gratuitement en ligne: <https://www.esmo.org/Guidelines/Supportive-and-Palliative-Care/Management-of-Febrile-Neutropaenia>
- 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
 - Disponible gratuitement en ligne: <http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2017.77.6211>
- NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology – Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections
 - Disponible gratuitement en ligne en créant un compte (gratuit): https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf
- NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology – Myeloid Growth Factors
 - Disponible gratuitement en ligne en créant un compte (gratuit): https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf
- INESSS: Outil pour allergies à la pénicilline
 - Disponible gratuitement en ligne: <https://www.inesss.qc.ca/nc/en/publications/publications/publication/avis-sur-la-standardisation-des-pratiques-relatives-aux-allergies-aux-beta-lactamines-modification.html>