

Smernice za obravnavo bolnika s febrilno nevtropenijo

Barbara Jezeršek-Novaković, Bojana Pajk, Katja Seme

Na osnovi dejavnikov tveganja za razvoj komplikacij bolnike ob postavitvi diagnoze febrilne nevtropenije razdelimo v tri skupine:

majhno tveganje

- solidni tumorji
- standardno zdravljenje
- nevtropenija < 7 dni
- brez spremljajočih bolezni ali stanj (hipotenzija, dihalna stiska, motnja zavesti, krvavitev, dehidracija, kompresija hrbtenjače)
- klinično stabilni

Bolnike lahko zdravimo v domačem okolju že od vsega začetka bodisi s parenteralno, oralno ali sekvenčno antimikrobno terapijo.

zmerno tveganje

- solidni tumorji
- avtologna presaditev kostnega mozga/perifernih matičnih celic
- nevtropenija 7-14 dni
- minimalno izražene spremljajoče bolezni ali stanja
- klinično stabilni
- hiter odziv na začetno zdravljenje

Bolnike običajno v začetku hospitaliziramo in zdravimo s parenteralno antimikrobno terapijo, vendar jih zgodaj odpustimo in nadaljujemo s parenteralno ali oralno antimikrobno terapijo.

veliko tveganje

- hematološki malignomi ali alogenična presaditev kostnega mozga/perifernih matičnih celic
- nevtropenija > 14 dni, število nevtrofilnih granulocitov < $0.1 \times 10^9/l$
- prisotne spremljajoče bolezni ali stanja
- klinično nestabilni
- zakasneli odziv na začetno zdravljenje

Bolnike obvezno zdravimo hospitalno s parenteralno antimikrobno terapijo.

Dodatno pri razvrstitvi upoštevamo starost bolnika, morebitne okvare delovanja ledvic ali jeter, podatek, ali se je febrilna nevtropenija razvila pri hospitaliziranem bolniku ali pri bolniku v domačem okolju, in stanje maligne bolezni. Če so mesto okužbe pljuča, je pri takšnem bolniku tveganje za razvoj komplikacij veliko.

Ob razvrščanju bolnika glede na tveganje za razvoj komplikacij skušamo hkrati določiti **povzročitelja** in **potencialno mesto okužbe** (mesto vstopa katetra, alimentarni trakt, koža, obnosne votline ali pljuča):

- z natančno anamnezo
- s kliničnim pregledom
- z laboratorijskimi preiskavami (hemogram, diferencialna bela krvna slika, dušični retenti, kompletni jetrni testi, pregled urina)
- oksimetrijo (nujna pri klinično nestabilnih bolnikih, pri starejših bolnikih)
- rentgenogram prsnih organov (pri bolnikih iz skupine z majhnim tveganjem le v primeru simptomov)
- z mikrobiološkimi preiskavami (vsaj 2 hemokulturi po 20 ml krvi, odvzeti z različnih perifernih mest, glede na klinično sliko oz. verjetno mesto okužbe urinokultura ali druge kulture, ob diareji obvezno testiranje na prisotnost klostridijskega toksina)

PRIPOROČILA ZA EMPIRIČNO ANTIBIOTIČNO ZDRAVLJENJE

Peroralno zdravljenje

ciprofloksacin + amoksicilin/klavulanska kislina (v primeru alergije na peniciline klindamicin)

Parenteralno zdravljenje

Monoterapija

- širokospektralni cefalosporin z antipseudomonasno učinkovitostjo
- ceftazidim
- cefepim
- karbapenem
- imipenem/cilastatin
- meropenem

Kombinacija antibiotikov

- aminoglikozid + antipseudomonasni penicilin ± inhibitor beta-laktamaz ali
- aminoglikozid + širokospektralni cefalosporin z antipseudomonasno učinkovitostjo
- ciprofloksacin + antipseudomonasni penicilin
- kombinacija dveh beta-laktamskih antibiotikov
- vankomicin + monoterapija ali kombinacija antibiotikov

Upravičeno uporabimo **vankomicin** pri začetni empirični terapiji le:

- v primeru resne okužbe, povezane z venskim katetrom
- pri izrazitem mukozitisu (po visokih odmerkih citozin arabinozida ali metotreksata) in velikim tveganjem za okužbo z viridans streptokoki rezistentnimi na penicilin

- pri bolnikih, koloniziranih z rezistentnimi Gram pozitivnimi bakterijami (MRSA, pnevmokoki, rezistentni na penicilin/cefalospore)
- ob izolaciji Gram pozitivnih bakterij v hemokulturi
- pri hipotenzivnih bolnikih z znaki septičnega šoka.

Če v 3 do 4 dneh iz hemokultur ne izoliramo rezistentne Gram pozitivne bakterije, vankomicin ukinemo.

Pri bolniku brez rizičnih dejavnikov za nevarno Gram pozitivno okužbo vankomicin dodamo kasneje (po 48 do 72 urah) – bodisi v primeru izolacije Gram pozitivne bakterije ali v primeru neuspeha s prvotno kombinacijo antibiotikov.

Empirično antibiotično terapijo spreminjamo glede na klinično sliko – predvsem glede na potencialno mesto okužbe. Pri bolnikih s pljučnimi okužbami pretehtamo v okviru nadaljnje diagnostike bronhoalveolarno lavažo ali celo torakoskopsko biopsijo pljuč.

Pri bolnikih z znanim povzročiteljem ali mestom okužbe lahko spremenimo antibiotično terapijo glede na izsledke odvzetih kužnin, tako da izberemo manj toksične in cenejše antibiotike. Ohraniti moramo širok spekter antimikrobnega delovanja.

Kadar pri bolniku ugotavljamo vročino neznanega izvora (povzročitelj in mesto okužbe nista znana), po 24 urah empirične antibiotične terapije ponovno določamo stopnjo tveganja za razvoj komplikacij in četrty dan ponovimo klinično oceno bolnikovega stanja. V primeru, da je bolnik afebrilen, dokončamo antibiotično terapijo (glede na tveganje lahko tudi peroralno terapijo) v skladu s trajanjem nevtropenije. Če je bolnik še vedno febrilen, antibiotično terapijo spremenimo glede na klinično sliko in predvideno trajanje nevtropenije. Običajno je potreben posvet z infektologom. Pri stabilnem bolniku nadaljujemo z enako terapijo, če izhodiščno ni prejemal vankomicina, mu ga uvedemo in šesti dan vročine dodamo amfotericin B v odmerku 0.5 – 1.5 mg/kg dnevno (odmerki naj bodo višji, če sumimo na aspergilozo). Pri nestabilnem bolniku dodamo vankomicin in antibiotike, ki učinkoviteje pokrivajo Gram negativne bacile. Nevtropeničnemu nestabilnemu bolniku po 3 do 5 dneh vročine empirično dodamo še amfotericin B.

Po zadnjih priporočilih (ASCO Guidelines 2000) rutinsko bolnikov s febrilno nevtropenijo z rastnimi dejavniki za nevtrofilne granulocite ne zdravimo. Pri bolniku s febrilno nevtropenijo je uporaba rastnih faktorjev za nevtrofilne granulocite smiselna le v primeru neobvladane okužbe

(zlasti to velja za primer pnevmonije, hipotenzije, septičnega sindroma) ali invazivne glivične okužbe.

SMERNICE ZA PROFILAKTIČNO ANTIMIKROBNO TERAPIJO PRI BOLNIKU Z NEVTROPENIJO BREZ VROČINE

Glede na podatke iz literature je upravičena profilaktična terapija s kinoloni le pri bolnikih, pri katerih pričakujemo nevtropenijo $< 0.1 \times 10^9/l$ v trajanju več kot 7 dni, učinkovitost profilaktične terapije s flukonazolom (400 mg dnevno) pa je potrjena le pri bolnikih po presaditvi kostnega mozga, pri ostalih nevtropeničnih bolnikih pa ostaja vprašljiva.

Antivirusna profilaksa (aciclovir 2x400-800 mg dnevno, valaciclovir 2 x 500mg dnevno) je priporočena za bolnike v prvem mesecu po transplantaciji kostnega mozga in nevtropenične bolnike z akutno levkemijo, pri drugih onkoloških bolnikih se zanjo odločamo individualno. Profilaksa je v obdobju nevtropenije po zdravljenju s citostatiki priporočena tudi pri bolniku, ki smo ga zdravili zaradi reaktivacije diseminirane okužbe s herpes simpleks virusom (HSV). Profilaksa za Pnevmozystis carini okužbo s trimetoprim/sulfametoksazolom (10 mg trimetoprima/kg/dan v 2 odmerkih 3x tedensko) je priporočena za bolnike po alogeni transplantaciji, v času zdravljenja akutne limfocitne levkemije, po nekaterih podatkih pa tudi pri bolnikih na dolgotrajnem zdravljenju z glukokortikoidi, fludarabinom, po avtologni transplantaciji kostnega mozga s perifernimi matičnimi krvotvornimi celicami (PKMC).

Literatura:

1. Pizzo PA. Fever in immunocompromised patients. N Engl J Med 1999; 341: 893-900.
2. NCCN proceedings. NCCN practice guidelines for fever and neutropenia. Oncology 1999; 13: 197-257.
3. Ozer H, Armitage J, Bennet CL et al. 2000 update recommendation for the use of haematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based, clinical practice guidelines. J Clin Oncol 2000; 18: 3558-85.
4. Donowitz GR, Maki G, Crnich J, Pappas PG, Rolston KVI. Infections in the neutropenic patient - new views of an old problem. Hematology 2001; 113-139.

