

# A neutropeniás onkológiai beteg infekcióinak kezelése és megelőzése

Sinkó János

Fővárosi Önkormányzat Egyesített Szent István és Szent László Kórház – Rendelőintézet, Budapest

*A daganatos megbetegedések kórjóslatát jelentősen befolyásolja a fertőzések okozta morbiditás és mortalitás. Ennek következtében az érintett betegek korszerű ellátásában - a szupportív terápia egyéb lehetőségei mellett - teret kell, hogy kapjon az infektológiai diagnosztika és terápia is. A daganatellenes kezelés kapcsán fellépő lázas neutropenia kimenetele kedvezőbb, ha a veszélyeztetett beteg korábban megfelelő tájékoztatást kapott a várható szövődményekről, illetve ha az ellátását végző centrum a szükséges vizsgálatokra, és az elsőként alkalmazandó, empirikus antibiotikum-terápiára vonatkozóan írásos protokollal rendelkezik. A szerző összefoglalja az onkológiai terápia során fellépő neutropeniás infekciók általános jellemzőit, kiemelve a kockázatelemzés legfontosabb szempontjait. Bemutatja az antiinfektív kezelés lehetőségeit és korlátait, illetve a neutropeniás fertőzések megelőzésére kínálkozó lehetőségeket. Hangsúlyozza az intézményi infekciókontroll-rendszer működtetésének fontosságát és a multidiszciplináris betegellátás szükségességét. Magyar Onkológia 55:155-163, 2011*

**Kulcsszavak:** lázas neutropenia, szolid tumor, empirikus antibiotikum-terápia, granulocytakolóniastimuláló faktor, infekciókontroll

*Prognosis of malignant diseases is significantly influenced by infectious morbidity and mortality. Thus, up to date management of cancer patients, in addition to other supportive care modalities, should also incorporate diagnostic methods and therapy of infections. In order to improve outcome, patients developing febrile neutropenia following antitumour treatment should be adequately informed regarding the risk of infections. At the same time, centres responsible for cancer patient care should set up written protocols for basic workup and empirical antibiotic therapy. Here general characteristics of neutropenic infections developing in solid tumour patients are outlined and key points for risk assessment are highlighted. In addition, options and limits of anti-infective therapy as well as prophylaxis of infections are reviewed. Importance of a fully functional institutional infection control system and multidisciplinary patient management is also emphasised.*

Sinkó J. Treatment and prevention of infections in cancer patients with neutropenia. Hungarian Oncology 55:155-163, 2011

**Keywords:** febrile neutropenia, solid tumour, empirical antibiotic therapy, granulocyte colony-stimulating factor, infection control

## BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉS

Szolid tumor miatt kezelésben részesülő betegek körében ma is számottevő arányban fordulnak elő fertőzés okozta megbetegedések és halálesetek. Kialakulásukban különféle hajlamosító tényezők (pl. műtétek, obstrukciós szindrómák, intravaszkuláris eszközök) játszanak szerepet, ezek között ki kell emelni a lázas neutropenia kapcsán fellépő infekciók fontosságát és veszélyességét. Klinikai vizsgálatok szerint, ha a terápia során lázas neutropenia alakul ki, ez 15%-kal növeli a halálozást (11). Kedvezőtlen következmény továbbá, hogy ilyen esetekben a kezelés halasztása, vagy az alkalmazott szerek dózisének redukciója csökkenti a dózisszintenzitást, és veszélyezteti az onkológiai terápia sikerét. Akár malignus vérképzőszervi megbetegedés, akár szolid tumor miatt kerüljön is sor kezelésükre, a neutrophil granulocyták daganatellenes kezelés következtében jelentősen csökkenő száma hasonló szövődményekkel fenyegeti az érintetteket. Az egyes betegcsoportok részletesebb elemzése során azonban felfedezhetők olyan betegség- és terápia-specifikus jellegzetességek, melyek indokoltá teszik az elsősorban az onkológiai gyakorlatban jelentkező neutropeniás szövődmények ellátására vonatkozó alapelvek megfogalmazását.

Hazai vonatkozásban a neutropeniás hematológiai betegek infekciónak kezelésével foglalkozó szakmai ajánlás több átdolgozott kiadást is megért (8, 15, 16). Emellett megjelent egy az onkológiai és onkohematológiai betegek infekcióinak terápiaját összefoglalóan tárgyaló útmutató is (18). A jelen közlemény ezzel szemben kifejezetten a szolid daganatos betegség miatt kezelésben részesülő neutropeniás infekcióknak ellátását érinti. Célja, hogy ráirányítsa az onkológus közösség figyelmét a fertőzések elleni küzdelem fontosságára és aktualitásaira, gyakorlati segítséget nyújtson a klinikai munkában és erősítse az onkológus-infektológus párbeszédet. Megállapításai nagyrészt nemzetközi ajánlásokon és klinikai vizsgálatokból leszűrt evidenciákon alapulnak (6, 13). Ahol ezek nyomán nem volt lehetőség egyértelmű útmutatás kidolgozására, a kétségek bemutatása mellett a szerző igyekszik konszenzusként elfogadható szakértői véleményt megfogalmazni.

Az infekciók ellátására vonatkozó megállapítások általános jellegűek, ezért konkrét klinikai helyzetben történő alkalmazásuk során körültekintően kell eljárni. Nem ismert olyan kezelési séma, gyógyszer vagy gyógyszerkombináció, mely valamennyi neutropeniás beteg esetében – válogatás nélkül – azonos hatékonyságú volna. A betegek komplex ellátásába célszerű a témában járatos infektológust is bevonni. Az alábbiakban felsorolt antimikrobás szerek javallatait, ellenjavallatait, mellékhatásait, interakcióit illetően nem mellőzhető az alkalmazási előíratok és a vonatkozó szakirodalom gondos tanulmányozása.

## EVIDENCIASZINTEK

Az ajánlás megalapozottsága

- A Egyértelmű adatok a módszer alkalmazása mellett vagy ellen.
- B Kisebb súlyú adatok a módszer alkalmazása mellett vagy ellen.
- C A rendelkezésre álló adatok a módszer alkalmazását csak csekély mértékben támasztják alá.

Az evidencia forrása

- I Egy vagy több, randomizált, kontrollált vizsgálat.
- II Egy vagy több, megfelelően tervezett, nem randomizált vizsgálat. Multicentrikus esetsorozat, kohorsz elemzések eredménye, nem kontrollált vizsgálatokból származó kiemelkedő súlyú eredmények.
- III Szakértők, bizottságok véleménye, klinikai tapasztalat.

## LÁZAS NEUTROPENIA

A vérben keringő neutrophil granulocyták abszolút számának (ANC) jelentős csökkenése az infekciók, ezen belül elsősorban baktériumok okozta súlyos szisztémás fertőzések kockázatának növekedését vonja maga után. Klinikai szempontból a neutrophil sejtek hiánya akkor válik jelentőssé, ha számuk 0,5 G/l alá csökken (Grade IV), vagy 1,0–0,5 G/l között van (Grade III), és további csökkenése várható. A háttérben leggyakrabban kemo/radioterápia okozta csontvelőkárosodás, ritkábban daganat okozta csontvelői infiltráció áll. Ha a neutropeniás beteg lázas, infekciót kell feltételezni. Ugyanakkor a láz, mint tünet specificitás és szenzitivitás tekintetében elmarad az optimálisan elvárhatótól. Idős, disszeminált tumorban szenvedő, illetve kortikoszteroiddal kezelt személyek szepszise láz nélkül is kifejlődhet. A hipotermia ritkán fordul elő, rossz prognózisa utal. Másrészt a neutropeniás beteg lázának nem infekciós oka is lehet (vérkészítmény, gyógyszer), kérdéses esetben azonban fertőzést kell feltételezni.

## A LÁZAS NEUTROPENIA KIALAKULÁSÁNAK KOCKÁZATA

A neutropenia, lázas neutropenia, illetve neutropeniás infekció kialakulásának kockázata betegenként eltérő. Epidemiológiai adatok elemzése során több rizikótényezőt sikerült megkülönböztetni, mely növeli a fenti szövődmények kialakulásának veszélyét (1. táblázat). Könnyen belátható, hogy a jelenség háttérben súlyosabb betegség, illetve csökkent csontvelői rezervkapacitás áll. A különféle kemoterápiás protokollok kapcsán fellépő lázas neutropeniák várható incidenciája viszonylag jól becsülhető, illetve az irodalomból

### 1. táblázat. Lázás neutropenia kialakulásának kockázatát befolyásoló legfontosabb tényezők

Daganat típusa
Daganat stádiuma
Csontvelőt infiltráló tumor
Beteg életkora
Társbetegségek száma és súlyossága
Alkalmazott terápia
Előzményben szereplő neutropeniás epizód

megismerhető (1). A rizikófaktorok összeadódnak, így elméletileg lehetőség van azokat pontrendszerbe foglalni. Jóllehet egyes betegcsoportokban ilyen score alkalmazására klinikai tanulmányokat is végeztek, ma nem rendelkezünk olyan számítási módszerrel, mely az általános gyakorlatban felhasználható lenne. Egyéb lehetőség híján a kockázat egyedi mérlegelése javasolható, a felsorolt faktorok szem előtt tartása mellett. Mindenképpen külön figyelmet érdemelnek a 65 év feletti betegek, valamint azok a személyek, akiknek anamnézisében kemoterápia indukálta neutropenia szerepel.

## A NEUTROPENIÁS INFEKCIÓK KLINIKUMA

Az infekciók klasszikus tüneteit nagyrészt a kórokozó jelenlétében kifejlődő immunválasz hozza létre. Neutropeniás betegekben a fertőzések ezért tünetszegények. Nem alakul ki gennyedés, tályog, vagy jellegzetes tüdőinfiltrátum. Ennek ellenére keresni kell az infekció esetleg felbukkanó diszkrét jeleit is. Ezek leggyakoribb lokalizációja a szájüreg és a garat, a testhajlatok, a perianalis régió és gáttájék, továbbá a bőr (különösen a punkciók helyén), és az intravasculáris műanyag eszközök bemenete.

## DIAGNOSZTIKA

Ha a betegnél lázas neutropeniát észlelünk, azt sürgősségi állapotnak kell tekinteni. Ez a diagnosztika szempontjából annyit jelent, hogy bár a legszükségesebb alapvizsgálatok elvégzését nem mellőzhetjük, ezeket úgy kell megszervezni, hogy a terápia időben történő elindítását ne hátráltassák.

**Anamnézis:** Röviden tisztázni kell a daganatos alapbetegség státusát, a neutropeniát kiváltó terápia típusát, időpontját, a jelentősebb társbetegségeket, a megelőző súlyosabb infekciókat, a korábbi antiinfektív kezeléseket, profilaktikusan adagolt növekedési faktorokat, valamint az antibiotikumok alkalmazását befolyásoló tényezőket (allergia).

**Fizikális vizsgálat:** Meg kell ítélni a beteg általános állapotának súlyosságát, fizikális vizsgálata során külön figyel-

met kell fordítani a fentebb felsorolt testtájékokra. Fontos meghatározni a vitális paramétereket, ezeken belül legelőször a vérnyomást, pulzusszámot, légzésszámot, oxigén-szaturációt.

**Laboratóriumi vizsgálatok:** A teljes vérkép, elektrolitok, karbamid nitrogén, kreatinin, transzaminázok, laktátszint rutinszerű vizsgálata ajánlott (A III). Egyes országokban és centrumokban kiterjedten alkalmazzák a C-reaktív protein (CRP) és a prokalcitonin (PCT) meghatározását. Ezek alakulásából lehet ugyan bizonyos következtetéseket levonni az infekciók lefolyására vonatkozóan, jelenleg azonban nem rendelkezünk olyan bizonyítékokkal, melyek alapján a neutropeniás beteg fertőzésellenes ellátását e paraméterek követésével lehetne vezérelni.

**Mikrobiológiai vizsgálatok:** A láz kezdetekor kötelező a hemokultúrák vétele (A III). Minimálisan két külön mintavétel során, két-két palackot kell megtölteni az előírás szerinti vérmennyiséggel. Ez a gyakorlatban annyit jelent, hogy a sterilitás szabályainak figyelembevételével egyszerre az egy hemokultúrák palackba szánt vérmennyiség kétszeresét kell levenni (pl. 20 ml). Ezt azután egyenlő arányban kell egy aerob és egy anaerob palackba elosztani (10–10 ml). Az eljárást – rendszerint 15–20 perc várakozás után – még egyszer meg kell ismételni. A centrális vénás kanüllel rendelkező betegek esetében az egyik mintavétel a kanülből történik. A vérmintákat az antibiotikum-kezelést megelőzően kell levenni. Ha a beteg a láz kezdetekor már antibiotikumot kap, célszerű aktív szén tartalmazó (ún. FAN) palackok használata.

Klinikai gyanú esetén egyéb, az infekció feltételezett helyéről történő mintavétel is indokolt (vizelet, szöveti punkció, likvor, kanülszűrő) (A III). Egyéb okkal nem magyarázható, illetve antibiotikum mellett kialakult hasmenés esetén *Clostridium difficile*-toxin meghatározást kell kérni.

A normálisan nem steril testtájékokról vett tenyésztések, így a köpet, torokváladék, széklet rutinszerű vizsgálata tünetek hiányában nem javasolt. Az innen kimutatható mikrobák klinikai jelentőségének interpretálása ugyanis gyakran megoldhatatlan feladat. Így pl. a légutakat kolonizáló *Pseudomonas aeruginosa* jelenlétéből nem feltétlenül következik, hogy a beteg lázas infekcióját csak ez a baktérium okozhatja. Kivételt képez az epidemiológiai adatgyűjtés, az infekciókontroll célját szolgáló szűrővizsgálat és egyes nagykockázatú betegcsoportokban a candida-kolonizáció meghatározása.

**Képkötők:** Az antibiotikum-terápia megkezdésének nem előfeltétele a rendelkezésre álló képkötőlelet. Mellkasröntgenfelvétel készítése minden lázas, neutropeniás beteg esetében javasolt, a módszer szenzitivitása azonban csekély (A III). Alsólégúti, orrmelléküreg-, illetve hasi lokalizációjú infekció gyanújakor CT, a központi idegrendszer érintettség esetén MR javasolt.

**Eszközös vizsgálatok:** A lázas beteg ellátásának kezdeti szakaszában ritkán kerül sor eszközös vizsgálatokra. Súlyos alsólégúti infekcióban, ha a feltételek adottak, bronchoscopya és bronchoalveolaris lavage (BAL) elvégzése indokolt. Tartós hasmenésben a colonoscopy lelete biztosíthatja a specifikus diagnózist.

**Szövetteni/citológiai mintavétel, biopsia:** Az eszközös vizsgálatokhoz hasonlóan ezeket az eljárásokat is inkább az infekciók ellátásának későbbi szakaszában lehet alkalmazni. A parenchymás szervek infekcióra gyanús elváltozásaiából történő invazív mintavétel a beteg általános állapota, véralvadási viszonyai miatt nem mindig kivitelezhető. Általában veszély nélkül elvégezhető a bőrfolyamatok biopsiája, a nyirokcsomók, illetve a csontvelő aspirációja. E vizsgálatok indikációja rendszerint nem a hagyományos, baktériumok okozta fertőzésekben, sokkal inkább mycosisok, Mycobacterium-fertőzések, vírusinfekciók gyanúja esetén merül fel. Hasonlóképpen szövettani vizsgálat segíthet egyes esetekben a tumor és a fertőzés okozta elváltozások elkülönítésében is.

## TERÁPIA

### Empirikus antibiotikum-terápia

**A terápia időzítése és célja:** Lázas neutropeniás betegek körében megfelelő kezelés híján a korai halálozás jelentős mértéket érhet el, ezért valamennyi érintett személyt haladéktalanul (60–90 percen belül) empirikus antibiotikum-kezelésben kell részesíteni. Ha a láz intézményen kívül jelentkezik, adekvát és időben történő ellátás csak akkor biztosítható, ha a beteg tisztában van a lázas neutropenia jelentőségével, ismeri az alkalmazott kemoterápia mellett várható kockázatokat és tájékozott a láz esetén szükséges teendőkről (kit hívhat fel telefonon, hol kell jelentkeznie vizsgálatra). Javítja az ellátás minőségét, ha a gondozást végző intézmény írásos protokollal rendelkezik a lázas neutropenia ellátására. Különösen fontos a sürgősségi betegfelvételi osztályok, illetve a területen és az intézményben ügyeleti szolgálatot teljesítő orvosok informálása (13). Az empirikus terápia jelen esetben azt jelenti, hogy a mikrobiológiai vizsgálatok eredményét be nem várva azok ellen a kórokozók ellen kell antibiotikum-kezelést kezdeni, melyek a tapasztalatok szerint a morbiditás és mortalitás legnagyobb részéért felelősek (*P. aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *E. coli*, viridans streptococcusok, *S. aureus*). A korán elkezdett terápia célja, hogy megakadályozza súlyos, fatális kimenetelű infekciók kialakulását, illetve megvédje a beteget azok késői szövődményeitől (szervkárosodások).

**Kockázatelemzés:** A kritikus következmények (súlyos sepsis), illetve a halálos kimenetel kockázata szempontjából a lázas neutropeniás betegek csoportokra oszthatók (A II). Magas kockázatúnak számít a beteg, ha a neutropenia tartós

**2. táblázat.** Pontrendszer a felnőtt, lázas neutropeniás betegek kockázati tényezőinek jellemzésére (MASCC pontrendszer)

Jellemzők		Pont
Tünetek súlyossága (csak egy választható)	tünetmentes	5
	enyhe tünetek	5
	súlyos tünetek	3
Nincs hypotensio		5
Anamnesisben nincs chronicus obstructiv tüdőbetegség		4
Alapbetegség: szolid tumor		4
A beteg hidrátsága megfelelő		3
A láz kezdetén a beteg nem fekszik kórházban (ambuláns)		3
Életkor <60 év		2

és mély (>7 napon át  $ANC \leq 0,1$  G/l), ha súlyos kísérőbetegség áll fenn, vagy ha hypotensio, pneumonia, új keletű hasi fájdalom, neurológiai tünet jelentkezik. Hasonló megítélés alá esik a máj- vagy veseelégtelenség fennállását bizonyító tünet vagy laboratóriumi lelet. A kockázat számszerűsítése érdekében pontrendszert dolgoztak ki (MASCC score) (B I) (9). Ha ennek értéke <21, a beteget a nagy kockázati csoportba kell sorolni (2. táblázat).

**Kis kockázatú betegek ellátási lehetőségei:** A kis kockázatú csoport azonosítása lehetővé teszi, hogy meghatározott biztonságossági feltételek megléte esetén a beteg per os antibiotikum-kezelésben részesüljön, illetve egy megfigyelési periódus elteltével további kezelése a járóbeteg-ellátás keretében történjen (A II). Ennek alapfeltételei az alábbiak: a) A kockázat pontos értékelése a kérdésben járatos szakember(ek) által. b) A beteg képes legyen orális gyógyszer bevitelére. A súlyos mucositis, hányás vagy hasmenés kizáró ok. c) A beteg rendelkezzen megfelelő belátóképességgel. Ő és családtagjai/gondozói kapjanak megfelelő felvilágosítást és egyezzenek bele a javasolt ellátási formába. A beteggel egy háztartásban éljen olyan felelős személy, aki állapotromlás esetén intézkedni képes. d) A beteg illetve környezete rendelkezzen telefonnal és gépkocsival. Majdani tartózkodási helyéről az ellátó gyógyintézmény egy órán belül elérhető legyen. e) A gondozást végző intézmény a nap 24 órájában álljon a beteg rendelkezésére részben telefonon tanáccsal, részben pedig ambuláns vizsgálatokkal illetve szükség szerint kórházi felvétellel. f) A láz felléptekor a beteg ne részesüljön fluorokinolon profilaxisban. Ha a feltételek valamelyike nem biztosított, illetve ha a beteg ezzel a lehetőséggel nem kíván élni, az intézményen kívüli kezelést nem szabad erőltetni. Kis kockázatú betegek esetében az antibiotikum-kezelés lehetőségeit a 3. táblázat foglalja össze.

### 3. táblázat. Kis kockázatú lázas neutropeniás betegek ellátásának lehetőségei

Feltételek	Ellátás	Megjegyzés
Per os gyógyszer bevitelére képes, biztonságossági feltételek mindenben adottak*	Per os ciprofloxacín + amoxicillin / klavulánsav (A I)** 4–24 óra megfigyelés Újraértékelés • Ha stabil: hazabocsátható További szoros kontroll	Intézményen kívül klinikai progresszió, 48 órán túl fennmaradó láz, vagy ha valamely feltétel a továbbiakban nem adott: kórházi felvétel (A III)!
Per os gyógyszer bevitelére képes, biztonságossági feltételek nem adottak	Kórházi felvétel Per os ciprofloxacín + amoxicillin / klavulánsav	Ha a feltételek megteremthetők: hazabocsátás
Per os gyógyszer bevitelére nem képes	Kórházi felvétel Antibiotikum: mint a nagy kockázatú csoportban	Jó terápiás válasz esetén, ha már per os gyógyszerrelhető, és a biztonságossági feltételek mindenben adottak: hazabocsátás

\* részletesen ld. a szövegben

\*\* penicillinallergiában: ciprofloxacín + clindamycin (B III)

**Nagy kockázatú betegek ellátása:** Minden lázas neutropeniás beteget, aki a felsorolt feltételeknek nem felel meg, megfelelően felszerelt fekvőbeteg-gyógyintézményben kell elhelyezni, és ott parenterális (intravénás) antibiotikum-kezelésben kell részesíteni (A II). A beteg állapotától függően gondoskodni kell a hidrátságról (folyadékbevitel), az elektrolitegyensúlyról. Szükség szerint igénybe kell venni az intenzív betegmegfigyelés és -ellátás eszköztárát.

A parenterálisan adható antibiotikumok közül csak azok a vegyületek alkalmasak az empirikus terápiára, melyekről klinikai vizsgálatokban bizonyították, hogy a neutrophil granulocyták távollétében is megfelelő hatékonysággal rendelkeznek. Ezek: piperacillin/tazobactam, cefepim, imipenem/cilastatin, meropenem (A I). A korábban igen elterjedt ceftazidimet, annak szűkebb spektruma és az utóbbi években növekvő rezisztenciaproblémák (széles spektrumú bétalaktamáz-termelő Gram-negatív

**4. táblázat. Glikopeptid (vancomycin vagy teicoplanin) tartalmú antibiotikum-kombináció indikációi a lázas neutropeniás beteg korai empirikus terápiájában**

Súlyos sepsis, septicus shock  
Bőr-, lágyrész- vagy intravasculáris kanül eredetű infekció  
Ismert kolonizáció rezisztens Gram-pozitív baktériummal (MRSA)  
Pneumonia  
Hemokultúrából izolált Gram-pozitív baktérium (az azonosítás és rezisztencia-vizsgálat eredményeinek megérkezéig)

Ha két nap elteltével nem igazolódott glikopeptid-kezelést indokoló Gram-pozitív infekció, a szert el kell hagyni.

baktériumok elterjedése) miatt általában nem javasoljuk. A lázas neutropeniás onkológiai betegek döntő többsége monoterápia formájában, a felsorolt négy antibiotikum bármelyikével megfelelően kezelhető. Egyes esetekben azonban az így kiválasztott vegyületet glikopeptid antibiotikummal (vancomycin vagy teicoplanin) is kombinálni kell (4. táblázat). A fent megfogalmazott alapelvektől való eltérés két tényező következtében válhat szükségessé. Az adott betegcsoportban, területen vagy centrumban a megváltozott epidemiológiai helyzet – különösen multirezisztens baktériumok elterjedése – indokolttá teheti az empirikus terápia elveinek újragondolását (B III). Ilyenkor a döntést mikrobiológus, infektológus, kórházhigiénikus bevonásával kell meghozni. A lehetőségek ismertetése meghaladja a jelen közlemény kereteit. Másrészt egyes klinikai tünetek és infekciós kórképek felléptekor következtetni lehet a háttérben álló kórokozók spektrumára és annak megfelelően lehet a megkezdett terápiát módosítani illetve kiegészíteni (5. táblázat). A módosított terápia nem helyettesíti a diagnosztikát, minden lehetséges eszközzel törekedni kell a kórokozók pontos kimutatására. Az antibiotikum beszerzési ára nem tartozik azon tényezők közé, melyek a javasolt szerektől való eltérést szentesíthetnék. Olcsóbb, de bizonytalan hatásosságú antibiotikumot ne adjunk.

#### Célzott terápia

Mikrobiológiailag dokumentált infekció esetén (pozitív hemokultúra) célzott terápiára lehet áttérni (A I). Fontos azonban annak mérlegelése, vajon a kitenyészett mikroba valóban kórokozó-e? Ha négy hemokultúra-palack közül egyből koaguláz-negatív Staphylococcus nő ki, ez bőrflóra okozta kontamináció gyanúját kelti. Ilyenkor helyesebb

### 5. táblázat. Az empirikus antibiotikum-kezelés módosítása/ kiegészítése jellegzetes klinikai helyzetekben

Tünet / tünetegyüttes	Javasolt terápia
Oropharyngealis nyálkahártya- infekció	+ acyclovir, + fluconazol
Oesophagitis	+ fluconazol
Hasi fájdalom, hasmenés	+ metronidazol
Pneumonia	+ azithromycin vagy levofloxacin vagy moxifloxacin
Pneumonia (influenzajárvány)	+ oseltamivir, + vancomycin
Sebfertőzés	+ vancomycin
Húgyúti infekció	csak célzott terápia javasolt
Központi idegrendszeri infekció	meropenem + vancomycin + ampicillin
Hemodinamikai instabilitás	+ amikacin + teicoplanin + fluo- rokinolon +/- antifungális szer

további vérmintákat venni tenyésztésre, mint azonnal vancomycin-terápiát indítani. Ugyanilyen jelentőséggel bír a megfelelő antibiotikum kiválasztása az antibiogram alapján. A *Staphylococcus aureus* bacteraemia kezelésére a per os cotrimoxazol vagy doxycyclin akkor sem alkalmas, ha a kórokozó azokra in vitro vizsgálatokkal érzékenynek mutatkozik.

#### A terápia időtartama

Az antiinfektív kezelést legalább addig javasolt folytatni, míg az infekció tünetei és jelei megszűnnek és az ANC stabilan 0,5 G/l fölé emelkedik (két egymást követő mérés során) (B III). A parenterális terápia mellett láztalaná váló beteg, ha nincs dokumentált infekciója, szekvenciálisan per os ciprofloxacinnal, vagy levofloxaccinnal kezelhető tovább a neutropenia megszűntéig (C III). Ha azonban a láz visszatér, ismét (más) vénás terápiát kell kezdeni. Az elhúzódóan lázas, neutropeniás betegnél a már felsorolt empirikus változtatási lehetőségeken túl a láz okának felderítésére kell koncentrálni. Ismételt hemokultúrák vétele mellett fel kell vetni nem-bakteriális infekciók lehetőségét is. Nagy kockázatú betegeknél, ha a lázas neutropenia az antibiotikum-kezelés ellenére 4–7 napon át fennmarad, és a neutrophilek visszatérésének még nincs jele, empirikus antifungális terápia alkalmazását kell mérlegelni (A I). Ebből a célból amphotericin B formulációk, vagy caspofungin adhatók. Kis kockázatú, rövid neutropeniák esetén ez a gyakorlat nem javasolt (A III).

#### Invazív gombainfekciók

Az onkológiai betegek körében előforduló invazív mycosisok többségét candidák okozzák. Nagy kockázatú betegeknél észlelhető, antibiotikumra nem reagáló lázas neutropenia vagy sepsis invazív candidiasis gyanúját kelti. A gombainfekció veszélyét növeli a kortikoszteroid-terápia, a közelmúltban végzett nagy hasi műtét, a centrális vénás kanül, a parenterális táplálás, a veseelégtelenség, a kiterjedt mucositis, valamint a megelőző gombainfekció vagy -kolonizáció. A diagnosztika alapja a hemokultúra, ennek szenzitivitása azonban nem haladja meg az 50–70%-ot. Ha a vérből candida tenyészik, azt mindenképpen kezelni kell. A beteg kanüljeit el kell távolítani. A *C. albicans* véráram-infekció fluconazzal kezelhető. *C. glabrata* vagy *C. krusei* okozta megbetegedésekben echinocandint (caspofungin, micafungin, anidulafungin) vagy amphotericin B formulációt kell adni. Invazív aspergillosis kialakulására csak tartós, mély neutropenia esetén, vagy halmozott rizikófaktorok mellett kell számítani (tartós kortikoszteroid-kezelés, COPD). A *Cryptococcus neoformans*, illetve a *Pneumocystis jiroveci* okozta infekciók elsősorban nem neutropeniás betegeknél fordulnak elő, ezért részletes ismertetésükre a jelen közleményben nem kerül sor. Az invazív mycosisok kezelésébe célszerű a kérdésben járatos szakembert bevonni.

#### A lázas neutropenia kiegészítő kezelése

A fertőzésellenes terápia alkalmazásán túl felmerül a neutropeniás időszak rövidítését célzó, kiegészítő kezelés lehetősége is. A granulocita-kolóniastimuláló faktor (G-CSF, filgrastim, pegfilgrastim) klinikai hatékonyságát a már kialakult neutropeniás fertőzések terápiájában nem bizonyították. Alkalmazásának fő területe a profilaxis (ld. ott). Mindezek következtében a neutropeniás infekciók rutinszerű kezelésében adása nem javasolt (B II). Ugyanakkor, különösen nagy kockázatú betegcsoportok rossz prognózisú fertőzéseiben használatát megfontolhatónak tartják. Ilyen helyzet lehet a tartós, mély neutropenia, a 65 év feletti életkor, a nem kontrollált alapbetegség és nosocomialis környezet, valamint az ezek mellett fellépő sepsis, sokszervi elégtelenség, septicus shock vagy invazív gombainfekció (17). A felsorolás részét képezi a súlyos pneumonia is. Fel kell azonban hívni a figyelmet arra, hogy a G-CSF alsólégúti infekciókban kétélű fegyver. A visszatérő granulocyták a tüdőbe áramolva kritikusan ronthatják annak funkcióját.

## A LÁZAS NEUTROPENIA MEGELŐZÉSE

#### A profilaxis általános lehetőségei

A lázas neutropenia kialakulásának esélye a daganatellenes terápia frekvenciájának, illetve dózisének mérséklése révén csökkenthető. Ennek mérlegelésére rendszerint akkor kerül

6. táblázat. Myeloid haemopoieticus növekedési faktorok alkalmazása a daganatos betegek egyes kockázati csoportjaiban

Lázás neutropenia kockázata	Terápia célja		
	Kuratív/adjuváns	Túlélés/életminőség-javítás	Tünetek enyhítése, életminőség-javítás
>20%	G-CSF	G-CSF	G-CSF vagy alternatíva*
10–20%**	G-CSF mérlegelhető	G-CSF vagy alternatíva*	G-CSF vagy alternatíva*
<10 %	nem, kivéve ha a lázas neutropenia életveszélyt okoz	nem	nem

\*kevésbé myelosuppresszív terápia, dózis(intenzitás)-csökkentés

\*\*további kockázatot növelő tényezők

sor, ha a betegnél az előző kezelési ciklus kapcsán – sokszor nem várt módon – myelotoxicitás, neutropenia és infekció lépett fel. Világosan kell azonban látni, hogy a terápia dózis-intenzitásának csökkentésével párhuzamosan annak eredményessége is el fog maradni az elvárhatótól. Így ezzel a lehetőséggel akkor lehet csak élni, ha a beteg palliatív célzatú ellátás keretében kap kemoterápiát. Kuratív célzatú kezelés esetén, illetve ha a rendelkezésre álló ismeretek szerint az alkalmazásra kerülő protokoll túlélési előnyt jelent, a profilaxis egyéb módozatait (ld. alább) kell alkalmazni.

#### Myeloid haemopoieticus növekedési faktorok (G-CSF)

Klinikai vizsgálatok szerint a kezeléssel összefüggő neutropenia, és az ennek kapcsán fellépő szövődmények kialakulása eredményesen megelőzhető filgrastim illetve pegfilgrastim profilaktikus adása révén. A legtöbb tanulmányban azonban nem sikerült a halálozás csökkenését igazolni. Kivételként említhető, hogy nyirokcsomó-pozitív emlőrákban a növekedési faktort támogató intenzív terápia növelte a betegségmentes, és az összes túlélést is (4). Korábbi vizsgálatok eredményeinek metaanalízisével szintén ki lehetett mutatni a G-CSF profilaxis túlélésre gyakorolt kedvező hatását (10). A kedvező eredmények ellenére a fenti szerekek körültekintés nélküli, általános alkalmazása nem javasolt. Adagolásuk kapcsán rövid- és hosszú távú mellékhatások léphetnek fel. A korán jelentkező csontfájdalom általában uralható, az allergia és a léruptura ritka szövődmény. Komoly megfontolást igényelnek azok az adatok, melyek az akut myeloid leukaemia (AML) és a myelodysplasiás szindróma (MDS) incidenciájának hosszabb távon észlelhető megnövekedésére utalnak (10). A rendelkezésre álló eredményekből nem különíthető el, hogy ez a járulékos kockázat magának a növekedési faktornak, vagy a kemoterápia magasabb dózisintenzitásának tudható-e be. A módszer költséghatékonyságát vizsgáló különböző munkacsoportok eltérő eredményre jutottak.

A myeloid haemopoieticus növekedési faktorok profilaktikus alkalmazása előtt alapos kockázatelemzés java-

solt (12). Ennek elemeit az alapbetegség típusa, a kemoterápia intenzitása, a kezelési cél (gyógyító vagy palliatív) és a beteg járulékos kockázati tényezői alkotják. Az egyes protokollok myelotoxicitása irodalmi adatok alapján jól felmérhető (1). A beteg részéről legfontosabb kockázati tényezőként a következőket kell figyelembe venni: életkor (>65 év), korábbi kemo/radioterápia, csontvelőt infiltráló tumor, eleve fennálló neutropenia, aktív infekció, nyílt seb, postoperatív időszak, rossz fizikai állapot, veseműködési zavar, májműködési zavar (különösen icterus). Mindezek alapján az egyes rizikócsoportokban az alábbi ajánlásokat lehetett megfogalmazni (6. táblázat). Ha tehát a kockázat meghaladja a 20%-ot, a profilaxis alkalmazása javasolt (A II).

Ha a kemoterápia bármely ciklusa kapcsán a betegnél lázas neutropenia észlelhető, a másodlagos profilaxisra vonatkozóan általánosságban a következő megállapításokat tehetjük: a) Ha a lázas neutropenia már eleve alkalmazott G-CSF profilaxis mellett (ellenére) alakult ki, a következőkben mérlegelni kell a kemoterápia dóziscsökkentésének lehetőségét. b) Ha a beteg korábban még nem kapott profilaxist, a következő ciklusban meg kell fontolni myeloid növekedési faktor adását. A helyzetet minden ciklus után újra kell értékelni. A növekedési faktorok adagolásának részleteit illetően ld. az alkalmazási előiratokat.

#### Antibiotikum profilaxis

A neutropenia kapcsán fenyegető súlyos baktériumfertőzések, különösen a Gram-negatív törzsek okozta véráraminfekciók megelőzésére hatásspektrumát és farmakokinetikai tulajdonságait tekintve két orális fluorokinolon, a ciprofloxacin és a levofloxacin alkalmas. Amennyiben profilaxis alkalmazása mellett döntünk, az antibiotikumot a neutropenia kialakulása előtt, általában a kemoterápia végén kell elkezdni. A gyógyszer adagolását addig kell folytatni, amíg az abszolút neutrophilszám 0,5 G/l fölé nem emelkedik, vagy amíg áttöréssel járó infekció miatt más antibiotikum adása nem válik szükségessé.

Mivel számos vizsgálat, elemzés és ajánlás ellenére a módszer alkalmazása ellentmondásos, lehetséges előnyeit és hátrányait egyaránt figyelembe kell venni:

### Lehetséges előnyök

1. Klinikai vizsgálatban a levofloxacin profilaxis csökkentette a mikrobiológiailag bizonyított infekciók és a bacteraemiák incidenciáját tartósan neutropeniás betegekben (2).
2. Metaanalízisben a fluorokinolon profilaxis csökkentette az infekció okozta halálózást tartósan fennálló neutropeniában (7).
3. Kisebbségi kockázatú, szolid tumor illetve lymphoma miatt kezelt betegekben a levofloxacin csökkentette a lázas neutropenia, a valószínű infekciók és a hospitalizációk incidenciáját (5).

### Hátrányok

1. Szolid tumor, illetve lymphoma miatt kezelt betegekben a levofloxacin profilaxis hatására a súlyos infekciók előfordulása és a halálózás nem változott (17).
2. A fluorokinolon profilaxis alkalmazása kizárja a vegyületsoport későbbi terápiás alkalmazhatóságát (kis kockázatú betegek ambuláns kezelése).
3. A profilaxis-tanulmányokban nem végeztek hosszútávú megfigyeléseket az antibiotikum-rezisztencia alakulására vonatkozóan. A fluorokinolonok kiterjedt használatát ugyanakkor összefüggésbe hozzák számos multirezisztens kórokozó, így fluorokinolon-rezisztens *E. coli*, multirezisztens *P. aeruginosa*, meticillin-rezisztens *S. aureus* (MRSA), valamint *C. difficile* törzsek okozta fertőzések gyakoribbá válásával.
4. Onkohematológiai betegekben egyértelműen bizonyítást nyert, hogy az antibiotikum profilaxis általános alkalmazása jelentősen növeli a rezisztens Gram-negatív baktériumok incidenciáját (14).

Mindezek alapján fluorokinolon profilaxis (elsősorban levofloxacin) adása az alábbi esetekben mérlegelhető: a) >7 napig tartó neutropenia (B I), b) G-CSF ellenére kialakuló neutropenia, illetve neutropeniás infekció esetén, a következő ciklusban, szekunder profilaxisként, G-CSF mellett, azokban a betegekben, ahol kiemelt cél a kemo-terápia dózisintenzitásának fenntartása, c) G-CSF mellett, primer profilaxisként, azokban a betegekben, akik kuratív terápiában részesülnek, ugyanakkor bármely lázas neutropenia vagy neutropeniás infekció kialakulása jelentős (túlélést veszélyeztető) kockázatot jelentene. Kényelmi vagy szervezési szempontokból (láztalanság biztosítása, esetleges kórházi felvétel elkerülése) adott profilaxis nem javasolt, mivel kedvezőtlen hatásai meghaladják az elérhető előnyöket (A III).

## INFEKCIÓKONTROLL

Csökkent immunitású betegcsoportok ellátása során a sokszor elkerülhetetlenül jelentős mértékű antibiotikum-felhasználás, különösen antibiotikum profilaxis esetén megkülönböztetett figyelmet kell fordítani az intézményi infekciókontrollra (A II). Mikrobiológus, kórházhigiénikus és infektológus segítségével nyomon kell követni a kórokozók spektrumának változásait, az antibiotikum-rezisztencia alakulását, valamint az infekciók okozta morbiditást és mortalitást. Mindez természetesen csak akkor lehetséges, ha megfelelő számú mikrobiológiai mintavétel (hemokultúra) történik, és az infekciók jól dokumentáltak. Az eredmények időszakos áttekintése lehetőséget ad a fertőzésellenes stratégia átértékelésére, az antibiotikum-használat esetleges megváltoztatására. Az esethalmozódások, illetve kórházi járványok felderítése és megszüntetése a betegbiztonság fontos eleme.

Az infekciók megelőzésében, a már felsoroltakon túl, azonos jelentőséggel bír a megfelelő higiéné és a prevenció szemlélet. Legfontosabb a rendszeresen oktatott, ellenőrzött és számonkért kézhigiéné (A II), valamint az intravasculáris eszközök (kanülök) megfelelő gondozása. A szezonális, légúti járványos betegségek megelőzésében fontos szerepet játszik a tünetekkel rendelkező látogatók és dolgozók távoltartása (A II), továbbá az érintettek és környezetük influenza elleni vakcinációja.

Az infekciók megelőzése és kezelése az onkológiai ellátás integráns része. A terápiát irányító onkológus, illetve munkacsoportja megfelelő szemlélet birtokában, más szakemberek szükség szerinti bevonása mellett, felelős módon kell, hogy gondoskodjon az adott betegcsoportnak és ellátóhelynek megfelelő fertőzésellenes stratégia kidolgozásáról. A folyamat a legbiztonságosabbnak gondolt profilaxis és a leghatékonyabb antibiotikumok alkalmazása esetén sem automatizálható. Állandó, de legalábbis időszakos odafigyelést, monitorozást és korrekciót igényel. A daganatos beteg interdiszciplináris ellátása szükségessé teszi, hogy – amennyire ez lehetséges – az esetleg fellépő fertőzéses szövődmények miatt a beteg ne távolodjon el az onkológiai centrumtól (tartós bel- vagy fertőző osztályos áthelyezés). Ha a kórokozó jellege izolálást tesz szükségessé, azt leghelyesebb az onkológiai osztályon belül megoldani. Ennek tárgyi, személyi és finanszírozási feltételeit az ellátórendszer egészének vonatkozásában kell megteremteni. Ha speciális szempontok, vagy az említett feltételek teljes hiánya miatt az áthelyezés mégis elkerülhetetlen, a terápiás döntések továbbra is az onkológus tudtával és egyetértésével kell, hogy történjenek. Ugyanez vonatkozik az intenzív terápiát igénylő daganatos betegek ellátására is.



## IRODALOM

1. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 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* 47:8–32, 2011
2. Buccaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 353:977–987, 2005
3. Cameron D. Management of chemotherapy-associated febrile neutropenia. *Br J Cancer* 101:S18–S22, 2009
4. Citron ML, Berry DA, Cirincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol* 21:1431–1439, 2003
5. Cullen M, Steven N, Bilingham L, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* 353:988–998, 2005
6. Freifeld EG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. 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* 52:e56–e93, 2011
7. Gafter-Gvili A, Frase A, Paul M, et al. Meta-analysis: Antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 142:979–995, 2005
8. Infektológiai Szakmai Kollégium és Hematológiai és Transzfúziológiai Szakmai Kollégium: Az Egészségügyi Minisztérium Szakmai Protokollja a neutropeniás beteg fertőzéseinek megelőzéséről és kezeléséről. Szerk.: Sinkó J. *Egészségügyi Közlöny* 21:3127–3141, 2009
9. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. 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* 18:3038–3051, 2000
10. Lyman GH, Dale DC, Wolff DA, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in randomized controlled clinical trials of cancer chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor: a systematic review. *J Clin Oncol* 28:2914–2924, 2010
11. Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, et al. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer* 116:5555–5563, 2010
12. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology – Prevention and treatment of cancer related infections. v1.2011. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
13. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology – Myeloid growth factors. v1.2011. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)
14. Sinkó J, Cser V, Konkoly Thege M. Gram-negatív bacteriaemia neutropeniás hematológiai betegekben: tapasztalatok fluorokinolon profilaxis alkalmazása kapcsán. *Orvosi Hetilap* 152:1063–1067, 2011
15. Sinkó J, Ludwig E, Masszi T, et al. A neutropeniás beteg fertőzéseinek megelőzése és kezelése. Az Infektológiai Szakmai Kollégium és a Transzfúziológiai és Hematológiai Szakmai Kollégium közös szakmai protokollja. In: Hematológiai betegségek kezelésének módszertana. Szerk. Lehoczky D. Documed, Budapest, 2004, pp. 161–169
16. Sinkó J, Ludwig E, Nikolova R, et al. A neutropeniás beteg fertőzéseinek megelőzése és kezelése. Az Infektológiai Szakmai Kollégium és a Transzfúziológiai és Hematológiai Szakmai Kollégium közös szakmai protokollja. In: Útmutató, Klinikai Irányelvek Kézikönyve, Infektológia Mediation, Budapest, 2007, pp. 165–177
17. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 24:1–19, 2006
18. Szalka A. Antimikrobás kezelés az onkohematológiában. In: Fókuszban az onkológia és onkohematológia. Szerk. Dank M, Demeter J. Melinda Kiadó, Budapest, 2006, pp. 725–744