

The efficacy of empirical antibiotic therapy of febrile neutropenia in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Veronika I. Pivovarova^{1,2}, Yulia A. Rogacheva¹, Marina O. Popova¹, Alisa G. Volkova¹, Alexander N. Shvetsov¹, Ilya Yu. Nikolaev¹, Elena I. Darskaya¹, Oleg V. Goloshchapov¹, Elena V. Morozova¹, Maria D. Vladovskaya¹, Sergey N. Bondarenko¹, Ivan S. Moiseev¹, Ludmila S. Zubarovskaya¹, Nikolay N. Klimko^{1,2}, Boris V. Afanasyev¹

¹ Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

² I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

Contact: Dr. Marina O. Popova, PhD

E-mail: marina.popova.spb@gmail.com

Introduction

Infectious complications are the main cause of mortality among patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). An increase in resistance to antibiotic therapy is a problem of the choice of adequate empirical therapy for patients with febrile neutropenia (FN). Our objective was to analyze and evaluate the efficiency of empirical antibiotic therapy (AB-therapy) at different time periods in the patients after allo-HSCT during the neutropenic phase.

Patients and methods

In a retrospective study at the CIC725 clinic, we included 200 patients after allo-HSCT over the period of 2014-2015 (n=100) and 2018-2019 (n=100), with a median age of 35 years (20-64) and 34 years (19-69), respectively. For both groups, there were significantly more recipients of MUD allogeneic HSCT: over 2014-2015, 64%, and 56% during 2018-2019. Haploidentical (haplo) HSCT was performed in 11% (n=11) vs 24% (n=24) cases, myeloablative conditioning (MAC) was used in 12% (n=12) and 53% (n=53), for 2014-2015 vs 2018-2019, respectively. The ECIL-4 criteria were used for the diagnosis of febrile neutropenia.

Results

Febrile neutropenia developed in 80% (n=80) cases over 2014-2015, and 82% (n=82) during 2018-2019. The median duration of FN from the beginning of agranulocytosis in both groups was 4 days (1 to 6). The starting antibiotics were ineffective in 29% (n=29) and 17% (n=17). Cefoperazone + Sulbactam were used in 40% (n=40), and in 21% (n=21) cases, carbapenems were prescribed in 12% (n=12), and 24% (n=24), combination therapy as the first line was applied in 26% (n=26), and 23% patients (n=23), during 2014-2015 and over 2018-2019 periods, respectively. The starting ther-

apy with cefoperazone + sulbactam was ineffective in 47.5% (n=19) for 2014-2015, and 28.5% (n=6) for 2018-2019 years. The median terms before the shift of starting therapy were 3 (1-35) and 2 (1-21) days, respectively. Sepsis developed in 13% (n=13) of cases in the 2014-2015 group, and 12% (n=12) for 2018-2019. Venous catheter (CVC) replacement was performed in 23% of patients in 2014-2015, and 16% in 2018-2019. The median day from the beginning of FN to the CVC change was 5 (1-54) vs 6 (1-25) days for the groups of 2014-2015 vs 2018-2019 observations. There was no increase in the FN incidence, despite more frequent use of myeloablative conditioning (MAC) (p=0.732), and haplo-HSCT (p=0.656). The overall 30-days survival (OS) from the onset of FN was 93.8% vs 96.3% (p=0.457), OS 12 weeks, 83% vs 85% (p=0.7) in the groups from 2014-2015 and 2018-2019, respectively. OS at 30 days in the group of patients receiving cefoperazone + sulbactam was 91.9% vs 95.2% (p=0.56); OS by 12 weeks was 81.1% vs 85.7% (p=0.649), respectively.

Conclusions

Febrile neutropenia remains an urgent issue in the patients after allo-HSCT and occurs in 80% vs 82% of cases in the 2014-2015 cohort vs 2018-2019. The starting empirical antibiotic therapy was effective in 71% and 83%. There was no increase in the incidence of FN, despite more frequent usage of MAC (p=0.732) and haplo-HSCT (p=0.656). Despite the effectiveness of using sulfaperazone + sulbactam, the OS rates at 30 days were 91.9% vs 95.2%. There is a decreased usage frequency of these antibiotics as a first-line empirical therapy of febrile neutropenia (40% vs 21%).

Keywords

Febrile neutropenia, infectious complications, allo-HSCT, antibiotic therapy, empirical therapy.

Эффективность эмпирической антибактериальной терапии фебрильной нейтропении у пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Вероника И. Пивоварова^{1,2}, Юлия А. Рогачева¹, Марина О. Попова¹, Алиса Г. Волкова¹, Александр Н. Швецов¹, Илья Ю. Николаев¹, Елена И. Дарская¹, Олег В. Голощапов¹, Елена В. Морозова¹, Мария Д. Владовская¹, Сергей Н. Бондаренко¹, Иван С. Моисеев¹, Людмила С. Зубаровская¹, Николай Н. Клишко^{1,2}, Борис В. Афанасьев¹

¹ НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

² ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Введение

Инфекционные осложнения являются основной причиной летальности у пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Рост резистентности к антибактериальным препаратам является актуальной проблемой, осложняющей выбор эмпирической терапии для пациентов с фебрильной нейтропенией (ФН). Целью работы было проведение анализа и оценка эффективности эмпирической антибактериальной терапии (АБ-терапии) фебрильной нейтропении в разные периоды времени у пациентов после алло-ТГСК.

Пациенты и методы

В ретроспективное исследование включены 200 пациентов, которым была проведена алло-ТГСК в период 2014-2015 гг. (n=100) и 2018-2019 гг. (n=100) в СИС725 с медианой возраста 35 лет (20-64) и 34 года (19-69), соответственно. Преобладали пациенты после алло-ТГСК от неродственного донора в период 2014-2015 гг. 64% и 2018-2019 гг. 56%. Гаплоидентичная (гапло) ТГСК была выполнена в 11% (n=11) vs 24% (n=24) случаев, миелоаблативный режим кондиционирования (РК) использовался в 12% (n=12) и в 53% (n=53), соответственно 2014-2015 гг. vs 2018-2019 гг. Для постановки диагноза фебрильной нейтропении (ФН) использовались критерии ECIL-4.

Результаты

ФН развилась в 80% (n=80) случаев в 2014-2015 гг. и в 82% (n=82) в группе 2018-2019 гг. Медиана сроков развития ФН от начала агранулоцитоза в обеих группах составила 4 дня (1-6). Первая линия эмпирической антибактериальной линии была неэффективна в 29% (n=29) и 17% (n=17). Цефоперазон + Сульбактам использовались в 40% (n=40) и в 21% (n=21) случаев, карбапенемы назначались в 12% (n=12) и 24% (n=24), комбинированная АБ-терапия в качестве первой линии назначалась в 26% (n=26) и 23% (n=23), в 2014-2015 гг. и в 2018-2019 гг.,

соответственно. Назначение цефоперазон+сульбактам оказалось неэффективным в 47,5% (n=19) в 2014-2015 гг. и в 28,5% (n=6) в 2018-2019 гг. Медиана дней до смены первой линии терапии составила 3 (1-35) и 2 (1-21) соответственно. Сепсис развился в 13% (n=13) случаев в группе 2014-2015 гг. и в 12% (n=12) в 2018-2019 гг. Замена ЦВК проведена у 23% пациентов в 2014-2015 гг. и в 16% в 2018-2019 гг. Медиана сроков от начала ФН до смены ЦВК составила 5 (1-54) vs 6 (1-25) дней, в группах 2014-2015 гг. vs 2018-2019 гг. Более частое использование миелоаблативных РК (p=0,732) и выполнение гапло-ТГСК (p=0,656) не привели к увеличению частоты развития ФН. Общая выживаемость (ОВ) через 30 дней от начала ФН составила 93,8% vs 96,3% (p=0,457); ОВ через 12 недель – 83% vs 85% (p=0,7) в группах 2014-2015 гг. и 2018-2019 гг., соответственно. ОВ через 30 дней в группе пациентов получающих цефоперазон+сульбактам составила 91,9% vs 95,2% (p=0,56); ОВ через 12 недель – 81,1% vs 85,7% (p=0,649), соответственно.

Выводы

Фебрильная нейтропения остается актуальной проблемой у пациентов после алло-ТГСК и составляет 80% vs 82% случаев в когорте, соответственно, 2014-2015 гг. и 2018-2019 гг. Первая линия эмпирической антибактериальной линии была эффективна в 71% и 83%. Более частое использование миелоаблативных РК (p=0,732) и выполнение гапло-ТГСК (p=0,656) не привели к увеличению частоты развития ФН. Несмотря на эффективность использования сульфаперазон+сульбактам – ОВ30 дней 91,9% vs 95,2%, наблюдалось снижение частоты использования данного антибиотика в качестве эмпирической терапии первой линии, соответственно 40% и 21%.

Ключевые слова

Фебрильная нейтропения, инфекционные осложнения, алло-ТГСК, антибактериальная терапия, эмпирическая терапия.

Reconstitution of CD8+ T-memory cells after different GVHD prophylaxis regimens in acute leukemia patients after allogeneic stem cells transplantation

Natalia N. Popova, Mikhail Y. Drovkov, Yulia O. Davydova, Nikolay M. Kapranov, Uliyana V. Maslikova, Ekaterina D. Mikhaltsova, Vera A. Vasilyeva, Olga M. Koroleva, Zoya V. Konova, Anna A. Dmitrova, Maria V. Dovydenko, Olga S. Starikova, Darya S. Dubnyak, Denis V. Kamelskikh, Irina V. Galtseva, Tatyana V. Gaponova, Michael A. Maschan, Larisa A. Kuzmina, Elena N. Parovichnikova, Valery G. Savchenko

National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Contact: Dr. Mikhail Yu. Drovkov

E-mail: mdrovkov@gmail.com

Introduction

Acute graft-versus-host disease (aGVHD) is the main problem after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) effecting patients' morbidity and mortality. Alternative aGVHD prophylaxis regimens are based on graft manipulated procedure (TCR αβ-depletion) or post-transplant cyclophosphamide (PT-CY) now available for

recipients of mismatched or haploidentical hematopoietic stem cells. However it's considered that applying of these approaches is accompanying with prolonged immune recovery. But that should be established further. Our aim was to evaluate an impact of different aGVHD prophylaxis regimens on CD8+ T-memory cells reconstitution after allo-HSCT in acute leukemia patients.