

Zavod za hematologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

LIJEČENJE FEBRILNOG IMUNOSUPRIMIRANOG BOLESNIKA THE TREATMENT OF FEBRILE IMMUNOSUPPRESSED PATIENT

Mirando Mrsić

Sažetak

Infekcije su glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta u imunokompromitiranih bolesnika. Nepravodobno prepoznavanje infekcije u tih bolesnika može dovesti do brzog razvoja septičkog šoka i smrti unatoč poduzetim terapijskim mjerama. Prepoznavanje i liječenje infekcija u imunokompromitiranih bolesnika predstavlja za kliničara težak zadatak iz više razloga: kliničke manifestacije infekcija u nekih bolesnika teško se razlikuju od kliničkog tijeka njihove bolesti (npr. febrilitet u bolesnika s reumatološkim bolestima); učinak imunosupresivne terapije može uzrokovati nedostatak uobičajenih manifestacija infekcije kao što su temperatura i upala (npr. primjena glukokortikosteroida); spektar mogućih uzročnika infekcije je vrlo širok što otežava primjenu ciljane empirijske antiinfektivne terapije.

Temperatura sa ili bez vidljivog mjesta infekcije najčešći je znak nastanka infekcije u bolesnika koji primaju imunosupresivnu terapiju. Pneumonije su najčešći uzrok po život opasnih infekcija u bolesnika koji primaju imunosupresivnu terapiju.

Temperatura sa ili bez vidljivog mjesta infekcije najčešći je znak nastanka infekcije u bolesnika koji primaju imunosupresivnu terapiju. Pneumonije su najčešći uzrok po život opasnih infekcija u bolesnika koji primaju imunosupresivnu terapiju.

Ključne riječi

imunosupresivna terapija, infekcije, febrilna neutropenija

Summary

Infections are a major cause of morbidity and mortality in immunocompromised patients. The recognition and treatment of infections in this patient population are particularly difficult task for several reasons: the clinical manifestation of infection may be indistinguishable from those of the underlying disease; the effect of immunosuppressive therapy may diminish the usual dis-

ease manifestation; the spectrum of potential pathogens is large, making empirical treatment difficult.

Fever with or without a clinically obvious source is a frequent presenting feature of serious infections in immunosuppressive patients. Pneumonia is one of the most frequent life-threatening infections in patients receiving immunosuppressive therapy.

Key words

immunosuppressive therapy, infections, febrile neutropenia

Uvod

Infekcije su glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta u imunokompromitiranih bolesnika. Nepravodobno prepoznavanje infekcije u tih bolesnika može dovesti do brzog razvoja septičkog šoka i smrti unatoč poduzetim terapijskim mjerama. Prepoznavanje i liječenje infekcija u imunokompromitiranih bolesnika predstavlja za kliničara težak zadatak iz više razloga: kliničke manifestacije infekcija u nekih

bolesnika teško se razlikuju od kliničkog tijeka njihove bolesti (npr. febrilitet u bolesnika s reumatološkim bolestima); učinak imunosupresivne terapije može uzrokovati nedostatak uobičajenih manifestacija infekcije kao što su temperatura i upala (npr. primjena glukokortikosteroida); spektar mogućih uzročnika infekcije je vrlo širok što otežava primjenu ciljane empirijske antiinfektivne terapije.

Klinička slika infekcija u imunokompromitiranih bolesnika

Temperatura sa ili bez vidljivog mjesta infekcije najčešći je znak nastanka infekcije u bolesnika koji primaju imunosupresivnu terapiju. U reumatoloških bolesnika temperatura kao znak aktivne bolesti prisutna je u

većine bolesnika te stoga porast temperature može biti neprepoznat. Primjerice u bolesnika sa sistemskim lupus eritematodesom oko jedna trećina ih se hospitalizira zbog febriliteta nejasnog uzroka. U oko 2/3 slučajeva tempera-

tura je uzrokovana samom bolešću dok je u jedne trećine uzrokovana razvojem infekcije. U oko 25% bolesnika sa lupusom i dokumentiranom infekcijom bakterijemija je u polovice uzrok nastanka infekcije. Smrtnost imunokompromitiranih bolesnika s bakterijemijom je oko 33% što samo po sebi podcrtava značaj pravodobne dijagnoze i empirijske terapije. Većina bolesnika sa smrtnim ishodom primala je u terapiji glukokortikosteroida koji zbog svog antiinflamatornog i antipiretskog učinka minimiziraju znakove upale. Primjerice u bolesnika koji prima glukokortikosteroide slika akutnog abdomena koja bi bila karakterizirana visokom temperaturom i bolovima u abdomenu praktički može izostati.

Pneumonije su najčešći uzrok po život opasnih infekcija u bolesnika koji primaju imunosupresivnu terapiju. Klinička slika može biti od teške sa visokom temperaturom, kašljem i infiltrativnim promjenama u plućnom parenhimu do blage kliničke slike posebno u skupini bolesnika koji primaju glukokortikosteroide.

U bolesnika s različitim reumatološkim bolestima propagacija bolesti u središnji živčani sustav (SŽS) nije tako rijetka pojava. U tih bolesnika zbog primjene imunosupresivne terapije može doći do razvoja infekcija SŽS koje u nekim slučajevima teško se razlikuju od kliničke slike osnovne bolesti. Najčešće se radi o akutnom i kroničnom meningitisu te fokalnim lezijama mozgovine.

Tablica 1. Uzročnici infekcija u imunokompromitiranih bolesnika
Table 1. Causes of infections in immunocompromised patients

Mjesto infekcije	Klinička slika	Uzročnik	Dijagnostika
Krv	Bakterijemija (temperatura sa ili bez lokalne infekcije)	Zlatni stafilokok Enterokok Gram negativne bakterije Kandida	Hemokulture
Gornji respiratorni trakt	Sinusitis	Streptokok pneumonije Hemofilus influenze Piogeni streptokok Zlatni stafilokok Anaerobne bakterije Virusi	Aspiracija sinusa Biopsija sluznice (u slučaju negativnog rezultata primijeniti empirijsku antibiotsku terapiju)
Donji respiratorni trakt	Bronhopneumonija Pneumonija	Streptokok pneumonije Hemofilus influenze Zlatni stafilokok Gram negativne bakterije Legionela Mikoplazma pneumonije Klamidija pneumonije Oportunističke infekcije: Pneumocistis karini, Kandida, Aspergillus, Mukor, Rizopus, Fuzarijum, Kriptokok, Histoplazma) Mikobakterija Nokardija Citomegalovirus	Rtg srca i pluća CT pluća ili MR Serologija Kultura iskašljaja Bronhoskopija Transbronhalna ili transtorakalna biopsija Torakocenteza Otvorena biopsija pluća
Središnji živčani sustav	Meningitis Encefalitis	Kriptokok, Litreija, Streptokok pneumonije, Hemofilus influenze, Neiserija, Nokardija, Toksoplazma, Aspergillus, Kandida	CT ili MR mozga, Lumbalna punkcija Stereotaksijska biopsija mozga
Genitourinarni trakt	Dizurične tegobe	Gram negativne bakterije, Koagulaza negativni stafilokok, Kandida	Urinokultura UZV ili CT
Kosti i zglobovi	Artritis Osteomijelitis	Zlatni stafilokok Hemofilus influenze (djeca < 5 godina) Streptokoki Gram negativne bakterije Kandida	Rtg kosti Scintigrafija kosti UZV CT ili MR Kultura sinovijalne tekućine Kultura punktata

Od svih infekcija u bolesnika koji primaju imunosupresivnu terapiju najčešće se dijagnosticiraju upale do-

njih dišnih puteva (30-50% bolesnika). U tablici 1 prikazane su najčešća mjesta infekcije i najčešći uzročnici.

Liječenje infekcija u imunokompromitiranih bolesnika

Liječenje infekcija u imunokompromitiranih bolesnika može se podijeliti u dvije velike skupine, empirijska i ciljana terapija.

Empirijska terapija primjenjuje se u bolesnika s febrilitetom i neutropenijom dok se ciljana terapija može primijeniti u bolesnika koji imaju normalne ili blago snižene vrijednosti neutrofila.

Učestalost i težina infekcija ovisi o težini i trajanju neutropenije (vidi tablicu 2.)

Tablica 2. Rizik nastanka infekcije i broj neutrofila
Table 2. Infection risk and neutrophile count

Broj neutrofila	<100	500	1000	1500	2000
Rizik infekcije	28%	19%	10%	5%	2%

Empirijska terapija primjenjuje se u imunosuprimiranih bolesnika u kojih nema dokazane infekcije, a klinička slika ukazuje na razvoj septičkog šoka. Posebice u bolesnika s temperaturom, neutropenijom i znacima teške infekcije potrebno je odmah započeti s antibiotskom terapijom uz istovremenu agresivnu dijagnostiku u svrhu izolacije uzročnika (vidi tablicu 1). U em-

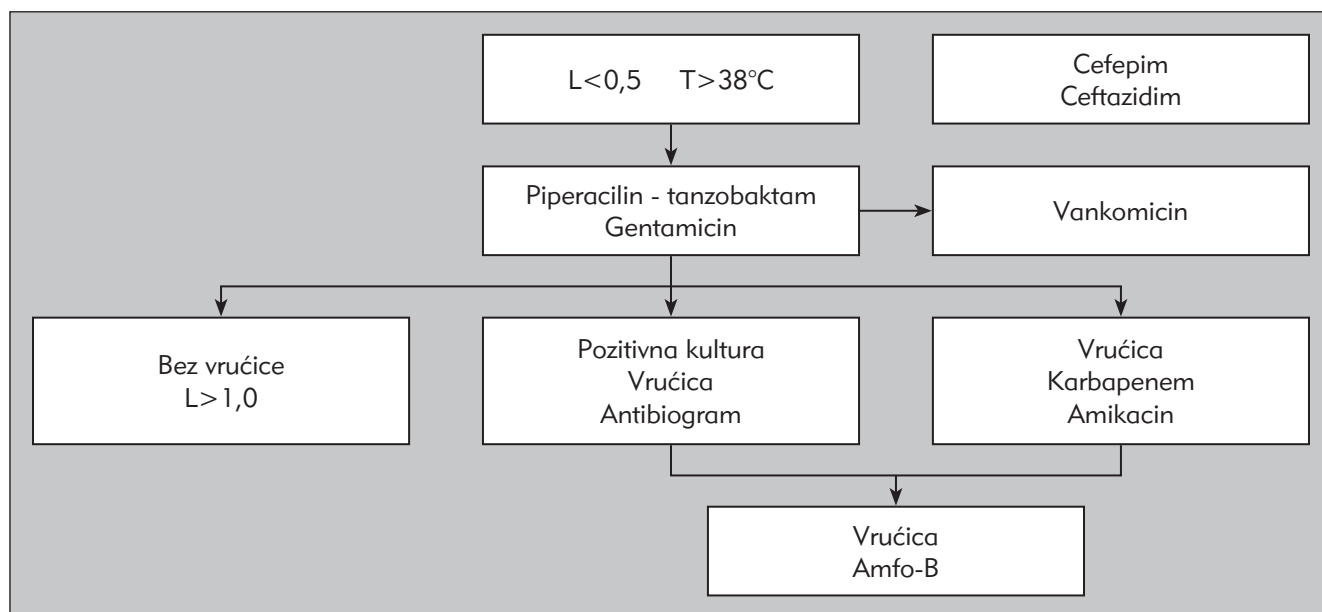
pirijskoj terapiji posebno mjesto ima antibiotska terapija protiv pseudomonasa zbog visoke smrtnosti infekcije ovom bakterijom u febrilnih neutropeničnih bolesnika. Posljednih godina zbog razvoja meticilin rezistentnih sojeva stafilokoka u empirijsku terapiju uvodi se uz anti-pseudomonasni antibiotik i vankomicin kao dva obvezna antibiotika u standardnoj shemi empirijske terapije koju prikazuje slika.

Ovisno o spektrumu gljivičnih izolata na pojedinom odjelu kao treća linije terapije uz amfotericin B primjenjuju se i novi antifungici kao što su vorikonazol kaspofungin.

U bolesnika koji imaju trajni ili privremeni centralni venski kateter empirijsku ili ciljanu terapiju treba prilagoditi spektru infekcija koje su vezane uz taj implantat. U tablici 3 prikazane su najčešće infekcije u bolesnika s centralnim venskim kateterom.

Terapija imunokompromitiranog bolesnika bilo da je tome uzrok kemoterapija, transplantacija hematopoetskih matičnih stanica ili primjena imunosupresivnih lijekova zahtijeva brzu reakciju te neodložnu primjenu anti-infektivnih lijekova. Obzirom na rizik od nastanka infek-

Slika. Empirijska anti-infektivna terapija
Figure. Empirical anti-infective therapy



Tablica 3. Infekcije u bolesnika s centralnim venskim kateterom
Table 3. Infections in patients with central venous catheter

Mjesto infekcije	Terapijski zahvat
Infekcija na ulaznom mjestu katetera	Empirijski primijeniti vankomicin ili ciljanu antibiotsku terapiju
Infekcija tunela katetera	Izvaditi kateter, empirijski primijeniti vankomicin ili ciljanu antibiotsku terapiju
Pozitivne hemokulture	Izvaditi kateter i ODMAH primijeniti ciljanu antibiotsku terapiju

cija bolesnici se mogu podijeliti u dvije skupine, visokog i niskog rizika. U skupinu visokog rizika spadaju bolesnici koje sa leukemijom te bolesnici koji se liječe transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica. U tih bolesnika potrebno je odmah započeti s empirijskom antibiotskom terapijom uz sve nužne mjere potpore te agresivnu dijagnostičku proceduru u svrhu što ranije izolacije uzročni-

ka. U skupinu niskog rizika spadaju bolesnici koji imaju preko 1000 neutrofila uz uredan nalaz na plućima, a jetri i bubrezima u kojih se očekuje trajanje neutropenije manje od 7 dana. Iako se radi o bolesnicima niskog rizika u terapiju je nakon uzimanja svih potrebnih briseva i materijala za izolaciju uzročnika započeti s antibiotskom terapijom u skladu sa očekivanim spektrom uzročnika.

Literatura

1. Badiie P, Kordbacheh P, Alborzi A, Zeini F, Mirhendy H, Mahmoody M. Fungal infections in solid organ recipients. *Exp Clin Transplant* 2005;3(2):385-9.
2. Bjorklund A, Aschan J, Labopin M, Remberger M, Ringden O, Winiarski J, Ljungman P. Risk factors for fatal infectious complications developing late after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007 Sep 24;(Epub ahead of print).
3. Carbone J, Sarmiento E, Palomo J, Fernandez-Yañez J, Muñoz P, Bouza E, Rodríguez-Molina J, Llanio N, Fernandez-Cruz E. The potential impact of substitutive therapy with intravenous immunoglobulin on the outcome of heart transplant recipients with infections. *Transplant Proc* 2007;39(7):2385-8.
4. Diep JT, Kerr LD, Sarebahi S, Tismenetsky M. Opportunistic infections mimicking gastrointestinal vasculitis in systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol* 2007;13(4):213-6.
5. Fernández Guerrero ML, Ramos JM, Marro J, Cuenca M, Fernández Roblas R, de Górgolas M. Bacteremic pneumococcal infections in immunocompromised patients without AIDS: the impact of beta-lactam resistance on mortality. *Int J Infect Dis* 2003 Mar;7(1):46-52.
6. Jain A, Orloff M, Kashyap R, Lansing K, Betts R, Mohanka R, Menegus M, Ryan C, Bozorgzadeh A. Does valganciclovir hydrochloride (valcyte) provide effective prophylaxis against cytomegalovirus infection in liver transplant recipients? *Transplant Proc* 2005;37(7):3182-6.
7. Jandrlić M, Kalenić S, Labar B, Nemet D, Jakić-Razumović J, Mrić M, Plecko V, Bogdanić V. An autopsy study of systemic fungal infections in patients with hematologic malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14(9):768-74.
8. Kang I, Park SH. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15(5):528-34.
9. Lass-Flörl C, Resch G, Nachbaur D, Mayr A, Gastl G, Auberger J, Bialek R, Freund MC. The value of computed tomography-guided percutaneous lung biopsy for diagnosis of invasive fungal infection in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2007;45(7):e101-4.
10. Malani AN, Kauffman CA. Changing epidemiology of rare mould infections: implications for therapy. *Drugs* 2007;67(13):1803-12.
11. Maschmeyer G, Haas A, Cornely OA. Invasive aspergillosis: epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. *Drugs* 2007;67(11):1567-601.
12. Opastirakul S, Chartapisak W. Infection in children with lupus nephritis receiving pulse and oral cyclophosphamide therapy. *Pediatr Nephrol* 2005;20(12):1750-5.
13. Pryor BD, Bologna SG, Kahl LE. Risk factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high-dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39(9):1475-82.
14. Schmidt-Hieber M, Blau IW, Schwartz S, Uharek L, Weist K, Eckmanns T, Jonas D, Rüdén H, Thiel E, Brandt C. Intensified strategies to control vancomycin-resistant enterococci in immunocompromised patients. *Int J Hematol* 2007;86(2):158-62.