

Neutropéniás gyermekek leggyakoribb fertőzései és a kezelés lehetőségei

Müller Judit, Kovács Gábor, Schmidt Marianne, Fekete György

Semmelweis Egyetem, II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

A daganatos megbetegedések intenzív kemoterápiája következményeként gyakran igen súlyos neutropénia alakul ki. A neutropéniás beteg esetében a láz az infekció egyedüli jele lehet, ezért a láz megjelenése bizonyos diagnosztikus és terápiás beavatkozások azonnali elvégzését teszi szükségessé, melynek során antibiotikumkezelést kell indítani. A szerzők felmérték 1997. január 1. és 1998. december 31. között malignus betegség miatt kezelt gyermekek hemokultúráiból kitenyésztett kórokozók megoszlását, gyakorisági sorrendjét, illetve elemezték a mikrobiológiai eredményeket a klinikai kép és a laboratóriumi paraméterek függvényében. Az irodalmi adatoknak megfelelően domináló túlsúllyal Gram-pozitív kórokozó tenyésztett ki és ezen csoporton belül a coagulase-negatív *Staphylococcus*ok voltak a leggyakoribbak és döntő többségük egyedül a glikopeptid antibiotikumokra volt érzékeny. Ennek a fertőzésnek a gyakorisága összefüggésbe hozható a centrális vénás kanülök elterjedésével. Elemzik az empirikusan és a klinikailag, illetve mikrobiológiailag igazolt fertőzések esetén alkalmazandó antimikrobás kezelést, majd megemlíti az egyéb kiegészítő, illetve profilaktikus terápiás lehetőségeket. *Magyar Onkológia* 44:289–295, 2000

Neutropenia, resulting from intensive chemotherapy is a common problem. The appearance of fever in neutropenic patients should always raise the suspicion of infection and should be followed by an intensive diagnostic evaluation and start of antibacterial treatment. The authors analyzed the association between isolated bacteria from blood cultures and the clinical background of all febrile episodes that occurred in neutropenic children in a two-year long period. Comparable to the international trends, our results suggest an increased prevalence of the Gram-positive organisms causing bacteraemia. The clear majority of the isolated bacteria was coagulase-negative *Staphylococcus* (cnS), which is a multiresistant strain, and sensitive only to the glycopeptide antibiotics. This latter fact can be a consequence of the frequent use of central venous catheters. The empirical therapy, the therapy used in microbiologically and clinically proved infections, and the supplementary and prophylactic methods of treatment are presented. Müller J, Kovács G, Schmidt M, Fekete Gy. *Frequent infections of neutropenic pediatric patients and therapeutic modalities. Hungarian Oncology* 44:289–295, 2000



„Az akut leukaemiának biztosan ható gyógyszere nincs. Egyes gyógyszerek és kezelési módok az esetek egy részében tünetileg kedvező hatásúak, esetleg megnyújthatják a betegség időtartamát valamivel, remissziót idézhetnek elő, a halálos

kimenetelt azonban nem változtatják meg.” (12). A Petényi Géza professzor 1955-ben megjelent *Gyermekgyógyászat* című könyvéből vett idézet szerencsére már a múlté. Az utóbbi évtizedekben jelentősen növekedett a gyermekkori malignus megbetegedések túlélése a kombinált intenzív kemoterápiának és a javuló szupportív kezelésnek köszönhetően.

A citosztatikus kezelés hatására kialakuló csontvelő-depresszió igen gyakran szupportációt igénylő anémiát, trombocitopéniát és gravis neutropéniát okoz. Közel 35 éve ismertek a ke-

Közlésre érkezett: 2000. szeptember 3.
Elfogadva: 2000. november 10.

Levelezési cím: Dr. Müller Judit,
Semmelweis Egyetem II. Gyermekgyógyászati Klinika,
1094. Budapest, Tűzoltó u. 7-9.
Tel: 215-1380, E-mail: muller@gyer2.sote.hu

moterápiát követően kialakuló neutropénia és a súlyos fertőzések összefüggései (2), és azóta már nagy betegcsoportokon végzett megfigyelések alapján különböző konszenzus ajánlások születtek a lázas, neutropéniás betegek ellátására. Mivel a neutropéniás szakaszokban gyakran lép fel súlyos szeptikus állapot, az életveszélyes szövődmények megelőzésére az időben megkezdett, megfelelő antibiotikum-kezelés életmentő lehet. A neutropénia mértéke és időtartama jelentősen befolyásolja a kialakuló fertőzés súlyosságát, valamint a legvalószínűbb kórokozók előfordulását.

Az intenzív kemoterápia következményeként gyakran igen súlyos neutropénia alakul ki. A *láz*, *nem neutropéniás* beteg ellátásától lényegesen különbözik a *láz* *neutropéniás* beteg kezelése. Mivel ez utóbbi esetben a *láz* egyedüli jele lehet az infekciónak, és bármilyen késés fatális kimenetelt okozhat, a *láz* megjelenése sürgős beavatkozásokat tehet szükségessé. Az elmúlt években a neutropéniás szakaszokban fellépő infekciók kórokozóinak megoszlása, gyakorisági sorrendje világszerte megváltozott. Jelen vizsgálatunk célja az volt, hogy a *láz* *neutropéniás* gyermekek hemokultúráinak eredményeit a beteg klinikai állapotával és a laboratóriumi paraméterekkel egybevetve értékeljük. Megemlítjük az általunk használt empirikus antibiotikum-kezelési kombinációkat, melyeket a nemzetközi terápiás ajánlások alapján állítottunk össze, végül felsoroljuk a kiegészítő terápiás lehetőségeket.

Vizsgálati anyag és módszerek

A jelen vizsgálatban a Semmelweis Egyetem II. sz. Gyermekgyógyászati Klinikájának hematológiai osztályára 1997. január 1. és 1998. december 31. között felvett, malignus betegség miatt kezelt betegek hemokultúráinak eredményeit értékeltük. A mintavételek Bactec 9050 hemokultúra palackba történtek *láz* és *neutropénia* mellett, az antibiotikum-kezelés megkezdése előtt perifériás véna megszurásával, illetve centrális vénás kanüllel rendelkező betegek esetén a kanülből történt mintavétellel is. A hemokultúrához 2 ml vért vettünk steril körülmények között. Kanüllel rendelkező beteg esetében legtöbbször csak a kanülből, ha a betegnek nincsen centrális kanülje, akkor az első két *láz* jelentkezésekor perifériás véna megszurásával nyertünk hemokultúrát. A tenyésztést Becton Dickinson automatával, a rezisztenciavizsgálatot korong módszerrel és E-teszt alkalmazásával végeztük.

Eredmények

A vizsgált kétéves periódusban összesen 80 esetben tudtuk mikrobiológiailag igazolni a fertőzést és ez összesen 43 beteget érintett. A vizsgált 43 betegből 24-en szenvedtek leukémiában, 7-en lymphomában és 12-en egyéb malignus megbetegedésben (osteosarcoma, Ewing-sarcoma, neuroblastoma és histiocytosis). Nem szerinti megoszlás szerint 28 fiú volt és 15 leány, az átlagéletkor

8,5 év (a legfiatalabb betegünk 1,5 éves volt felvételekor, a legidősebb 18 éves).

A vizsgált kétéves időszak 336 *láz* periódusában összesen 673 hemokultúra-tenyésztés történt (1. táblázat). Ebből a 336 *láz* periódusból 256-ban (76%) a hemokultúrákból nem tenyésztett ki baktérium, azonban 80 esetben – ami az összes eset 24%-a – pozitív volt a tenyésztési eredmény. Több alkalommal a *láz* periódus alatt egynél több kórokozót sikerült izolálni, kevert fertőzéssel álltunk szemben, illetve egy periódusban többszörös fertőzés lépett fel. Így összesen 87 kórokozót, valamint az ehhez tartozó klinikai képet vizsgáltuk.

A hemokultúrákból kitenyésztett kórokozók előfordulási számát, valamint a százalékos megoszlást a 2. táblázat mutatja. A kitenyésztett kórokozók 77%-a tartozik a Gram-pozitív csoportba, 20,7%-a a Gram-negatív baktériumok közé. Két esetben sikerült Candidát kimutatni. Az 1. ábra a leggyakrabban előforduló kórokozó, vagyis a coagulase-negatív *Staphylococcus* (cnS) *in vitro* antibiotikum-érzékenységét mutatja be. Jól látható, hogy a cnS-ek döntő többsége csupán a glikopeptidekre érzékeny.

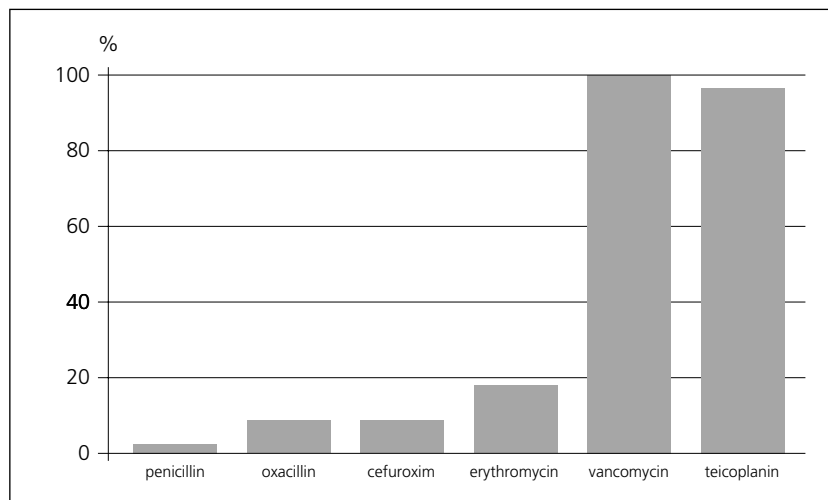
Mivel a korongmódszer alkalmazásával a rezisztencia nem minden esetben ítéhető meg tökéletesen, a cnS-re vonatkozó teicoplanin-érzékenységet E-tesztel is vizsgáltuk. Az izolátumok közül 2 bizonyult rezisztensnek és 3 mérsékelten érzékenynek. A többi vizsgált izolátum MIC értéke 8 µg/ml alatt volt (1-6 µg/ml).

A klinikai képet, laboratóriumi paramétereket, valamint a mikrobiológiai eredményeket figyelembe véve az empirikusan elkezdett antibiotikum-terápiát szükség esetén módosítottuk. A fent említett 80 *láz* periódusból 28 esetben (35%) nem volt szükség változtatásra, 52 esetben azonban a megkezdett terápia módosítására kény-

1. táblázat.
A hemokultúra-pozitivitás aránya betegeink *láz* periódusaiban

Negatív eredmény	256 <i>láz</i> periódus (76%) 64 beteg
Pozitív eredmény	80 <i>láz</i> periódus (24%) 87 kórokozó 43 beteg
Összesen:	336 <i>láz</i> periódus 107 beteg

1. ábra. Coagulase-negatív *Staphylococcus*ok *in vitro* antibiotikum-érzékenysége



szertünk (65%). Változtatás 70%-ban (36/52) a mikrobiológiai lelet/in vitro tenyésztési eredmény és 30%-ban (16/52) a klinikai kép alapján történt. Kiemelendő, hogy 35 esetben a terápia módosítása vancomycinnel történt.

A nyolcvan lázas epizódból 55 esetben volt a betegnek centrális kanülje és ezek közül 40-ben (72%) coagulase-negatív Staphylococcus (cnS) tenyésztett ki a hemokultúrából. Hat esetben (11%) a centrális kanült el kellett távolítani.

A mikrobiológiai eredményeket a klinikai kép, valamint a laboratóriumi paraméterek függvényében értékelve a 87 esetből 61 alkalommal valóban kórokozónak tekintettük a kitenyésztett baktériumot, míg 26 esetben kontaminációnak tartottuk.

A 80 lázas periódusban 13 esetben (16,25%) találtunk laboratóriumi (Aspergillus antigén-po-

zitivitás, igen magas CRP-érték) vagy klinikai jelet (gócós tüdőinfiltráció) invazív gombás fertőzésre és 2 alkalommal elvesztítettük betegünket gombaszepsziszben. Az első esetben a klinikai kép, mellkasröntgen, magas CRP mellett, Candida AG-pozitivitás alapján véleményeztünk gombaszepszist. A másodikban hemokultúrából mikroszkópos vizsgálat során sarjadzó gombát találtunk, a tenyésztés Candida albicans-t igazolt.

Megbeszélés

Jellegzetes tünetek, szervi manifesztációk

A fertőzés diagnosztizálása és igazolása neutropeniás betegek esetén azért nehéz, mivel a normális csontvelőműködés hiányában azok a citokinek, melyek a láz és gyulladásos reakciók kialakulásáért felelősek, nem képesek hatékony fagocita-választ kiváltani, így a lázhoz gyakran nem társulnak a fertőzés egyéb jelei (13).

Az első vizsgálat különösen fontos. Részletes anamnézis-felvétel szükséges, melyben pontosan szerepelnie kell a láz fellépte és az utolsó kemo-terápiás blokk első napja között eltelt időnek. Véleményünk szerint azokat az eseteket leszámítva, amikor a láz egyértelműen a vérkészítmény adásával áll összefüggésben, minden neutropeniás periódusban fellépő lázat infekciós eredetűnek kell tekinteni, és annak megfelelően eljárni, mivel az antibiotikum-kezelés megkészt elkezdeése életveszélyes következményekkel járhat.

A lázas neutropeniás periódusok közel 30%-ában fizikális jelek és tünetek már utalnak a diagnózisra. A 3. táblázat a leggyakrabban előforduló klinikai tüneteket és a hozzájuk tartozó feltételezett kórokozókat mutatja be (9).

Az infekciós szövődmények kórokozói

Az elmúlt években a neutropeniás szakaszokban fellépő infekciók kórokozóinak megoszlása, gyakorisági sorrendje világszerte megváltozott. Egyre többször alakulnak ki súlyos szervi elváltozásokkal járó Gram-pozitív illetve gombás fertőzések. Az életveszélyes szövődmények háttérben növekvő arányban szerepelnek az alfa-hemolizáló streptococcusok által előidézett septicus állapotok. A tartósan behelyezett centrális vénás kanülök a coagulase-negatív staphylococcus-fertőzések kialakulásának veszélyét fokozzák (7, 11).

Immunkompromittált betegek esetén a láz sokszor az egyedüli jel, mely a fertőzésre utal. Az általunk vizsgált lázas epizódok 76%-ában a kórokozó azonosítására irányuló erőfeszítések sikertelenek maradtak. Ismeretlen eredetű lázról (FUO = „fever of unknown origin”) akkor beszélünk, ha sem mikrobiológiai, sem radiológiai módszerekkel, sem a fizikális vizsgálat során nem sikerül semmiféle infekciós gócot kimutatni.

A lázas állapotok 24%-ában eredményes volt a kórokozó kimutatása. A láz kezdete után azonnal elvégzett mikrobiológiai vizsgálatokkal az esetek 77%-ában Gram-pozitív cocccusok jelenlétét igazoltuk, míg 20,7%-ában Gram-negatív

2. táblázat.
Hemokultúrából kimutatott kórokozók száma és százalékos megoszlása

Kórokozók	Előfordulási szám	Össz	%
Gram-pozitív kórokozók			
Coagulase-negatív Staphyloc.	54	67	77,0
Staphylococcus aureus	5		
α-hemolizáló streptococcus	4		
Corynebacterium spp.*	2		
Enterococcus spp.	2		
Gram-negatív kórokozók			
E. coli	6	18	20,7
KES csoport**	5		
Ps. aeruginosa	4		
Flavobacterium spp.	2		
Salmonella spp.	1		
Gombák			
Candida spp.	2	2	2,3
Összesen	87	87	100,0

*spp.=species
**KES csoport: Klebsiella, Enterobacter, Serratia

3. táblázat. Jellegzetes klinikai tünetek esetén valószínű kórokozók (9)

Klinikai tünetek	Valószínű kórokozó
Erythema/fájdalom a vénás szúrás helyén	coagulase-negatív Staphylococcus
Nyálkahártya-fekélyek	HSV, Candida spp, α-hemolizáló streptococcus
Számos pontszerű bőrelváltozás, erythema	Gram-poz. cocccusok, Corynebacteriumok, Candida spp.
Nekrotizáló bőrelváltozások	Pseudomonas aeruginosa, Aspergillus spp.
Hasmenés, meteorizmus	Clostridium difficile
Enterocolitis, perianalis hámsérülés	Anaerob kórokozók
Retinainfiltrátum	Candida spp.
Tüdőinfiltrátum ± sinusitis	Aspergillus spp., mucoraceae
Interstitialis tüdőinfiltrátum	Pneumocystis carinii, Streptococcus viridans
Interstitialis tüdőinfiltrátum + retinavérzés	CMV

aerob baktériumok voltak kimutathatók. E korai időszakban ritkán lehet gombát igazolni, ez főleg a nyálkahártyák Candida-fertőzéseiben sikeres. Változik a helyzet a lázas állapotot követő 5. nap után a pozitív mikrobiológiai minták megoszlását illetően: ekkor a gombák részesedése az általunk feldolgozott anyagban 16,25%. Míg kifejezetten csökken a Gram-negatív és a Gram-pozitív baktériumok aránya a sikeres tenyésztésekben, a centrális vénás kanüllel összefüggő infekciók háttérben főként coagulase-negatív staphylococcusok jelenléte igazolható (1, 4, 5).

A beteg általános állapotát, a laboratóriumi paramétereket és a klinikai képet, tüneteket figyelembe véve a coagulase-negatív Staphylococcus az esetek 55%-ában bizonyult valódi kórokozónak, a további 45%-ban azonban kontamináció volt. A hemokultúrák bőrfiórával történő kontaminációja gyakran visszatérő probléma szinte minden kórházi osztályon, azonban az immundeficiens állapotban lévő betegek esetén az alacsony virulenciájú mikroorganizmusok is fertőzéseket okozhatnak. A centrális vénás kanülből vett hemokultúrákból kitenyészett cNS-t csak akkor tekintjük valódi kórokozónak, hogyha az egyidőben a perifériás vénából vett hemokultúrából is izolálható.

A neutropéniás betegek empirikus antimikrobás kezelése

A nem megfelelő vagy későn elkezdett kezelés igen magas halálozással jár. Ezért azonnali széles spektrumú antimikrobás kezelés szükséges. Ennek javallatai a következők:

- granulocytaszám $< 500/\text{mm}^3$, vagy $< 1000/\text{mm}^3$, de várhatóan $500/\text{mm}^3$ alá fog esni
- $\geq 38,5^\circ\text{C}$ láz, vagy 12 órán belül legalább két ízben mért $\geq 38,0^\circ\text{C}$ láz, vagy $\geq 38,0^\circ\text{C}$ láz legalább egy órán keresztül
- kizárható a láz egyéb, nem infekciós eredete (pl. malignus alapbetegség, vérképzésműködés, citokin vagy gyógyszer okozta láz).

A 4. táblázat bemutatja azon antibiotikum algoritmusokat, melyeket neutropéniás gyermekek ismeretlen eredetű lázas állapota esetén alkalmazunk.

Az elsőként választandó terápia olyan béta-laktám és aminoglikozid antibiotikumot tartalmaz, amely biztosan hatékony a Gram-negatív kórokozókra, elsősorban az enterobacteriaceae-csoport tagjaira és a Pseudomonas aeruginosára, a streptococcusokra és a methicillinérzékeny Staphylococcus aureusra (3). Az általunk vizsgált betegek 35 százalékában e kombinált antibiotikum-kezeléssel tökéletes hatás érhető el anélkül, hogy a kombinációt változtatni kellene. Meggyőző klinikai vizsgálatok nem találtak lényeges különbséget a harmadik generációs cephalosporinok, acylamino-penicillinek vagy a carbapenemek (a kombináció béta-laktám eleme) között, ugyanígy a különböző aminoglikozidok hatékonysága sem mutatott alapvető eltérést (8).

Az elsőként választott antibiotikum-kombináció hatástalanságát jelzi, ha a láz a kezelés ellené-

re három napnál hosszabb ideig változatlanul megmarad. Ilyenkor, elsősorban centrális vénás kanüllel ellátott betegeink széles spektrumú antibiotikum-kombinációját vancomycin vagy teicoplanin adásával egészítjük ki.

Klinikailag igazolt infekciók

Az empirikusan elkezdett terápiát ki kell egészíteni, vagy módosítani kell a láz perzisztálása esetén, és/vagy a beteg általános állapotától függően. Az 5. táblázat azon terápiás módosításokat, gyógyszer-kombinációkat foglalja össze, melyeket a beteg gondos fizikális vizsgálata, a rendelkezésre álló vizsgálóeljárások alapján alkalmazni szoktunk (9, 14).

Kezelési stratégia az infekció kórokozójának ismeretében

Minden neutropéniás beteg esetében kötelező az ismételt hemokultúra- és egyéb mintákból történő bakteriológiai és gombavizsgálatok elvégzése,

4. táblázat.

Neutropéniás betegek terápiaja ismeretlen eredetű láz esetén

1–3. nap	
Kezdő terápia	<i>Antipseudomonas β-laktám antibiotikum</i>
	Ceftazidim 50-100 mg/ttkg/die 3-4 adagban iv.
	Cefoperazon 50-200 mg/ttkg/die 2-3 adagban iv.
	Cefepime 50-100 mg/ttkg/die 2-3 adagban iv.
	± <i>Aminoglikozid antibiotikum</i>
	Amikacin 15 mg/ttkg/die 1-(2) adagban iv.
	Netilmycin 5-7 mg/ttkg/die 1-(2) adagban iv.
3. napon láztalan	
Stabil klinikai állapot	Megkezdett terápiát folytatni
Ismert etiológia	Céltzott kezelést alkalmazni
3–5. napon továbbra is lázas	
Progrediáló tünetek	<i>Váltás carbapenem antibiotikumra</i>
	Meropenem 30-60 mg/ttkg/die 3 adagban iv.
	Imipenem 50-60 mg/ttkg/die 4 adagban iv.
Ismert etiológia	Céltzott kezelést kell alkalmazni
5–7. napon továbbra is lázas	
Továbbra is neutropéniás	<i>Kiegészítés gombaellenes kezeléssel</i>
	Amphotericin-B 0,25 mg/ttkg/die adagról 1-(1½) mg/ttkg/die dóziséig emelni 1 adagban, 20%-os intralipidben iv. 4-6 óra alatt
Centrális kanüllel rendelkező beteg	<i>Glikopeptid antibiotikummal kiegészíteni a polirezisztens Gram-pozitívokkal szemben</i>
	Vancomycin (20)-40 mg/ttkg/die 4 adagban iv.
	Teicoplanin 1. nap 20 mg/ttkg/die 2 adagban iv. 2. naptól 10 mg/ttkg/die 1 adagban iv.

5. táblázat.
Terápiás algoritmusok
klinikailag igazolt
fertőzések esetén

a kórokozó pontos kimutatása fontos segítség a célzott gyógyszer-kombináció megválasztásához. A klinikai mikrobiológus számára az egyik legnagyobb kihívás az immunkompromittált betegek bakteriemiáinak diagnosztizálása. A vérből izolált kórokozók patogenitásának megítélése minden esetben a klinikussal együtt kell történnjen. A mikrobiológiai leletet kézhez kapva nem szabad a megkezdett antibiotikum-terápián azonnal változtatni, hanem minden esetben, a beteg állapotát, a klinikai képet, a laboratóriumi paraméterek és a radiológiai képalkotó vizsgálatok eredményeit figyelembe véve szabad csakis módosítani. Az általunk vizsgált 80 lázas periódusból 52 alkalommal változtattunk a kezelésen és 70%-ban

(36/52) a mikrobiológiai lelet alapján. Az in vitro tenyésztési eredményeket az előbb felsoroltak függvényében elemeztük 26 esetben (32,5%) az izolált ágens nem bizonyult valódi kórokozónak, kontaminációnak tekintettük, ezen 26 esetből 24-szer *cnS* tenyésztett ki. A Gram-pozitív coccusok, különösen a *cnS* a nozokomiális fertőzések egyik leggyakoribb kórokozói. Emberben a *Staphylococcus epidermidis* (*cnS*) a bőr és a nyálkahártyák flórájához tartozik és a *Staphylococcus aureus*sal ellentétben ép immunrendszerű egyénben jóval ritkábban okoz bőrgennyedést. Immunkompromittált betegekben bakteriemiát, endocarditist okozhat (5).

Gombás fertőzések

Az invazív mycosis gyakori az elhúzódó neutropeniás esetekben, hosszan tartó antibiotikum-adagolás után, és igen magas mortalitással jár, különösen akut leukémiás betegek esetén. Legtöbb esetben a fertőzés késői felismerése és az antimikotikus kezelés késői megkezdése vezet halálhoz. Igen nehéz a gombák izolálása hemokultúrákból, vagy biopsziával nyert mintákból, a szerológiai vizsgálatoknak kicsiny az érzékenysége és specificitása. E nehézségek miatt a legtöbb intézetben, így klinikánkon is olyan betegek esetén, akiknek a neutropeniája elhúzódó és a láza napokig perzisztál, amphotericin B-t állítunk be (figyelni kell arra, hogy a beteg kap-e egyéb nefrotoxikus szert).

Invazív gombás fertőzés kialakulását elősegítheti a szteroidterápia, a súlyos mucositis, a tartós és jelentős neutropénia, valamint a széles spektrumú antibiotikumok hosszú ideig történő adagolása.

Az antifungális szerek közül leggyakrabban használjuk a fluconazolt, ketokonazolt, itrakonazolt és az amphotericint. Ez utóbbinak új formája a liposzóma, mely egyes vizsgálatok szerint kevésbé nefrotoxikus, mint a hagyományos amphotericin B (10, 16). Annak ellenére, hogy már hazánkban is elérhető, igen magas ára miatt használatát korlátozott.

Profilaxis

Az antiinfektív profilaxis célja az infekciós szövdmények csökkentése, és ezáltal a súlyos szep-tikus állapotok előfordulási gyakoriságának mérséklése.

Fellazult szájnyálkahártya esetén a klórhexidin-oldattal (Corsodyl) történő öblögetéssel, valamint soor oris észlelésekor a lokális antimikotikus kezeléssel (3-as ecsetelő (borax-glycerin + nystatin + Kliostom v. Ampho-moronal) igyekszünk csökkenteni az oro-pharyngealis kiindulású infekciók veszélyét.

Felnőttek esetében egyesek rutinszerűen alkalmaznak per os fluorokinolokat a Gram-negatív bakteriális infekciók megelőzésére (15). Az eredmények jók, de több a rezisztens kórokozó, így mi sem használjuk. Hosszútávú alkalmazhatóságuk a gyermekgyógyászatban még nem bizonyított.

Erythema a vénás szűrés helyén, centrális kanüllel rendelkező beteg	<i>Glikopeptiddel kiegészíteni a polirezisztens Gram-pozitívokkal szemben</i> Vancomycin (20)-40 mg/ttkg/die 4 adagban iv. Teicoplanin 1. nap 20 mg/ttkg/die 2 adagban iv. 2. naptól 10 mg/ttkg/die 1 adagban iv.
Tüdőinfiltrátum megjelenése, magas CRP	<i>Kiegészítés anti-pneumocystis ± atipikus kórokozó elleni kezeléssel</i> TMP/SMX * ± 6-20/30-100 mg/ttkg/die Erythromycin 2 adagban iv. 50-80 mg/ttkg/die 4 adagban iv.
ÉS/VAGY	<i>Kiegészítés gombaellenes kezeléssel</i> Amphotericin-B 0,25 mg/ttkg/die adagról 1-(1½) mg/ttkg/die dózissig emelni 1 adagban, 20%-os intralipidben iv.
Enterocolitis, nekrotizáló mucositis/gingivitis	<i>Kiegészítés anti-anaerob kezeléssel</i> Metronidazol 20-25 mg/ttkg/die 3 adagban iv.
Jellegzetes pontszerű bőrelváltozások	<i>Glikopeptiddel kiegészíteni a polirezisztens Gram-pozitívokkal szemben</i> Vancomycin (20)-40 mg/ttkg/die 4 adagban iv. Teicoplanin 1. nap 20 mg/ttkg/die 2 adagban iv. 2. naptól 10 mg/ttkg/die 1 adagban iv.
Abdominális vagy perianális tünetek	<i>Kiegészítés anti-anaerob kezeléssel</i> Metronidazol 20-25 mg/ttkg/die 3 adagban iv. Clindamycin 20-40 mg/ttkg/die 4 adagban iv.
Retrosternális égő fájdalom	<i>Kiegészítés gombaellenes kezeléssel ± antivirális kezeléssel</i> Fluconazol 6-12 mg/ttkg/die 1 adagban iv. Amphotericin-B 0,25 mg/ttkg/die adagról 1-(1½) mg/ttkg/die dózissig emelni 1 adagban, 20%-os intralipidben iv. ± acyclovir 30 mg/ttkg/die 3 adagban
Nyálkahártya-fekélyek és vezikulák	<i>Kiegészítés antivirális kezeléssel</i> Acyclovir 30 mg/ttkg/die 3 adagban

* TMP/SMX: trimetoprim/sulfametoxazol

A *Pneumocystis carinii* – főként pneumóniát okozva – korábban igen gyakran fordult elő főleg csökkent CD4⁺ sejtszám esetén. A trimetoprim-sulfametoxazol kombináció hatásos kezelés, ezért az akut limfoid leukémiás gyermekek Sumetrolim profilaxisban részesülnek (heti háromszori adagolás, a terápiás dózis felével) az intenzív kemoterápiás fázisban, valamint a per os fenntartó kezelés alatt folyamatosan.

A gastrointestinalis gombás fertőzéseket leggyakrabban valamilyen *Candida* faj okozza – mely általában fluconazol-érzékeny – ezért a neutropéniás gyermekek per os fluconazolt és/vagy fel nem szívódó amphotericin B-t kapnak profilaxisként.

Antivirális szereket rutinszerűen nem alkalmazunk a rezisztens herpesvírusok előterbe kerülésének veszélye miatt, azonban transzplantáció után használatuk rutinszerű.

Irodalom

1. Aquino VM, Pappo A, Buchanan GR, et al. The changing epidemiology of bacteremia in neutropenic children with cancer. *Ped Inf Dis J* 14:140-143, 1995
2. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relations between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 64:328-340, 1996
3. Gaya H. Empirical therapy of infections in neutropenic patients. *Br J Haematol* 101:5-9, 1998
4. Herwaldt LA, Hollis RJ, Boyken LD, et al. Molecular epidemiology of coagulase-negative staphylococci isolated from immunocompromised patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 13:86-92, 1992
5. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 25:551-573, 1997
6. Klastersky J. Empirical therapy for bacterial infections in neutropenic patients. *Supp Care Cancer* 2:347-354, 1994
7. Lefor AT, Eastridge BJ. Complications of vascular access devices in oncology patients. *Top Supp Care* 17:11-13, 1995
8. Link H, Blumenstengel K, Böhme A, et al. Antimikrobielle Therapie von unerklärtem Fieber bei Neutropenie. *Dtsch Med Wochenschr* 124:3-8, 1999
9. Maschmeyer G, Hiddemann W, Link H, et al. Management of infections during intensive treatment of hematologic malignancies. *Ann Hematol* 75:9-16, 1997
10. Ng TTC, Denning DW. Liposomal amphotericin B (AmBisone) therapy in invasive fungal infections. *Arch Intern Med* 155:1093-1098, 1995
11. Nouwen JL, van Belkum A, de Marie S, et al. Clonal expansion of *Staphylococcus epidermidis* strains causing Hickman catheter-related infections in a hemato-oncologic department. *J Clin Microbiol* 36:2696-2702, 1998
12. Petényi G. Gyermekgyógyászat. Egyetemi tankönyv. Művelt Nép, Budapest, 183-187, 1955
13. Pizzo PA. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 341:893-900, 1999
14. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 328:1323-1332, 1993
15. Rókusz L. Lázas, neutropéniás betegek infekciói malignus haematológiai megbetegedésekben. *Infekt Klin Mikrobiol* 6:36-40, 1999
16. Walsh TJ, Finberg RW, Anrdt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 340:764-771, 1999