# TERAPIJSKI PRISTUP NEUTROPENIČNOM BOLESNIKU S VRUĆICOM

## THERAPEUTIC APPROACH TO A PATIENT WITH FEBRILE NEUTROPENIA

NADIRA DURAKOVIĆ, DAMIR NEMET*

**Deskriptori:** Neutropenija – kemijski izazvana, komplikacije, farmakoterapija; Vrućica – kemijski izazvana, farmakoterapija; Protutumorski lijekovi – štetno djelovanje; Infekcija – mikrobiologija, farmakoterapija; Protubakterijski lijekovi – terapijska upotreba; Protugljivični lijekovi – terapijska upotreba

**Sažetak.** U liječenju zloćudnih bolesti danas se provodi intenzivna kemoterapija, a standardan pristup liječenju je i terapija visokim dozama citostatika s transplantacijom autolognih ili alogenih matičnih hematopoetskih stanica. Takvo liječenje u pravilu prati razvoj neutropenije, a infekcija u neutropeničnog bolesnika potencijalno je smrtonosna komplikacija. Tijekom posljednjih godina bolje su definirani faktori rizika od razvoja infekcija u neutropeničnih bolesnika te se smatra da postoje bolesnici s manjim i većim rizikom. Bolesnici s manjim rizikom od razvoja infekcija mogu biti liječeni peroralnom terapijom u izvanbolničkim uvjetima. Bolesnici s većim rizikom trebaju biti liječeni u bolničkim uvjetima antibiotikom širokog spektra samim ili kombinacijom s aminoglikozidom. Vankomicin treba dodati ako postoji sumnja na infekciju mekog tkiva ili intravenskog katetera te ako je izoliran gram-pozitivan uzročnik. Pristup neutropeničnom bolesniku s vrućicom treba biti individualiziran, prilagođen karakteristikama pojedinačnog bolesnika, organizaciji zdravstvene službe u određenoj sredini i specifičnim mikrobiološkim uvjetima bolnice.

**Descriptors:** Neutropenia – chemically induced, complications, drug therapy; Fever – chemically induced, drug therapy; Antineoplastic agents – adverse effects; Infection – microbiology, drug therapy; Anti-bacterial agents – therapeutic use; Antifungal agents – therapeutic use

**Summary.** In modern therapy of malignant diseases intensive chemotherapy is widely used, and the standard approach is also high-dose chemotherapy with autologus and allogeneic stem cell transplantation. Such treatment is usually followed by development of neutropenia, while infection occurrence in a neutropenic patient is a potentially lethal complication of therapy. During last several years risk factors for developing infection in neutropenic patients have been defined; patients can be categorized as high or low risk. Low risk patients can be treated with oral antibiotics in outpatient conditions. High risk patients should receive wide spectrum antibiotics, possibly in combination with aminoglycoside. Vancomycin should be given if soft tissue or catether infection is suspected, or if gram-positive agent has been isolated. The approach to a neutropenic patient with fever should be individualized, adjusted to specific patient characteristics, health care organization and specific microbiology environment in the treating hospital.

Liječ Vjesn 2007;129:344–350

Tijekom proteklih nekoliko desetljeća postignut je velik napredak u terapiji malignih bolesti. Napor istraživačâ bio je usmjeren na otkrivanje novih terapijskih pristupa, a intenzivna kemoterapija visokim dozama citostatika postala je rutinski pristup liječenju. Transplantacija alogenih matičnih stanica standardno je liječenje aplastične anemije i leukemija, dok se kemoterapija visokim dozama citostatika s transplantacijom autolognih matičnih stanica danas rabi ne samo u terapiji hematoloških malignih bolesti, već i u terapiji nekih solidnih tumora, osobito dječje dobi. Neutropenija je redovita pojava nakon primjene intenzivne kemoterapije. Infekcija u neutropeničnog bolesnika s malignom bolešću ozbiljna je, potencijalno smrtonosna komplikacija. Iako se u prošlosti smatralo da sve takve bolesnike treba odmah hospitalizirati i započeti intravensku antibiotsku terapiju,[1] u posljednje vrijeme definirani su faktori rizika i identificirani bolesnici s manjim i većim rizikom od nastanka ozbiljnih komplikacija. Svrha ovoga preglednog rada je upozoriti na najnovije stavove u terapiji neutropeničnih bolesnika s vrućicom koji se temelje na procjeni rizika od ozbiljnih komplikacija i smrti te prepoznavanju bolesnika koji ne zahtijevaju nužno hospitalizaciju i intravensku antibiotsku terapiju. Ovaj se pregledni rad uvelike temelji na smjernicama za upotrebu antimikrobne terapije u neutropeničnih bolesnika s malignom bolešću koje je 2002. godine izdalo Američko društvo za infektivne bolesti (Infectious Disease Society of America, IDSA).[2] Svakako se mora napomenuti da sve smjernice, pa tako i ove, valja smjestiti u okvire vlastitih mogućnosti i uvjeta. Danas se bolesnici nastoje što rjeđe i kraće hospitalizirati, čime se, naravno, smanjuju i troškovi liječenja, no takav se pristup može zauzeti samo ako je bolesnik kritičan prema svom stanju, ako postoji dobra suradnja između liječnika i bolesnika te ako je osiguran transport u bolničku ustanovu koja je u stanju zbrinuti bolesnika, što nažalost kod nas nije uvijek slučaj.

* **Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb** (Nadira Duraković, dr. med; prof. dr. sc. Damir Nemet, dr. med)

Adresa za dopisivanje: Dr. N. Duraković, Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb, e-mail: nadira@mef.hr

Primljeno 23. ožujka 2007., prihvaćeno 18. rujna 2007.

### Klinička slika i dijagnostički postupak kod neutropeničnog bolesnika s vrućicom

Ako je broj neutrofila $<1,0\times10^9$/l, smatra se da bolesnik ima povećan rizik od nastanka infekcije, a učestalost i težina infekcije obrnuto su proporcionalne broju neutrofila.[3] Definicija febrilnog stanja u neutropeničnog bolesnika koja zahtijeva brzu dijagnostiku i terapijsku intervenciju jest jednokratno izmjerena temperatura >38,3°C, odnosno temperatura ≥38,0°C u trajanju od najmanje 1 sat.

Treba imati na umu da kod neutropeničnih bolesnika često nedostaju »klasični« znakovi infekcije (crvenilo, otok i nakupljanje gnoja). Iako postoje drugi mogući razlozi za povišenu tjelesnu temperaturu (resorptivna vrućica, vrućica nakon transfuzije krvnih produkata, primjene lijekova i sl.), između 48% i 60% neutropeničnih bolesnika s vrućicom ima okultnu infekciju.[3] Svakoga takvog bolesnika treba temeljito pregledati, a posebnu pažnju posvetiti pregledu ždrijela i usne šupljine, kože i kožnih pregiba, anusa i spolovila, mjestu insercije trajnog intravaskularnog katetera te mjestu punkcije ili biopsije kosti.

Kod svakog porasta temperature valja uzeti krv za hemokulture. Ako bolesnik ima postavljen trajni intravaskularni kateter prema smjernicama IDSA, poželjno je uzeti više od jedne hemokulture iz katetera i iz periferne vene.[4] Valja učiniti mikrobiološku pretragu urina, osobito ako postoje simptomi urinarne infekcije, ako je nativna pretraga urina pokazala patološki rezultat ili bolesnik ima postavljen urinarni kateter. Ako postoje simptomi infekcije probavnog trakta, preporučljivo je učiniti mikrobiološki pregled stolice. Rutinski obrisci nazofarinksa i usne šupljine u nedostatku simptoma nisu nužni, ali mogu upozoriti na kolonizaciju rezistentnim uzročnicima. Naravno, potrebno je učiniti obrisak svakoga sumnjivog mjesta. Ako su prisutne kožne promjene, preporučljivo je učiniti biopsiju te patohistološki pregled, ali i mikrobiološku kulturu bioptata kožnih promjena. Rutinska lumbalna punkcija nije nužna, preporučuje se pri postojanju kliničkih znakova afekcije središnjega živčanog sustava (SŽS) pod uvjetom da je trombocitopenija kontrolirana. Rendgenski pregled pluća potrebno je učiniti ako postoje simptomi respiratorne infekcije, no još je nejasno treba li ga činiti ako simptomi izostanu. Iako mnogi tvrde da inicijalna rendgenska snimka u bolesnika u kojih će se potencijalno razviti plućni infiltrati može biti korisna, takav se pristup u rutinskoj praksi nije pokazao financijski isplativim. Istaknuti moramo rezultate studije koja je pokazala kako je CT pregled otkrio pneumonijske infiltrate u više od polovice febrilnih bolesnika koji su imali normalan nalaz rendgenske snimke pluća.[5] Smatramo da se može preporučiti da se svakom febrilnom bolesniku učini inicijalna rendgenska snimka pluća, a u slučaju razvoja simptoma respiratorne infekcije možemo ponoviti snimanje ili učiniti CT toraksa. Također je potrebno odrediti kompletnu krvnu sliku (procjena stanja neutropenije) te kreatinin, ureju i jetrene enzime kako bismo procijenili funkciju tih organa, planirali potrebnu potpornu terapiju te po potrebi reducirali dozu antibiotika. Potrebne su redovite kontrole laboratorijskih nalaza, osobito ako primjenjujemo toksične lijekove (amfotericin B).

### Najčešće izolirani uzročnici

Potrebno je naglasiti da uzročnici infekcija u neutropeniji mogu biti sve poznate bakterije i gljive, često i one koje čine uobičajenu floru, dok uzročnici niske virulencije mogu postati izrazito patogeni (kao što je slučaj sa *S. viridans*). Povijesno su kao uzročnici infekcija u neutropeničnih bolesnika prevladavali gram-negativni štapići podrijetlom iz probavnog sustava (*E. coli*, *Klebsiella sp.*, *P. aeruginosa*); pojavom β-laktamskih antibiotika proširenog spektra smanjio se udio gram negativnih štapića i povećao udio gram-pozitivnih koka kao uzročnika infekcija.[6] Bilo bi pogrešno, međutim, usmjeriti pozornost samo na bakteriemije. Nedavno objavljeno istraživanje pokazalo je da najučestalije infekcije nisu bakteriemije, već tkivne infekcije (pneumonija, urinarna infekcija i infekcije mekih tkiva) te da su pretežni uzročnici tih infekcija i dalje gram-negativni štapići.[7] Kao razlog porasta gram-pozitivnih infekcija identificirano je nekoliko faktora: upotreba centralnih venskih katetera, profilaksa infekcija fluorokinolonima, liječenje visokim dozama citarabina te upotreba inhibitora protonske pumpe.[8,9] Rastući problem je porast incidencije višestruko rezistentnih sojeva gram-negativnih štapića (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter species*, *E. coli* itd.), što je rezultat primjene antibiotika širokog spektra, osobito β-laktamskih antibiotika. Sve su češće infekcije meticilin-rezistentnim sojevima *Staphylococcus aureus* (MRSA) i *Staphylococcus epidermidis* (MRSE), što dovodi do sve šire upotrebe vankomicina, zbog čega je došlo do selekcije vankomicin-rezistentnih sojeva. Smjernice IDSA posebnu pažnju posvećuju racionalnoj upotrebi vankomicina, poglavito zbog toga što je na američkom kontinentu problem rezistencije na vankomicin još jače izražen. Ulogu u prevenciji selekcije rezistentnih sojeva imaju i brojni intrahospitalni programi koji su usmjereni na racionalizaciju antibiotske terapije.

Široka upotreba antibiotika sa slabom antistreptokoknom aktivnošću (ceftazidim, kinoloni) pridonijela je pojavi rezistentnih sojeva *Streptococcus viridansa*, koji može izazvati fulminantnu sepsu povezanu sa zatajenjem bubrega, akutnim respiratornim distres sindromom i brzim smrtnim ishodom.[10]

Bolesnici koji se liječe zbog malignih bolesti imaju povećan rizik i od gljivičnih infekcija, koje su zadnjih desetljeća u dramatičnom porastu. Faktori rizika od razvoja gljivičnih infekcija su prolongirana neutropenija, transplantacija alogene koštane srži uz razvoj bolesti davatelja protiv primatelja, profilaksa antibioticima širokog spektra, dugotrajna antibiotska terapija i terapija kortikosteroidima. Najčešći uzročnici su sojevi *Candide* i *Aspergillusa*, no primjetan je i porast incidencije dosada neuobičajenih oportunističkih gljivičnih bolesti (npr. *Fusarium species*, *Acremonium species*, *Trichosporon species* i druge). Uglavnom je do sada najčešći uzročnik gljivičnih infekcija bila *Candida albicans*, no zbog povećane upotrebe flukonazola u profilaksi sve je češća pojava sojeva rezistentnih na azole kao što su *Candida crusei* ili *Candida glabrata*.

### Evaluacija bolesnika i procjena rizika od nastanka teške infekcije

Budući da je vrućica u neutropeničnog bolesnika potencijalno smrtonosno stanje koje zahtijeva primjenu empirijske antibiotske terapije širokog spektra, standardan postupak s takvim bolesnikom bila je hospitalizacija i primjena intravenske antibiotske terapije uz obilnu potpornu terapiju. Ovakav je postupak, uz razvoj novijih antibiotika, doveo do značajnog smanjenja smrtnosti. U posljednje vrijeme, međutim, postalo je jasno da bolesnici koji postanu febrilni tijekom neutropenije izazvane liječenjem primarne bolesti nisu homogena skupina te da se može izdvojiti populacija bolesnika malog rizika koji ne zahtijevaju nužno hospitalizaciju,

Tablica 1. *Procjena rizika komplikacija*[a]
Table 1. *Assessment of risk of complications*

| Karakteristike<br>Characteristics | Broj bodova<br>Score |
|---|---|
| Opseg bolesti[b]/Extent of disease | |
| Bez simptoma/No symptoms | 5 |
| Blagi simptomi/Mild symptoms | 5 |
| Umjereni simptomi/Moderate symptoms | 3 |
| Bez hipotenzije/no hypotension | 5 |
| Odsutnost kronične opstruktivne plućne bolesti /No chronic obstructive lung disease | 4 |
| Solidni tumor ili nepostojanje gljivične infekcije Solid tumor or absence of fungal infection | 4 |
| Bez dehidratacije/No dehydration | 3 |
| Pojava vrućice u izvanbolničkim uvjetima /Occurrence of fever in out of hospital setting | 3 |
| Dob <60 godina[c]/Age <60 years | 2 |

[a] Indeks rizika od više ili jednako 21 indikativan je za bolesnika koji ima manji rizik od komplikacija i morbiditeta. Sustav bodovanja preuzet je iz studije Klastersky i sur.,[13]/Risk index of 21 or more indicates a patient with lower risk of complications and morbidity. Scoring system is from the study by Klastersky et al.[13]
[b] Odaberite jedan odgovor/Choose one answer
[c] Ne odnosi se na bolesnike mlađe od 16 godina /Does not apply to patients below 16 years of age

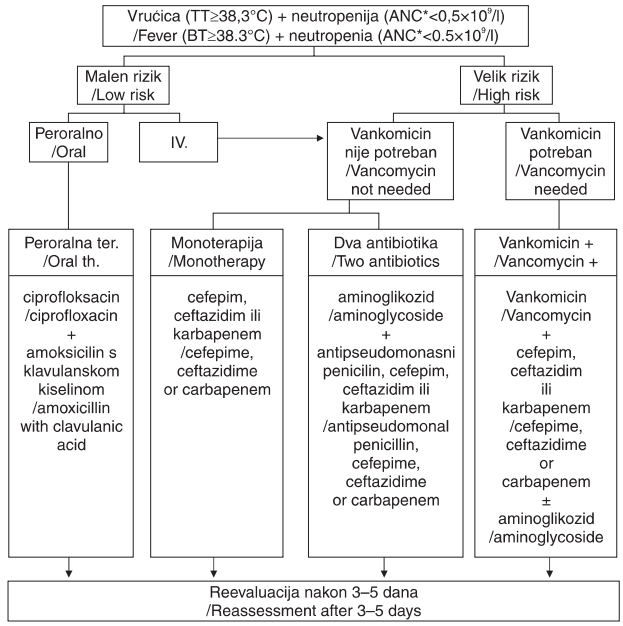
već je dovoljno izvanbolničko liječenje peroralno primjenjenim antibiotikom.[11,12] Multinacionalna skupina za potpornu terapiju oboljelih od malignih bolesti (Study Section on Infections of Multinational Association of Supportive Care in Cancer, MASCC) provela je kliničko istraživanje koje je identificiralo faktore povezane sa smanjenim rizikom od komplikacija i većim postotkom povoljnog ishoda. To su dob ispod 60 godina (dječja dob isključena), maligna bolest u kompletnoj ili parcijalnoj remisiji, odsutnost simptoma, odnosno blagi do umjereni znakovi bolesti, početak infektivne bolesti u izvanbolničkim uvjetima, temperatura <39,0°C, normalan nalaz rendgenograma pluća, nepostojanje hipotenzije, broj respiracija ≤24/min, nepostojanje kronične plućne bolesti, šećerne bolesti, smetenosti i drugih znakova promijenjenog stanja svijesti, gubitka krvi, dehidracije, bez anamneze gljivičnih infekcija i bez potrebe za primjenom antifungalne terapije unatrag 6 mjeseci.[13] Prema navedenim rezultatima stvorena je tablica za procjenu rizika kojom se identificiraju bolesnici koji imaju vjerojatnost razvoja komplikacija manju od 5% te ne zahtijevaju nužno hospitalizaciju (tablica 1). Za liječenje takvih bolesnika postoje dvije mogućnosti. Jedna je mogućnost bolesnike malog rizika liječiti peroralnim pripravcima širokog spektra izvan bolnice. Druga je mogućnost inicijalno hospitalizirati bolesnike, započeti intravensku antibiotsku terapiju te nakon 24 do 48 sati, tijekom kojih se uklonila mogućnost razvoja sepse te možda identificirao uzročnik, bolesnika otpustiti na kućnu njegu uz peroralnu terapiju. Odluka da li će bolesnik biti zadržan tijekom prvih 48 sati ili otpušten kući ovisi i o socijalnim uvjetima i o samom bolesniku. Ako liječnik procijeni da će bolesnik poštivati upute i odmah se nakon pogoršanja stanja javiti u nadležnu hitnu službu te ako bolesnik živi relativno blizu centra koji ga može zbrinuti i u svako doba ima osiguran prijevoz u taj centar, moguće je bolesnika otpustiti na kućnu njegu. U našim je uvjetima možda racionalnije primijeniti kratku hospitalizaciju radi stabilizacije stanja te eventualno ranije otpustiti bolesnika uz peroralnu antibiotsku terapiju. Mnoge su prednosti kraćeg trajanja hospitalizacije u ovakvih bolesnika: izbjegavanje postavljanja venskog puta, poboljšana kvaliteta života, manji rizik od bolničke superinfekcije uzrokovane rezistentnim sojem te smanjenje troškova liječenja. Najveća realna opasnost od ranog otpusta iz bolnice je razvoj septičkog šoka u izvanbolničkim uvjetima. Hospitalizacija s ranim otpustom i prelaskom na peroralnu terapiju na neki je način kompromis kod takvih bolesnika.

## Inicijalna antibiotska terapija

### *Bolesnici malog rizika*

Ako se odlučimo za peroralnu terapiju, potrebno je odabrati kombinaciju antibiotika koja osigurava djelotvornost protiv širokoga kruga potencijalnih uzročnika. U ovoj skupini pacijenata najboljim se izborom pokazala kombinacija fluorokinolona i amoksicilina s klavulanskom kiselinom, naravno ako fluorokinoloni nisu upotrijebljeni u profilaksi (slika 1).

Slika 1. *Inicijalna empirijska terapija*
Figure 1. *Initial empirical therapy*




* ANC – apsolutni broj neutrofila/absolute neutrophil count
Prilagođeno iz/Adjusted from: *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.

### *Intravenska antibiotska terapija*

Tri su mogućnosti kod početnog izbora antibiotske terapije: monoterapija, kombinirana terapija s dva antibiotika te terapija vankomicinom uz jedan ili dva druga antibiotika. Kod donošenja odluke o početnoj terapiji moramo svakom bolesniku pristupiti individualno, procijeniti faktore rizika od razvoja pojedine vrste infekcije te uzeti u obzir mikrobiološke karakteristike njegove okoline.

Brojna klinička istraživanja pokazala su da nema značajnije razlike u odgovoru na terapiju i ishodu liječenja između monoterapije i kombinirane antibiotske terapije.[14–17] U monoterapiji pokazali su se uspješnima lijekovi treće ili četvrte generacije cefalosporina (ceftazidim ili cefepim), karbapenemi te kombinacija piperacilina s tazobaktamom, koji svi imaju dobru antipseudomonasnu aktivnost, što je presudno uzimajući u obzir da je to jedan od najčešćih uzročnika

teških, potencijalno smrtonosnih infekcija. Postoje studije koje pokazuju nešto bolju učinkovitost karbapenema u odnosu na ceftazidim,[18,19] a valja imati na umu da je pojava bakterija koje imaju β-laktamaze proširenog spektra, kao i β-laktamaze tipa 1 uvelike umanjila korisnost ceftazidima, osobito u monoterapiji. Ciprofloksacin u monoterapiji nije dobar izbor, osobito stoga što se u posljednje vrijeme pojačano rabi kao profilaksa. Smatra se da je monoterapija aminoglikozidima suboptimalna zbog brzog razvoja rezistencije, čak iako je izoliran uzročnik osjetljiv na aminoglikozide.

Najčešće se kliničari ipak odlučuju započeti liječenje kombinacijom dvaju lijekova, od kojih je jedan obično antipseudomonasni lijek, a drugi aminoglikozid. Ni jedna kombinacija se do sada nije pokazala superiornom. Prihvatljiva je i kombinacija kinolona i β-laktamskih antibiotika, ako kinoloni nisu bili upotrebljavani u profilaksi. Prednosti koje se ističu u prilog kombiniranoj terapiji jesu potencijalni sinergistički učinak protiv nekih gram-negativnih sojeva te smanjenje mogućnosti za pojavu rezistencije tijekom terapije, dok se kao negativna strana ističu nefrotoksičnost, ototoksičnost te hipokalemija moguća kod primjene aminoglikozida.

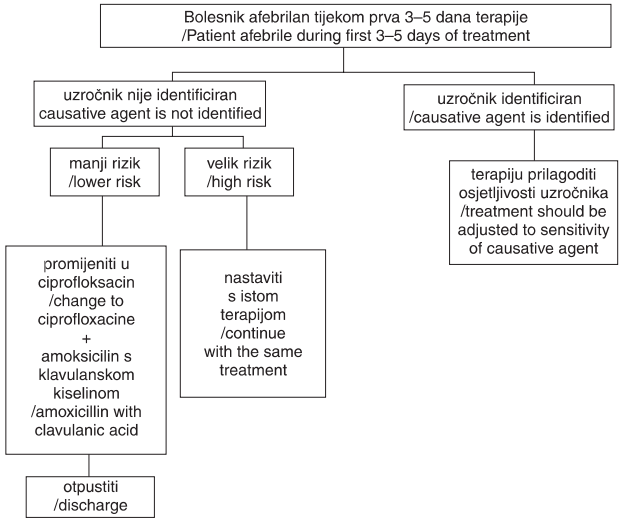
*Vankomicin u inicijalnoj terapiji*

U posljednje vrijeme sve je veća pojava bolničkih sojeva bakterija rezistentnih na vankomicin, što je rezultat njegove nekritične primjene. Od 1989. primjetan je brz porast incidencije infekcija i kolonizacija vankomicin-rezistentnim enterokokima (VRE), osobito na američkom kontinentu. Te su infekcije izuzetno opasne i teško ih je kontrolirati, budući da su ti sojevi rezistentni na lijekove do sada upotrebljavane u njihovoj terapiji (aminoglikozidi, ampicilin). Danas je na raspolaganju i linezolid, ali već je opisana pojava sojeva rezistentnih i na taj antibiotik. Uz problem rezistencije, ni kliničke studije nisu pokazale korist od davanja vankomicina u prvoj liniji, kao ni od empirijskog dodavanja vankomicina u terapiju nakon 48 h perzistentnog febriliteta.[20,21] Zbog toga se vankomicin preporučuje dodati samo ako postoji osnovana sumnja da se radi o gram-pozitivnome rezistentnom uzročniku npr. kod sumnje na infekciju povezanu s intravaskularnim kateterom, kolonizacije pneumokokom rezistentnim na penicilin ili sojem *S. aureusa* rezistentnim na meticilin, kod nalaza gram-pozitivnih koka u hemokulturi prije nego je antibiogram dostupan te ako postoji hipotenzija i drugi znakovi septičnog šoka. Ako je u određenoj sredini zapažena česta pojava infekcija sojevima *Streptococcus viridansa* rezistentnim na penicilin, moguće je vankomicin uključiti u inicijalnu terapiju, a ako se ne dokaže infekcija njime, treba prekinuti terapiju 24 do 48 h. U nekim centrima praksa je uključivanje vankomicina u inicijalnu terapiju ako je bolesnik prethodno primio intenzivnu kemoterapiju koja uzrokuje teško oštećenje sluznice (npr. visoke doze citarabina), ili je ciprofloksacin korišten u profilaksi. Treba naglasiti da nagla pojava vrućice iznad 40°C može upućivati na viridansnu sepsu te se tada preporučuje uključiti vankomicin inicijalno.

## Procjena učinka terapije i odluka o promjeni terapije

Iako je u kliničkoj praksi donekle uobičajeno antibiotike prve linije zamijeniti nakon 48 h ako ne dođe do kliničkog poboljšanja, preporuka je da se inicijalna terapija ne mijenja u prva 3 do 5 dana, čak i kad je bolesnik i dalje febrilan, ali klinički stabilan. Ova se preporuka temelji na istraživanju koje je pokazalo da je u skupini hospitaliziranih bolesnika medijan vremena potrebnog do postizanja kliničkog odgovora bio čak 5 do 7 dana, dok je u pacijenata s malim rizikom to vrijeme bilo kraće, do 2 dana.[22] Naravno, valja pratiti razvoj kliničke slike, i ako se stanje bolesnika pogoršava, promijeniti terapiju. Također, ne treba posebno naglašavati da u slučaju identifikacije uzročnika valja terapiju prilagoditi osjetljivosti (slika 2).

Slika 2. *Procjena odgovora na terapiju*
Figure 2. *Assessment of response to treatment*




Prilagođeno iz/Adjusted from: *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.

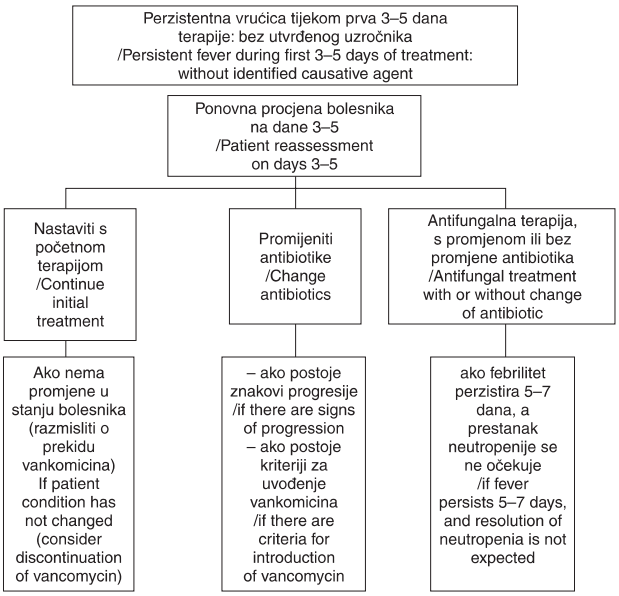
*Trajanje antibiotske terapije u slučaju povoljnoga kliničkog odgovora*

Ako postoje jasni mikrobiološki ili klinički dokazi infekcije (npr. radiološki dokazana pneumonija), terapiju valja nastaviti do potpunog nestanka znakova infekcije. Smatra se da je ukidanje terapije 4 dana nakon nestanka znakova infekcije, uz minimum od 7 dana ukupne terapije razumno, bez obzira na perzistentnu neutropeniju ako je stanje bolesnika stabilno. Često se u neutropeničnih pacijenata ne identificira uzročnik i ne nađe sijelo infekcije. Dosta kliničara smatra da antibiotsku terapiju treba nastaviti do oporavka broja neutrofila bez obzira na prestanak vrućice. U bolesnika koji su klinički stabilni, nemaju mukozitis, u kojih se ne planiraju daljnji invazivni zahvati i kemoterapija, može se ukinuti antibiotska terapija 5 do 7 dana nakon prestanka vrućice.

*Trajno prisutna vrućica duže od 5 do 7 dana*

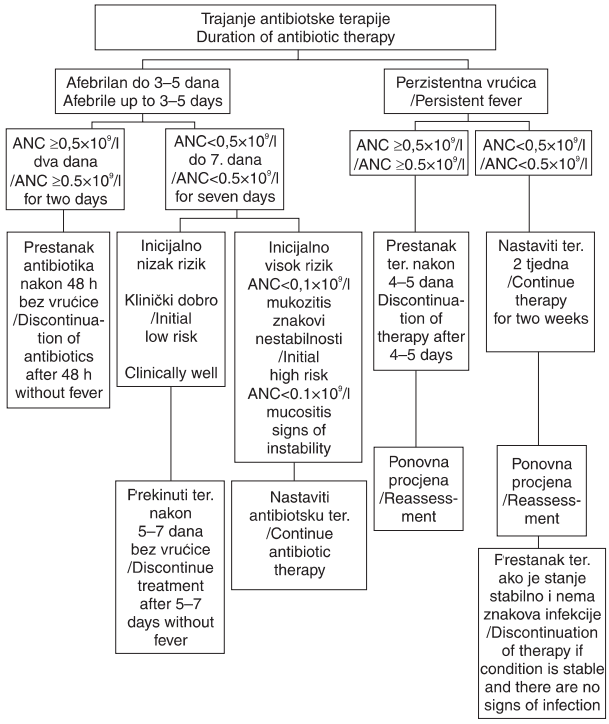
Ima više uzroka perzistentne vrućice u neutropeničnog bolesnika. Prvi je naravno rezistentna bakterijska infekcija ili bakterijska infekcija povezana s nekrozom tkiva (mukozitisom). Može se raditi i o bakteriji bez stanične stijenke, bez mogućnosti izolacije ili o nebakterijskoj infekciji (virus, parazit), resorptivnoj vrućici, gljivičnoj superinfekciji te o vrućici vezanoj uz primjenu lijeka ili transfuzije. Ako vrućica perzistira nakon 3 do 5 dana liječenja, treba ponovno procijeniti bolesnika, temeljito ga pregledati, tražeći mjesto infekcije. Korisno je ponoviti rendgenogram pluća. Uzimajući u obzir rezultate studije koja je pokazala da je u

Slika 3. *Terapijske opcije kod perzistentne vrućice 3–5 dana*
Figure 3. *Treatment options in persistent fever 3–5 days*




Prilagođeno iz/Adjusted from: *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.

Slika 4. *Prestanak antibiotske terapije*
Figure 4. *Discontinuation of antibiotic therapy*




ANC – apsolutni broj neutrofila/absolute neutrophil count
Prilagođeno iz/Adjusted from: *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.

40–69% neutropeničnih bolesnika s produženom vrućicom na autopsiji dokazana invazivna gljivična infekcija,[23] preporučljivo je učiniti CT toraksa i abdomena u potrazi za dokazima duboke gljivične infekcije. Treba pregledati mjesto insercije katetera, ponovno uzeti hemokulture i urinokulture, te eventualno obriske sa sumnjivih mjesta.

Ako vrućica perzistira, postoji nekoliko mogućnosti: a) nastaviti s istom antibiotskom terapijom; b) promijeniti antibiotike ili dodati nove; c) dodati antifungalne lijekove (slika 3). Nikada se ne preporučuje prekidanje antibiotske terapije u neutropeničnih pacijenata u svrhu lakše identifikacije uzročnika budući da je pokazano da prekidanje antibiotske terapije u neutropeničnih pacijenata s perzistentnom vrućicom može biti izuzetno opasno.[24] Nastavak dosadašnje empirijske terapije preporučuje se u stabilnih pacijenata u kojih se očekuje skori porast broja neutrofila. Ako se pogorša stanje bolesnika ili razviju komplikacije kao što su pojava abdominalne boli, plućnog infiltrata i sl., treba dodati nove antibiotike ili zamjeniti postojeću kombinaciju. Vankomicin treba uključiti ako postoje znakovi da bi se moglo raditi o gram-pozitivnoj infekciji. Empirijsko dodavanje vankomicina u terapiju nije se pokazalo korisnim.[21]

Treća mogućnost je uključenje antifungalnog lijeka. IDSA preporučuje započinjanje empirijske antifungalne terapije u bolesnika koji su febrilni 5 dana i kod kojih se ne očekuje skori oporavak neutropenije. Neki autori smatraju da s empirijskom antifungalnom terapijom treba započeti i ranije jer odgađanje terapije sustavnih gljivičnih infekcija izrazito smanjuje izglede za povoljan ishod liječenja. Odluka o trenutku uvođenja antifungalne terapije može biti individualizirana, ovisno o bolesniku, prisutnim faktorima rizika, vremenu očekivanog trajanja neutropenije te prethodnim dokazanim gljivičnim infekcijama. Uobičajeni izbor za empirijsku antifungalnu terapiju je amfotericin B. Iako je u posljednje vrijeme na tržištu postalo dostupno mnogo jednako učinkovitih a manje toksičnih lijekova, amfotericin B je zbog svoje niske cijene prvi izbor u empirijskoj terapiji (tablica 2). Ako se pojave znakovi toksičnosti terapije, konvencionalni amfotericin se može zamijeniti liposomskim pripravkom, kaspofunginom, itrakonazolom ili vorikonazolom.[25] Flukonazol je dobar izbor za empirijsku terapiju, no njegova je upotreba ograničena ako postoje znakovi sinusne infekcije, radiološki verificirani plućni infiltrati ili drugi razlozi za sumnju da se radi o infekciji aspergilusom ili sojevima *Candide* rezistentnim na flukonazol (*C. crusei* ili *C. glabrata*).

Najvažnija odrednica za ukidanje antimikrobne terapije u neutropeničnog bolesnika je perzistiranje neutropenije. Ako je bolesnik postao afebrilan i više nije neutropeničan, preporučuje se nastaviti s antimikrobnom terapijom barem 5 dana nakon što je broj neutrofila stabilan iznad $0,5\times10^9$/l. Manje su jasni stavovi ako je bolesnik trajno neutropeničan. Neki autori smatraju da je potrebno nastaviti s terapijom sve dok traje neutropenija. Takav pristup nosi manje rizika od razvoja teške infekcije, ali i više rizika od razvoja gljivične superinfekcije, toksičnosti lijeka itd. Ako je bolesnik afebrilan, a ne postoje faktori rizika kao što je teški mukozitis te ne postoje klinički znakovi infekcije, smatra se da se antibiotska terapija može ukinuti, ali se bolesnik mora intenzivno pratiti. Ako je bolesnik teško neutropeničan ($<0,1\times10^9$/l), ima oštećenje mukozne membrane i nestabilne vitalne znakove, valja svakako nastaviti antimikrobnu terapiju. U slučaju kad je bolesnik klinički dobro premda uz perzistentnu vrućicu i neutropeniju, individualno se može razmišljati o prekidu terapije nakon 2 tjedna (slika 4).

Ne postoji jedinstveno mišljenje o potrebnom trajanju antifungalne terapije. Smatra se da je moguće ukinuti empirijsku primjenu amfotericina B kada bolesnik više nije neutropeničan, klinički je stabilan, i ne postoje dokazi sistemske

gljivične infekcije. Neki autori smatraju da nije potrebno provoditi empirijsku terapiju duže od 2 tjedna čak i uz trajnu neutropeniju ako je bolesnik klinički dobro i ne postoje dokazi sistemske gljivične infekcije. Terapija dokazanih gljivičnih infekcija neće biti komentirana ovdje, budući da prelazi okvire ovog pregleda.

### Antivirusna terapija

Virusne bolesti su česte, osobito u bolesnika liječenih transplantacijom koštane srži, te su velik dijagnostički problem. Najučestalija je reaktivacija herpes simpleks infekcije (HSV), koja se može atipično prezentirati i nalikovati na mukozitis induciran terapijom. Preporučuje se kod teškog mukozitisa a u slučaju sumnje na reaktivaciju HSV-a započeti terapiju aciklovirom radi sprečavanja i bržeg cijeljenja lezija sluznica, mjesta ulaska patogenih bakterija. Što se tiče infekcije citomegalovirusom (CMV), CMV-negativni krvni produkti te oni iz kojih su odstranjeni leukociti dobar su način zaštite CMV-seronegativnih pacijenata, dok se za seropozitivne bolesnike preporučuje preemptivna terapija ganciklovirom u slučaju pozitivnog testa za rani antigen CMV-a. Preemptivna terapija označava početak terapije kod prve sumnje da bi se moglo raditi o infekciji nekim uzročnikom. Profilaktička upotreba antivirusnih lijekova se u većine neutropeničnih bolesnika izbjegava zbog njihove povećane toksičnosti;[26] svakako treba naglasiti da većina centara provodi profilaktičku terapiju aciklovirom kod pacijenata koji su podvrgnuti transplantaciji alogenih matičnih stanica, od trenutka kada postanu neutropenični pa sve i do godinu dana nakon transplantacije, budući da je u tom periodu najčešća reaktivacija HSV-a i varicella-zoster virusa (VZV).

### Profilaktička upotreba antimikrobnih lijekova

Pitanje potrebe antibiotske profilakse u neutropeničnih pacijenata još je uvijek neriješeno. IDSA ne preporučuje primjenu profilaktičke antibiotske terapije za vrijeme neutropenije, s iznimkom profilakse trimetoprim-sulfametoksazolom u bolesnika koji imaju rizik od razvoja infekcije *P. carinii.*[2] Razlozi za tu preporuku su strah od razvoja rezistencije te tvrdnja da studije nisu konzistentno dokazale smanjenje mortaliteta uz upotrebu profilakse. Najnovija metaanaliza radova koji su testirali profilaksu kinolonima u neutropeničnih pacijenata i njihov utjecaj na razvoj rezistencije pokazala je porast kolonizacije organizmima rezistentnim na kinolone koji međutim nije bio statistički značajan. Nije bilo razlike u broju bolesnika u kojih su se razvile infekcije uzrokovane rezistentnim patogenima.[27] Već je prije pokazano da antibiotska profilaksa smanjuje rizik od smrtnog ishoda, a profilaksa fluorokinolonima smanjuje rizik od svih uzroka mortaliteta, kao i od mortaliteta uzrokovanog infekcijom, vrućice, klinički i mikrobiološki dokazanih infekcija.[28] Čini se da je u neutropeničnih pacijenata korist od profilakse veća od potencijalne štete, osobito kada se očekuju duži periodi neutropenije (npr. terapija akutne leukemije, transplantacija matičnih stanica) te je tada opravdano primijeniti profilaksu kinolonima.[29]

Za profilaksu antifungalnim lijekovima pokazana je učinkovitost u smanjenju korištenja empirijske antifungalne terapije, kolonizacije, dokazanih invazivnih gljivičnih infekcija te smanjenju ukupne smrtnosti i smrtnosti povezane s invazivnim gljivičnim infekcijama.[30] Preporučuje se antifungalnu profilaksu primijeniti u pacijenata koji primaju indukcijsku terapiju za akutnu leukemiju, kao kod transplantacije autolognih i alogenih matičnih stanica, i to od početka terapije pa do oporavka neutrofila.[31] Uobičajena je profilaktička terapija flukonazolom, no zbog porasta incidencije gljivičnih infekcija sojevima rezistentnim na flukonazol, danas se sve češće u svrhu profilakse rabe novije generacije antifungalnih lijekova kao što je npr. vorikonazol. Njegov peroralni pripravak ima dobru oralnu raspoloživost, a učinkovit je protiv svih sojeva *Candida spp.* kao i *Aspergillus spp*.

### Zaključak

Kod promišljanja o antibiotskoj terapiji kod neutropeničnog bolesnika s vrućicom moramo procijeniti faktore rizika od razvoja teške infekcije. Pacijenti malog rizika mogu biti liječeni peroralnom terapijom u izvanbolničkim uvjetima. Kod pacijenta velikog rizika valja započeti antibiotsku terapiju antipseudomonasnim antibiotikom, ili kombinacijom s aminoglikozidom. Vankomicin je indicirano dodati ako postoji sumnja da je riječ o infekciji mekog tkiva ili kateterskoj infekciji, ili su iz hemokultura izolirani gram-pozitivni koki. Ako vrućica traje duže od 5 dana, valja razmisliti o promjeni antibiotske terapije i uvođenju antifungalne terapije. Vrijeme trajanja terapije ovisi o brzini oporavka broja neutrofila, trajanju vrućice te općem stanju bolesnika. U zaključku treba naglasiti da pristup neutropeničnom bolesniku s vrućicom treba individualizirati i prilagoditi kako karakteristikama pojedinačnog bolesnika tako i razini organizacije zdravstvene službe u određenoj sredini, a u bolničkim uvjetima također specifičnim mikrobiološkim uvjetima.

LITERATURA


1. *Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP i sur.* 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 1997;25:551–73.
2. *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.
3. *Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ.* Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Am Intern Med 1966; 64:328–40.
4. *Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ i sur.* Guidelines for the management of intravascular catheter-related infection. Clin Infect Dis 2001;32: 1249–72.).
5. *Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE i sur.* Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem cell transplant recipients: use of high resolution computed tomography. J Clin Oncol 1999; 17:796–805.
6. *Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB.* Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. Clin Infect Dis 2003;36:1103–10.
7. *Yadegarynia D, Tarrand J, Raad I, Rolston K.* Current spectrum of bacterial infections in patients with cancer. Clin Infect Dis 2003;37: 1144–5.
8. *Cordonnier C, Buzyn A, Leverger G i sur.* Epidemiology and risk factors for Gram-positive coccal infections in neutropenia: Toward a more targeted antibiotic strategy. Clin Infect Dis 2003;36:149–58.
9. *Kern W, Kurrle E, Schmeiser T.* Streptococcal bacteremia in adult patients with leukemia undergoing aggressive chemotherapy: a review of 55 cases. Infection 1990; 18:138–45.
10. *Elting LS, Bodey GP, Keefe BH.* Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case-control study of predisposing factors. Clin Infect Dis 1992;14:1201–7.
11. *Kern WV, Cometta A, de Bock R i sur.* Oral versus intravenous empirical therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. N Engl J Med 1999;341:312–8.
12. *Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T i sur.* A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. N Engl J Med 1999;341:305–11.

13. *Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB i sur.* The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: a multinational scoring system for identify low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol 2000;18: 3038–51.
14. *Rubinstein E, Lode H, Grassi C.* Ceftazidime monotherapy vs. ceftriaxone/tobramycin for serious hospital-acquired gram-negative infections. Antibiotic Study Group. Clin Infect Dis 1995; 20:1217–28.
15. *Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J i sur.* A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. N Engl J Med 1986; 315:552–8.
16. *Behre G, Link H, Maschmeyer G i sur.* Meropenem monotherapy versus combination therapy with ceftazidime and amikacin for empirical treatment of febrile neutropenic patients. Ann Hematol 1998; 76:73–80.
17. *Del Favero A, Menichetti F, Martino P i sur.* A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. Clin Infect Dis 2001; 33:1295–301.
18. *Rolston KV, Berkey P, Bodey GP i sur.* A comparison of imipenem to cephtazidime with or without amikacin as empiric therapy in febrile neutropenic patients. Arch Intern Med 1992;152:283–91.
19. *Feld R, DePauw B, Berman S i sur.* Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. J Clin Oncol 2000;18:3690–8.
20. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy Cooperative Group, National Cancer Institute of Canada–Clinical Trials Group. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. J Infect Dis 1991; 163:951–8.
21. *Cometta A, Kern WV, De Bock R i sur.* Vankomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacilin-tazobactam monotherapy. Clin Infect Dis 2003;37:382–9.
22. *Elting LS, Rubenstein EB, Rolston K i sur.* Time to clinical response: an outcome of antibiotic therapy of febrile neutropenia with implications for quality and cost of care. J Clin Oncol 2000;18:3699–706.
23. *Bodey GP, Bueltmann B, Duguid W i sur.* Fungal infections in cancer patients: an international autopsy survey. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992;11:99 –109.
24. *Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG.* Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. Am J Med 1982;72:101–11.
25. *Flückiger U, Marchetti O, Bille J i sur.* Treatment options of invasive fungal infections in adults. Swiss Med Wkly 2006;136:447–63.
26. *Wade JC.* Viral Infections in patients with hematological malignancies. American Society of Haematology Education Book 2006.
27. *Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L.* Effect of quinolone prophylaxis in afebrile neutropenic patients on microbial resistance: systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2007;59: 5–22.
28. *Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L.* Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. Ann Intern Med 2005;142:979–95.
29. *Leibovici L, Paul M, Cullen M, Bucaneve G i sur.* Antibiotic Prophylaxis in Neutropenic Patients. Cancer 2006; 107: 1743–51.
30. *Glasmacher A, Prentice AG.* Evidence-based review of antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies. J Antimicrob Chemother 2005;56 Suppl 1:i23–i32.
31. *Bow EJ.* Of Yeasts and Hyphae: A hematologist's approach to antifungal therapy. American Society of Haematology Education Book 2006).

# ULOGA OMEGA-3 MASNIH KISELINA IZ RIBA U PREVENCIJI KARDIOVASKULARNIH BOLESTI

## THE ROLE OF OMEGA-3 FATTY ACIDS FROM FISH IN PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES

ŽELJKO REINER, EUGENIA TEDESCHI-REINER, GORDANA ŠTAJMINGER*

**Deskriptori:** Omega-3 masne kiseline – farmakologija, terapijska upotreba, doziranje; Kardiovaskularne bolesti – prevencija; Infarkt miokarda – prevencija, smrtnost; Aritmija – etiologija, prevencija; Iznenadna srčana smrt – prevencija

**Sažetak.** Riba, odnosno riblje ulje, izvor je omega-3 masnih kiselina – višestruko nezasićenih esencijalnih masnih kiselina. One u dozi od 1 g na dan u bolesnika s preboljelim infarktom miokarda značajno smanjuju ukupnu smrtnost i rizik od iznenadne smrti zbog aritmija. U posljednje je vrijeme u žarištu zanimanja upravo mehanizam antiaritmijskog djelovanja omega-3 kiselina kojim se ti korisni učinci dobrim dijelom objašnjavaju. Naime, one utječu na ionske kanale u membranama stanica srca, povećavaju prag za fibrilaciju klijetki i povećavaju varijabilnost ritma srca. Iako podaci o učincima tih kiselina u primarnoj prevenciji nisu tako nedvojbeni kao oni u sekundarnoj, čini se da je opravdana uporaba omega-3 kiselina i u primarnoj prevenciji. U višim se dozama (2 do 4 g na dan) daju za liječenje hipertrigliceridemije. Mogući mehanizmi kojima omega-3 masne kiseline smanjuju rizik od kardiovaskularnih bolesti uključuju, osim spomenutih, antitrombotičke (smanjuju agregaciju i reaktivnost trombocita, smanjuju viskoznost plazme, potiču fibrinolizu) i protuupalne učinke (smanjuju IL-6, MCP-1, TNF), poboljšanje funkcije endotelnih stanica krvnih žila (primjerice potiču lučenje dušičnog oksida), smanjenje očitovanja adhezijskih molekula na endotelu, kočenje migracije i proliferacije glatkih mišićnih stanica te sniženje arterijskog tlaka. Na temelju opsežnih kliničkih istraživanja danas se smatra da bi se omega-3 masne kiseline trebale u najmanju ruku davati u sekundarnoj prevenciji bolesnicima s preboljelim infarktom miokarda. Pokazano je također da je u sekundarnoj prevenciji davanje bolesnicima s preboljelim infarktom miokarda visoko pročišćenih i koncentriranih omega-3 masnih kiselina uz uobičajeno liječenje financijski isplativo u usporedbi sa samo uobičajenim liječenjem. Potrebno je naglasiti da nema značajnih interakcija lijekova s omega-3 masnim kiselinama.

* **Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb** (akademik Željko Reiner, dr. med.); **Klinika za očne bolesti KB Sestre milosrdnice** (doc. dr. sc. Eugenia Tedeschi-Reiner, dr. med.), **Poliklinika dr. Gordana Štajminger, Zagreb** (Gordana Štajminger, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Akademik Ž. Reiner, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb

Primljeno 18. lipnja 2007., prihvaćeno 25. listopada 2007.