

LIJEČENJE SEPSE U NEUTROPENIČNIH BOLESNIKA

VIKTOR ZATEZALO i NJETOČKA GREDELJ ŠIMEC

¹*Klinička bolnica Merkur, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za hematologiju, Zagreb, Hrvatska*

Febrilna neutropenija je česta i potencijalno fatalna komplikacija intenzivne citostatske terapije zbog čega je glavni uzrok nerelapsnog mortaliteta hematoloških pacijenata. Važnu skupinu pacijenata čine oni koji su zbog osnovne bolesti ili ranijih linija liječenja pod rizikom za infekcije specifičnim uzročnicima. Kako se u većine pacijenata s febrilnom neutropenijom može postaviti dijagnoza sepse, dijagnostičke i terapijske postupke treba primjenjivati kao da je pacijent u sepsi. Bitno je prepoznati visokorizične pacijente jer se incidencija sepse u neutropeničnih pacijenata može znatno smanjiti adekvatnom antimikrobnom profilaksom i granulocitnim faktorima rasta. Ako dođe do sepse, vrlo je važno što ranije započeti liječenje prema ustanovljenim smjernicama, ali uvijek uzimajući u obzir i individualne karakteristike svakog pacijenta kao i mikrobiološku situaciju, čime se može znatno smanjiti mortalitet i morbiditet ovih pacijenata.

Ključne riječi: febrilna neutropenija, sepsa

Adresa za dopisivanje: Viktor Zatezalo, dr. med.
Zavod za hematologiju
Klinika za unutarnje bolesti
Klinička bolnica Merkur
Zajčeva 19
10 000 Zagreb, Hrvatska
Tel: +385 1 22 53 222;
E-pošta: viktor.zatezalo@gmail.com

UVOD

Febrilna neutropenija je učestala i potencijalno fatalna komplikacija intenzivne citotoksične terapije. Glavni je uzročnik nerelapsnog mortaliteta onkoloških pacijenata. Kako je rizik za razvoj sepse kod neutropeničnih bolesnika visok i kako se zbog prirode bolesti i načina liječenja često ne može brzo i jednostavno odrediti radi li se kod febrilnog bolesnika u neutropeniji o sepsi ili ne, kao i s obzirom na činjenicu da se u preko devedeset posto pacijenata s febrilnom neutropenijom može postaviti dijagnoza sepse, dijagnostički i terapijski pristup bolesnicima s febrilnom neutropenijom i sepsom kod neutropeničnih bolesnika međusobno se bitno ne razlikuju. Jednostavnije rečeno, svim bolesnicima koji imaju febrilnu neutropeniju inicijalno treba pristupiti kao da se radi o sepsi. Promptnom primjenom antibiotske terapije potrebno je prekinuti progresiju do septičkog šoka i moguće smrti. Postoje brojni faktori rizika za nastanak teških infekcija i sepse kod neutropeničnih bolesnika. Kada se govori o neutrope-

ničnim bolesnicima treba imati u vidu bolesnike koji su neutropenični zbog same prirode bolesti, kao i one koji imaju dovoljan broj neutrofila, ali kod kojih neutrofilima nemaju zadovoljavajuću funkciju. Hematološki i onkološki bolesnici, kao i bolesnici za vrijeme ili nakon kemoterapije često uz neutropeniju imaju i brojne druge faktore rizika za razvoj sepse. Zato ne čudi da ova skupina, često značajno imunokompromitiranih bolesnika, ne može pokrenuti odgovarajući upalni odgovor, što s jedne strane povećava rizik za progresiju sepse do stanja septičkog šoka, a s druge strane do izostanka klasičnih simptoma sepse. Stoga vrućica, koja je glavni, a često i jedini znak infekcije u ovih pacijenata, u nekim slučajevima može izostati. Zbog svega navedenog, neutropenični se bolesnici sa sepsom izdvajaju kao posebna skupina septičnih bolesnika kod kojih se uz osnovne principe dijagnostike i liječenja sepse treba primijeniti i neke od dodatnih dijagnostičkih metoda te ponekad drugačiji, odnosno agresivniji pristup liječenju.

DEFINICIJA

Postoje različite definicije febriliteta i neutropenije pa samim time i febrilne neutropenije i sepse kod neutropeničnih bolesnika.

Definicija vrućice se godinama mijenjala. Carl Wunderlich je 1868. godine definirao prosječnu tjelesnu temperaturu od 37° C s gornjom granicom normale 38° C (1). Kasnije studije (2) dokazale su da je prosječna tjelesna temperatura 36,8° C, a gornja granica normale 38,2° C. Zbog gore navedenoga većina autora danas se slaže da je vrućica u neutropeničnih pacijenata definirana temperaturom od 38,3° C i više (3-8). Važno je napomenuti da je vrućica često jedini znak infekcije u tih pacijenata (9).

Iako je u različitim dijagnostičkim i terapijskim smjericama febrilne neutropenije i sepse kod neutropeničnih bolesnika neutropenija različito definirana, opće je prihvaćeno da rizik od infekcija raste s padom vrijednosti neutrofila ispod $1,0 \times 10^9/L$, te da je znatno veći kad je vrijednost neutrofila ispod $0,5 \times 10^9/L$. Rizik od teških infekcija je najveći kada su apsolutne vrijednosti neutrofila ispod $0,1 \times 10^9/L$ (5).

Prema smjericama Hrvatske kooperativne skupine za hematološke bolesti (KroHem) febrilna neutropenija je definirana febrilitetom $\geq 38,3^\circ C$ u jednom mjerenju ili $\geq 38^\circ C$ u dva mjerenja s barem jednim satom razmaka između mjerenja te neutrofilima $< 0,5 \times 10^9/L$ ili neutrofilima $< 1,0 \times 10^9/L$ uz očekivani daljnji pad na $< 0,5 \times 10^9/L$ u sljedećih 48 h (10).

RIZIK

Poznato je da nisu svi neutropenični pacijenti pod jednakim rizikom za razvoj sepse. Glavni rizični faktori za razvoj febrilne neutropenije nakon citotoksične terapije su trajanje i dubina neutropenije.

Apsolutni broj neutrofila ispod $0,5 \times 10^9/L$ je visok rizik, a vrijednosti ispod $0,1 \times 10^9/L$ iznimno visok rizik za razvoj sepse. Vjerojatnost infekcije također korelira s trajanjem neutropenije, tako da će svi pacijenti s trajanjem neutropenije dužim od tri tjedna i neutrofilima ispod $0,1 \times 10^9/L$ razviti infekciju (5, 11).

Invazivni dijagnostički postupci, kao i postavljanje katetera, dovodi do oštećenja integriteta kože i sluznice i povećavaju rizik za infekciju. To posebno treba imati u vidu kod bolesnika koji imaju centralni venski kateter (CVK) radi primjene intenzivne kemoterapije nakon koje će uslijediti faza dugotrajne i duboke neutropenije. Jednako tako i određeni citostatici, posebno kad se

primjenjuju u visokim dozama, dovode do značajnog oštećenja sluznice, ponajprije probavnog trakta, što također pridonosi povećanju rizika.

Neke hematološke bolesti povećavaju rizik za sepsu zbog same svoje prirode. Najčešće se radi o smanjenom broju i nefunkcionalnosti neutrofila. Smatra se da su bolesnici s akutnom mijeloidnom leukemijom (AML) prije početka liječenja, oni kod kojih je bolest refraktorna na liječenje ili su u relapsu, skupina bolesnika koja je zbog prirode svoje bolesti u najvećem riziku za razvoj teških infekcija i sepse. Poznato je da kod bolesnika s AML dolazi do poremećaja mobilnosti i fagocitoze polimorfonukleara, no da je ipak glavni predisponirajući faktor za infekcije sama neutropenija, bilo da je ona posljedica prirode same bolesti ili intenzivne kemoterapije (12). Bolesnici koji boluju od kronične limfocitne leukemije (KLL) u povećanom riziku su za infekcije zbog neutropenije koja nastaje zato što je normalna hematopoeza potisnuta bujanjem malignog kлона limfocita, ali često i zbog hipogamaglobulinemije i autoimunih fenomena koji su česta posljedica bolesti.

Splenektomija i funkcionalna asplenija dovode do nemogućnosti brze prezentacije antigena i produkcije opsonizirajućih protutijela zbog čega je povećana susceptibilnost na infekcije inkapsuliranim bakterijama kojima do sada domaćin nije bio izložen. Najčešći uzročnici su *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* i *Haemophilus influenzae* zbog čega se preporuča imunizacija u ovih pacijenata.

Određeni lijekovi povećavaju rizik od infekcije specifičnim mikroorganizmima. Kortikosteroidi, koji se često primjenjuju kao dio kemoterapijskog protokola ili kao monoterapija, značajno pridonose riziku za infekcije jer dovode do promjena u distribuciji i funkciji neutrofila, monocita i limfocita. Poznato je da povećavaju rizik za gljivične infekcije, naročito kod neutropeničnih bolesnika kad se primaju u dozi od 0,3 mg/kg tijekom više od 3 tjedna (13). Stupanj rizika za bakterijske infekcije kod bolesnika koji uz citostatike primaju i kortikosteroide nije jednostavno odrediti, ali je sigurno prisutan. S druge strane, kortikosteroidi su jaki antipiretici, zbog čega bolesnici koji primaju kortikosteroide, naročito ako se radi o višim dozama, nisu febrilni uz prisustvo značajne infekcije ili sepse. Fludarabin je citostatik s izraženom limfotoksičnošću, ponajprije djelujući na CD4+ limfocite što dovodi do podložnosti infekcije listerijom, *Pneumocystis jirovecii* (P. jirovecii) pneumoniji, infekciji mikobakterijama, oportunističkim gljivama i virusima. Kombinacija fludarabina i kortikosteroida dovodi do dugotrajne uniformne depresije CD4+ stanica koja je izraženija nego ona koja nastaje ako se svaki od tih lijekova uzima zasebno. Alemtuzumab, anti CD52 protutijelo, dovodi

do teške neutropenije u 40 % neliječenih i do 78 % ranije liječenih fludarabinom. Medijan CD4+ stanica četrina tjedna od terapije je 0/ μ L, a oporavak limfopenije traje i do godinu dana. Bolesnici liječeni alemtuzumabom su pod većim rizikom od pneumonije izazvane *P. jirovecii* i reaktivacije citomegalovirusa (CMV) (8).

Posebni postupci, kao što je transplantacija matičnih hematopoetskih stanica, nose povećan rizik za razvoj sepse u fazi neutropenije.

Nakon postupka transplantacije autolognih matičnih hematopoetskih stanica i većina infekcija nastaje u razdoblju neutropenije, a zatim u fazi oporavka staničnog imuniteta. Za razliku od transplantacije autolognih matičnih stanica, bolesnici liječeni transplantacijom alogeničnih matičnih hematopoetskih stanica su u značajno većem riziku za razvoj infekcija. Kod ove skupine bolesnika rizik za infekciju različitim uzročnicima ovisi o fazi liječenja. U razdoblju prije „engraftmenta“ (vrijeme prihvatanja transplantata) glavni poremećaji imunološke obrane su neutropenija i oštećenje mukokutane granice što ponajprije dovodi do povećanog rizika za bakterijske infekcije. Nakon „engraftmenta“ bolesnici su podvrgnuti dugotrajnoj primjeni imunosupresiva što dovodi do disfunkcije fagocita te je najveći rizik od infekcije oportunističkim virusima, gljivama i atipičnim bakterijama. Kasno posttransplantacijsko razdoblje karakterizirano je defektom stanično posredovanog i humoralnog imuniteta te poremećaja retikuloendotelnog sustava uzrokovanog kroničnom bolesti presatka protiv domaćina (GVHD, od engl. *Graft Versus Host Disease*). Transplantacija od nesrodnog davatelja povezana je s većim rizikom od GVHD-a i T staničnom deplecijom što značajno pridonosi povećanju rizika od infektivnih komplikacija (8, 14).

Drugi prepoznati rizici su starija životna dob, ranije linije kemoterapije, poremećaji bubrežne i jetrene funkcije, kardiovaskularne bolesti, snižene bazalne vrijednosti leukocita i hemoglobina više od 85 % planirane doze terapije (7,8,15,16).

Za formalnu stratifikaciju rizika može se koristiti neki od sustava bodovanja kao što je skor MASCC (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*) (17). To je težinska ljestvica u kojoj se boduje opterećenje bolešću prema procjeni kliničara (0 bodova za blage, 3 za umjerene i 5 za teške simptome), krvni tlak (5 bodova za odsutnost hipotenzije), aktivnost kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB) (4 boda, ako je pacijent bez KOPB-a), anamneza ranije gljivične infekcije (4 boda za odsustvo ranije mikoze u anamnezi), hidracija (odsutnost dehidracije nosi 3 boda), status pacijenta pri početku simptoma (3 boda, ako je izvanbolnički pacijent) i životna dob (2 boda za mlađe od 60 godina). Pacijenti sa zbrojem bodova <21 pre-

ma MASCC-u su visoko rizični i morali bi se hospitalizirati, dok oni sa 21 ili više bodova potencijalni su kandidati za liječenje izvan hospitalnih uvjeta ili rani otpust iz bolnice (6, 16-18).

UZROČNICI

Inicijalne infekcije u neutropeničnoj vrućici su ponajprije bakterijske, a većinu izolata čine gram-pozitivne bakterije. Uzrok porasta broja gram-pozitivnih infekcija je u sve češćem korištenju centralnog venskog katetera i drugih stranih tijela, intenzivnijim protokolima liječenja koji dovode do znatnog mukozitisa te korištenja profilakse koja cilja ponajprije na gram-negativne bakterije (19). Najčešći gram-pozitivni uzročnici su koagulaza negativni stafilokoki, *Staphylococcus aureus*, streptokoki grupe viridans i enterokoki, dok su *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp i *Pseudomonas aeruginosa* najučestaliji gram-negativni uzročnici. Kod bolesnika s dugotrajnijom neutropenijom mogu se javiti infekcije uzrokovane *Candida* spp dok se *Aspergillus* spp javlja u dubokim i dugotrajnim neutropenijama (8). Iako su sepse izazvane gljivama rijetke, kod neutropeničnih bolesnika treba uzeti u obzir i ove uzročnike.

Uzročnici koji izazivaju sepse kod bolesnika nakon transplantacije autolognih matičnih hematopoetskih stanica ne razlikuju se od uzročnika kod drugih neutropeničnih bolesnika.

Kod bolesnika nakon transplantacije alogeničnih matičnih hematopoetskih stanica u ranom razdoblju, prije „engraftmenta“ (0-30. dan), i nakon autologne transplantacije najčešći uzročnici su bakterijski i *Candida* spp te ako potraje faza neutropenije i *Aspergillus* spp. U ranom razdoblju nakon „engraftmenta“ (30-100 dan) dominirajući patogeni su CMV, *P. jirovecii* i *Aspergillus* spp. U kasnom razdoblju nakon „engraftmenta“ najveći je rizik od infekcije virusima i inkapsuliranim bakterijama te tuberkulozom (8,14).

U splenektomiranih bolesnika i u onih s funkcionalnom asplenijom najčešći su uzročnici inkapsulirane bakterije od kojih *S. pneumoniae* čini preko 50 % svih infektivnih uzročnika dok su česte infekcije *N. meningitidis* i *H. influenzae*. Babesia, plazmodiji i *Ehrlichia* spp mogu uzrokovati teške infekcije zbog uloge slezene u odstranjenju tih mikroorganizama (8,20).

Kad razmišljamo o uzročnicima treba znati je li bolesnik koloniziran od ranije zbog čega se kod visoko rizičnih pacijenata mogu uzeti nadzorni brisevi, potrebno je poznavati anamnestičke podatke o ranijim infekcijama (koji su dostupni jer se obično radi o pa-

cijentima s više prethodnih terapija) te uzeti u obzir lokalnu mikrobiološku situaciju.

Dijagnostički postupak započinje pažljivim kompletnim pregledom pacijenta uključujući i meningitičke znakove, pregled kože i pregiba, usne šupljine, ždrijela, anusa, mjesta insercije CVK i mjesta eventualnih prethodnih invazivnih zahvata. Potrebno je odrediti kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku, biokemijske pokazatelje, reaktante upale, kvalitativnu analizu urina te učiniti rendgenogram srca i pluća. Inicijalna mikrobiološka obrada podrazumijeva uzimanje dva seta hemokultura te po jedan iz svakog lumena katetera, ako je prisutan, urinokulturu, sputum ako pacijent kašlje te briseve suspektih mjesta, a u slučaju proljeva potrebno je stolicu bakteriološki i virusološki obraditi te na toksin *Clostridium difficile* (10).

LIJEČENJE

U preko 90 % slučajeva febrilne neutropenije može se postaviti dijagnoza sepse prema međunarodnoj konferenciji o definiciji sepse iz 2001. g., ako se izuzme broj leukocita kao dijagnostički kriterij (3). Zbog navedenog, pacijentu s febrilnom neutropenijom treba se pristupiti kao da je u sepsi (4). Samo je u malog broja pomno odabranih bolesnika s febrilnom neutropenijom niskog rizika, nakon inicijalne obrade i početka liječenja, moguće provesti liječenje izvan bolnice (6, 17).

Iako postoje različite smjernice koje definiraju koji se pacijenti smatraju visoko rizičnim, većina se slaže da su to oni s očekivanim trajanjem neutropenije dužim od sedam dana, značajnim komorbiditetima, značajnim mukozitisom te MASCC <21 (4, 6, 17, 21-24).

Postoje različite smjernice za liječenje febrilne neutropenije, ali uvijek treba uzeti u obzir rizike vezane za bolesnika, ranije infekcije, eventualnu kolonizaciju bakterijama kao i lokalnu mikrobiološku situaciju, te svemu navedenom prilagoditi liječenje. Na izbor inicijalne terapije također važan utjecaj ima rizik za razvoj ozbiljnih komplikacija. Febrilnu neutropeniju bi trebalo smatrati hitnim stanjem i započeti empirijsku antibiotsku terapiju baktericidnim antibiotikom širokog spektra unutar sat vremena od prijma u bolnicu, odnosno odmah nakon uzimanja uzoraka za mikrobiološku obradu. Također je važno korigirati elektrolitski disbalans i osigurati dovoljan unos tekućine (4-6,8,24). Premda su danas gram-pozitivne infekcije česte, zbog virulentnosti gram-negativnih uzročnika i rizika od septičkog šoka, neophodno je ordinirati antibiotik širokog spektra s očekivanim djelovanjem na moguće gram-negativne organizme (25).

Terapija prvog izbora je monoterapija beta laktamskim antibiotikom s djelovanjem na *Pseudomonas aeruginosa* kao što su piperacilin-tazobaktam, te cefepim, meropenem, imipenem-cilastatin i ceftazidim. Kombinirana terapija nije preporučena osim ako se pacijent prezentira kliničkom slikom septičkog šoka pri prijmu. Empirijska terapija antibioticima koji djeluju na gram-pozitivne mikroorganizme, kao što je vankomicin, ne preporuča se kod svih bolesnika jer nije dokazan bolji ishod u onih koji su inicijalno liječeni ovim antibioticima, a terapija doprinosi toksičnosti (26). Kod hemodinamski nestabilnih pacijenata i kod onih s prisutnim rizičnim čimbenicima za gram-pozitivnu infekciju, kao što je prisutan CVK, infekcija kože i mekih tkiva te mukozitis gradusa III ili više, opravdano je započeti s kombiniranom empirijskom terapijom koja uključuje i antibiotik koji djeluje na ove organizme, u prvom redu vankomicin. Ako je izoliran gram pozitivni uzročnik, a još nije pristigao nalaz antibiograma također je potrebno započeti terapiju vankomicinom. U slučaju mikrobiološkog dokaza drugog uzročnika empirijska terapija vankomicinom se može prekinuti. U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom vankomicin se u prvoj liniji može zamijeniti linezolidom odnosno teikoplaninom. Ako je došlo do dobrog kliničkog odgovora, a nije izoliran uzročnik sepse, preporuča se nastaviti započetom empirijskom antibiotskom terapijom do oporavka hematopoeze odnosno porasta broja neutrofila iznad $0,5 \times 10^9/L$, odnosno minimalno tijekom 10 dana (6,8,10).

Ako se izolira uzročnik, terapiju je potrebno prilagoditi osjetljivosti izolata. U hemodinamski stabilnih bolesnika kod kojih nije izoliran uzročnik, nakon 3 dana empirijske antibiotske terapije preporučeno je revidirati terapiju i procijeniti postoji li mogući izvor infekcije. Postoje oprečna mišljenja o potrebi promjene terapije ako nije došlo do promjene mikrobiološkog nalaza ili pogoršanja stanja pacijenta, jer je dokazano da je potrebno 2 do 7 dana da pacijent koji je primio odgovarajući antibiotik postane afebrilan. Prema smjernicama KroHem-a, ako je pacijent nakon tri do pet dana i dalje febrilan potrebno je zamijeniti antibiotik. Ako je pacijent febrilan duže od najviše sedam dana nakon započete empirijske terapije, a nije pronađen potencijalni izvor infekcije, potrebno je razmisliti o uvođenju antifungika s djelovanjem na plijesni. U slučaju mikrobiološkog dokaza uzročnika sepse preporuča se nastaviti antibiotsku terapiju kroz barem deset dana i sve dok pacijent ne postane afebrilan i dok ne dođe do porasta neutrofila $>0,5 \times 10^9/L$. Ako je bolesnik febrilan i nakon prestanka neutropenije valja razmisliti i o neinfektivnim uzrocima vrućice (vrućica uzrokovana lijekovima, vrućica povezana s tumorom) te virusnim infekcijama (10).

PROFILAKSA

Preventivne mjere zaštite od infekcije u neutropeničnim bolesnika podrazumijevaju profilaktičko korištenje antibiotika, antifungika i antivirusnih lijekova s djelovanjem na najčešće uzročnike te primjenu faktora rasta granulocita (G-CSF). Iako neke infekcije, kao npr. virusom herpesa simpleksa (HSV), rijetko dovode do sistemske bolesti, one su važan predisponirajući faktor za bakterijske i fungalne superinfekcije.

Antibiotska profilaksa se preporuča pacijentima u kojih je očekivano trajanje neutropenije duže od sedam dana. Lijekovi prvog izbora su fluorokinoloni od kojih su najviše ispitani ciprofloksacin i levofloksacin. Imaju podjednaki učinak na incidenciju febriliteta u neutropeniji, iako je levofloksacin pokazao bolju aktivnost prema streptokokima grupe viridans. U pacijentima niskog rizika, u kojih se očekuje trajanje neutropenije manje od sedam dana, ne preporuča se rutinsko korištenje antibiotske profilakse. U ovoj skupini bolesnika zabilježen je veći postotak kolonizacije rezistentnim mikroorganizmima, ali bez smanjenja mortaliteta uzrokovanog infekcijama. Pacijenti s akutnom limfoblastičnom leukemijom, liječeni alogeničnom transplantacijom ili alemtuzumabom su pod visokim rizikom za razvoj infekcije *P. jirovecii* i trebali bi profilaktički primati trimetoprim/sulfametoksazol (6, 8).

Profilaksa antifungalnim lijekovima preporuča se jedino visokorizičnim pacijentima u kojih se očekuje trajanje neutropenije duže od sedam dana ili imaju prisutan neki drugi faktor rizika za invazivnu mikozu kao što je primjena indukcijske kemoterapije kod bolesnika s AML, dugotrajna kortikosteroidna terapija i liječenje lijekovima koji izazivaju T staničnu imunosupresiju. U profilaksi kandidijaze koristi se flukonazol, dok u onih pod rizikom za invazivnu mikozu uzrokovanu plijesnima poput *Aspergillus* spp preporuča se posakonazol. Tijekom indukcijske terapije i intenzivne konsolidacije akutne mijeloične leukemije profilaktički se koristi posakonazol s obzirom da je dokazano da znatno smanjuje rizik od invazivne mikoze, a samim tim i mortalitet. Tijekom manje intenzivne terapije ili standardne konsolidacije dovoljna je profilaktička primjena flukonazola. U fazi oporavka od autologne transplantacije uz potporu GCS-F-om koristi se flukonazol. Tijekom alogenične transplantacije, prije „engraftment“, potrebna je profilaksa flukonazolom, a u visoko rizičnih, primjerice pri transplantaciji od nesrodnog davatelja, posakonazolom. Dokazana je znatno manja smrtnost pacijenata, uzrokovana mikozama, liječenih alogeničnom transplantacijom u onih koji su primali antifungalnu profilaksu flukonazolom do barem 75 dana od transplantacije, a u slučaju razvoja bolesti presatka protiv primatelja (GVHD, od engl. *Graft Versus Host Disease*) posakonazolom do 112 dana ili

rezolucije GVHD-a. Važno je napomenuti da lijekovi s aktivnosti protiv plijesni mogu suprimirati rane biljege fungalne infekcije poput serumskog galaktomana što može dovesti do prekasne dijagnoze i povećati smrtnost (6,8,27).

Poremećaji celularnog imunog odgovora, posebice u dugotrajnoj supresiji T-limfocita, dovode do znatnog rizika za viralne infekcije, dok je važnost dubine i trajanja neutropenije manje izražena. Većina virusnih infekcija su reaktivacija latentne infekcije. U liječenju akutne mijeloične leukemije tijekom indukcijske terapije i intenzivne konsolidacije gotovo sve virusne infekcije su reaktivacija HSV-a. Profilaksom se smanjuje incidencija i težina orofaringealne HSV infekcije, ali nije dokazano skraćenje febriliteta u neutropeniji, broj bakterijskih superinfekcija niti smanjenje potrebe za antibiotskom terapijom. Tijekom autologne transplantacije potrebna je profilaksa infekcije virusom varicella zoster (VZV) i HSV infekcije tijekom minimalno 30 dana od dana transplantacije, a prema različitim smjernicama i do godinu dana. U pacijenata liječenih alogeničnom transplantacijom bez profilakse vjerojatnost reaktivacije HSV-a je 80 % (gotovo isključivo u fazi aplazije koštane srži), VZV-a 20-50 % (obično nakon 3-6 mjeseci od transplantacije), Epstein Barrova virusa (EBV) 2-20 % (6 mjeseci nakon transplantacije) i CMV-a 45-86 %. Profilaksa antivirusnim lijekovima u fazi prije „engraftment“ dovodi do smanjenja reaktivacije HSV-a i CMV-a, ali bez znatnog utjecaja na mortalitet, dok je u fazi nakon „engraftment“ povezana i sa znatnim smanjenjem mortaliteta i incidencije svih događaja vezanih s virusima. Lijekovi koji dovode do deplecije limfocita kao što su inhibitori proteasoma ili alemtuzumab povezani su sa značajnim rizikom reaktivacije VZV-a i potrebna je profilaksa aciklovirom tijekom liječenja do oporavka limfocita (6,8,28,29).

Vjerojatnost razvoja febrilne neutropenije je često ograničavajući faktor u mnogim kemoterapijskim protokolima. Rizik je proporcionalan intenzitetu terapije te prema smjernicama američkih i europskih društava pacijenti s vjerojatnošću razvoja febrilne neutropenije većom od 20 % imaju dokazanu korist od profilaktičke primjene faktora rasta. Važno je napomenuti da je zbog mnogih faktora koji utječu na vjerojatnost febrilne neutropenije (kao što su dijagnoza, primijenjeni kemoterapijski protokol, prethodno citostatsko liječenje, dob bolesnika itd.) potrebna i dobra procjena kliničara kod kojih pacijenata treba provesti profilaksu faktorima rasta. Ako se radi o kurativnoj terapiji ili terapiji kojoj je cilj produžiti preživljenje, a redukcija doze može utjecati na preživljenje, indicirana je primjena GCS-F-a kako bi se nastavilo liječenje istim protokolom. Neki od najčešće korištenih protokola povezanih s visokim rizikom su BEACOPP, ICE± R, DHAP, HyperCVAD± R, dok su primjerice CHOP±R

i EPOCH povezani s umjerenim rizikom. Ako je pacijent razvio febrilnu neutropeniju u tijeku liječenja u idućim se ciklusima preporuča profilaktičko korištenje GCS-F-a, a ako ponovno dođe do febrilne neutropenije, potrebno je razmisliti o smanjenju intenziteta terapije (30-32).

ZAKLJUČAK

Pristup bolesnicima s febrilnom neutropenijom mora biti istovjetan pristupu bolesnicima sa sepsom jer je ta dva stanja teško razlikovati i jer je velika vjerojatnost da bolesnik s febrilnom neutropenijom ima i sepsu. Sepsa kod neutropeničnih bolesnika ima visok mortalitet te zahtijeva pravodobno i agresivno liječenje. Ranije epizode febrilne neutropenije i sepsa kod neutropeničnih bolesnika su često ograničavajući faktor u intenzitetu terapije što može značajno utjecati na ishod liječenja osnovne bolesti. S druge strane je vrlo važno prepoznavanje stupnja rizika pacijenata, jer se incidencija sepsa kod neutropeničnih bolesnika može znatno smanjiti adekvatnom profilaktičkom primjenom antimikrobnih lijekova i faktora rasta. U kliničkoj procjeni uvijek je važno razmotriti individualne faktore svakog pacijenta i lokalnu mikrobiološku situaciju te rezistenciju mikroorganizama.

L I T E R A T U R A

1. Wunderlich CA, Seguin E. Medical thermometry and human temperature. New York: William Wood & Co, 1871.
2. Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM. A critical appraisal of 98.6 degrees F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *JAMA* 1992; 268: 1578-80.
3. Levy MM, Fink MP, Marshall JC i sur. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-6.
4. Penack O, Buchheidt D, Christopheit M i sur. Management of sepsis in neutropenic patients: guidelines from the infectious diseases working party of the German Society of Hematology and Oncology. *Ann Oncol* 2011; 22: 1019-29.
5. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP i sur. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-51.
6. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA i sur. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e56-93.
7. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk Models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. *Oncologist* 2005; 10: 427-37.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 2.2014. <http://www.nccn.org>. Datum pristupa informaciji 04.02.2015.
9. Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical Presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med* 1975; 135: 715-19.
10. Duraković N, Bilić E, Vrhovac R. Postupnik kod neutropenijske vrućice. *Bilten Krohema* 2011; 3: 27-29.
11. Sharma A, Lokeshwar N. Febrile neutropenia in haematological malignancies. *J Postgrad Med* 2005; 51 (Supl 1): S42-8.
12. Kinnunen U. Blood culture findings during neutropenia in adult patients with acute myeloid leukaemia, the influence of the phase of the disease, chemotherapy and the blood culture systems (disertacija). Oulu: Medicinski fakultet, 2010, str. 27.
13. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP i sur. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1813-21.
14. Afessa B, Azoulay E. Critical care of the hematopoietic stem cell transplant recipient. *Crit Care Clin* 2010; 26: 133-50.
15. Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J i sur. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer* 2011; 117: 1917-27.
16. Lyman GH, Morrison VA, Dale DC i sur. Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2003; 44: 2069-76.
17. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB i sur. 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; 18: 3038-51.
18. Klastersky J, Paesmans M, Georgala A i sur. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4129-34.
19. Rolston KV, Yadegarynia D, Kontoyiannis DP, Raad II, Ho DH. The spectrum of Gram-positive bloodstream infections in patients with hematologic malignancies, and the in vitro activity of various quinolones against Gram-positive bacteria isolated from cancer patients. *Int J Infect Dis* 2006; 10: 223-30.
20. Spelman D, Buttery J, Daley A i sur. Australasian Society for Infectious Diseases. Guidelines for the prevention of sepsis in asplenic and hyposplenic patients. *Intern Med J* 2008; 38: 349-56.
21. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ i sur. Antimicrobial prophylaxis and Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline *J Clin Oncol* 2013; 31: 794-810.

22. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992; 10: 316-22.
23. Scott S. Identification of cancer patients at high risk of febrile neutropenia. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59 (15 Suppl 4): S16-9.
24. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010; 21 (Supl 5): 252-6.
25. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (Suppl 4): 240-5.
26. Bez navedenih autora. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. *J Infect Dis* 1991; 163: 951-8.
27. Slavin MA, Heath CH, Thursky KA i sur. Antifungal prophylaxis in adult stem cell transplantation and haematological malignancy. *Intern Med J* 2008; 38: 468-76.
28. Yahav D, Gafter-Gvili A, Muchtar E i sur. Antiviral prophylaxis in haematological patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009; 45: 3131-48.
29. Sandherr M, Einsele H, Hebart H i sur. Infectious Diseases Working Party, German Society for Hematology and Oncology. Antiviral prophylaxis in patients with haematological malignancies and solid tumours: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Oncol* 2006; 17: 1051-9.
30. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA i sur. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011; 47: 8-32.
31. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myeloid growth factors. Version 2.2014. <http://www.nccn.org> (pristupljeno 04.02.2015).
32. Dekker A, Bulley S, Beyene J, Dupuis LL, Doyle JJ, Sung L. Meta-analysis of randomized controlled trials of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after autologous and allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5207-15.

SUMMARY

TREATMENT OF SEPSIS IN NEUTROPENIC PATIENTS

V. ZATEZALO and NJ. GREDELJ ŠIMEC

¹*Merkur University Hospital, Clinical Department of Internal Medicine,
Department of Hematology, Zagreb, Croatia*

Febrile neutropenia is a common and potentially fatal complication of intense cytotoxic therapy, which makes it the main cause of non-relapse mortality in patients with hematologic malignancies. Some of the patients are at risk of specific infections due to underlying disease of previous treatment regimens. Considering that most febrile neutropenic patients can be diagnosed with sepsis, diagnosis and treatment should be treated as septic. It is important to recognize patients at high risk since the incidence of sepsis in neutropenic patients can be significantly reduced using antimicrobial prophylaxis and granulocyte growth factors. Once sepsis occurs, prompt treatment according to guidelines, individualized based on the specific problems of each patient, and microbiological situation can significantly reduce mortality and morbidity.

Key words: febrile neutropenia, sepsis