

Febriilse neutropeeniaga vähihaige käsitus

Kristiina Ojamaa

Aleksei Nelovkov

Onkoloogilise taastusravi konverents
Tartu 2013

Tänapäeva keemiaravi

- Oluline komponent vähihaige ravis
- Keemiaravi teostamine kuratiivsel, neoadjuvantsel, adjuvantsel ja palliatiivsel eesmärgil
- Süsteemne ravi: intravenoosne, suukaudne, subkutaanne manustamisviis
- Kasutatakse ühte ravimit või mitme ravimi kombinatsiooni

Keemiaravi kõrvaltoimed

- Esinevad sageli: juuste väljalangemine; söögiisu puudus, maitse- ja lõhnatundlikkuse häired, iiveldus ja oksendamine, väsimus, perifeerne neuropaatia, naha- ja küünte muutused, suukuivus, mukosiit, kõhulahtisus, kõhukinnisus, reproduktiivse funktsiooni häired, seksuaalsuse muutused, mõtlemise- ja mäluhäired, depressioon, infektsioonid...

Keemiaravi hematoloogilised kõrvaltoimed

- Aneemia
- Leukopeenia
- Trombotsütopeenia

Leukopeenia vähihaigel

- Keemiaravi túsistusena
- Luuüdi infiltratsioonist kasvaja poolt
- Muudest kasutatavatest ravimitest

Keemiaravist tingitud leukopeenia

- Suurim leukotsüütide hulga langus 7-14. päeval peale keemiaravi
- Leukotsüütide hulga taastumine sellele ajale järgneval 7-10 päeval
- Neutrofiilide ülesanne kaitsta organismi bakter- ja seeninfektsioonide eest.
- Neutropeenia risk 1- 42 päeva peale keemiaravi.

Febriilne neutropeenia (FN)

- Neutropeenia – ANC (absoluutne neutrofiilide hulk) $< 1,0 \times 10^9/L$
- Tõsine neutropeenia – ANC $< 0,5 \times 10^9/L$
- Sügav neutropeenia – ANC $< 0,1 \times 10^9/L$

- Febriilne temperatuur – ühekordsel mõõtmisel oraalselt $\geq 38,5^\circ C$ või kahel järjestikusel mõõtmisel $\geq 38^\circ C$ 2h jooksul.

Kõrgenenud FN riskiga patsient

- Vanem iga - ≥ 65 eluaastat
- Halvem üldseisund – ECOG ≥ 2
- Puudulik toitumine – albumiin $< 35\text{g/L}$
- Varasem FN episood – kui FN episood ilmneb peale 1. ravikuuri, tõuseb 2-6 ravikuuri risk FN tekkeks 4-kordseks
- Kaasuvad haigused – šanss FN tekkeks tõuseb vastavalt 27%, 67% ja 125%, kui esineb 1, 2 või enam kaasuvat haigust

Suremus feбриilse neutropeenia tõttu

- Soliidtuumorite puhul ~5%
- ~ 1% madala-riskiga haigete puhul
- ~11% hematoloogiliste haigustega
- Tõestatud bakterieemiaga :
 - G- bakterite puhul 18% suremus
 - G+ bakterite puhul 5% suremus

FN risk sõltuvalt pahaloomulisest kasvajast

Kasvaja	FN (%)
Äge leukeemia/MDS	85-95
Pehme kudede sarkoom	27
NHL/müeloom	26
Idurakuline kartsinoom	23
Hodgkini lümfoom	15
Munasarjavähk	12
Kopsuvähk	10
Kolorektaalvähk	5,5
Pea- ja kaela kartsinoom	4,6
Rinnavähk	4,4
Eesnäärmevähk	1

FN riski suurendavad keemiaravimid

RAVIM	DOOS
Antratsükliinid	≥ 90mg/m ²
Tsisplatiin	≥ 100mg/m ²
Ifosfamiid	≥ 9g/m ²
Tsüklofosfamiid	≥ 1g/m ²
Etoposiid	≥ 500mg/m ²
Tsütarabiin	≥ 1g/m ²
Kõrge doosisagedusga ravi	CHOP-14
Antratsükliin+taksaan± tsüklofosfamiid	rinnavähi raviskeem

FN-ga patsiendi riski hindamine ja ravivalik, MASCC (Scoring system to identify patients with cancer and febrile neutropenia at low risk of medical complications)

TUNNUS	OSAKAAL
FN ilma või väheste sümptomitega	5
Hüpotensiooni ei esine (RR> 90mmHg)	5
Ei esine kroonilist obstruktiivset kopsuhaigust	4
Soliidtuumor või hematoloogiline kasvaja ilma eelneva seeninfektsioonita	4
Infusioonravi vajavat dehüdratatsiooni ei esine	3
FN mõõdukate sümptomitega	3
Patsiendi üldseisund võimaldab ambulatoorset ravi	3
Vanus < 60 eluaasta	2

MASCC skoor

- ≥ 21 , ilma riskifaktoriteta – ei vaja hospitaliseerimist, FN ravi ambulatoorne, **madal risk**
- ≥ 21 ja riskifaktoritega - vajalik hospitaliseerimine
- ≤ 21 - vajalik hospitaliseerimine, **kõrge risk**

Kõrge risk

- > 7 päeva kestev neutropeenia ja sügav neutropeenia ($ANC < 0,1 \times 10^9 /L$ peale tsütotoksilist keemiaravi)
- Tõsiste kaasuvate haigusetega , k.a. hüpotensioon, pneumoonia, esmane kõhuvalu, neuroloogilised muutused
- Patsiendid tuleb hospitaliseerida empiriiliseks antibakteriaalseks raviks

Madal risk

- Eeldatavalt neutropeenia lühike kestus (< 7 päeva)
- Puuduvad või väheste kaasuvate haigustega
- Võimalus suukaudseks empiiriliseks raviks ambulatoorselt

Eeldused FN ambulatoorseks raviks

- Elukoht 50km raadiuses haiglast
- Perearst ja/või onkoloog nõustub ambulatoorse raviga
- Patsiendil on võimalik sagedased visiidid haiglasse, perearsti juurde
- Elab koos perekonnaliikme või hooldajaga 24h
- Transpordi ja telefoni kasutamise võimalus 24h
- Patsiendil on hea ravisoostumus

Peamised infektsioonikolde FN vähihaigel

- Intravenoossed kateetrid
- Respiratoorne trakt (pneumoonia, sinusiit)
- Gastrointestinaalne trakt (mukosiit, ösofagiit, enterokoliit)
- Nahk ja pehmed koed (tselluliit, perianaalne tselluliit)
- Urogenitaaltrakt (kusepõiekateeter)
- Kesknärvisüsteem (meningiit, entsefaliit)

FN diagnostika

- Kliinilise vere analüüs, Hgb, Leu, Tr
- Neeru-ja maksafunktsiooni näitajad
- C-reaktiivne valk, vajadusel prokaltsitoniin (PCT)
- Mikrobioloogilised külvid kahtlustatavatest põletikulokalisatsioonidest, verekülvid (2...3x)
 - Enne AB ravi alustamist
- Tsentraalveenikateetri olemasolul verekülv nii kateetrist kui ka perifeersest veenist, võimalusel kateetri otsa mikrobioloogiline uuring (külv)
- Röntgenogramm kopsudest

Antibakteriaalne ravi kõrge riskiga patsientidel

- Vajalik hospitaliseerimine
- Empiiriliste antibiootikumide manustamine intravenoosselt
- Monoteraapia tseftasidiimi (Fortum), tsefepiimi (Cephepime), piperatsilliin-tasobaktaami (Tazocin) või septilise šoki korral karbapeneemiga (meropeneem või imipeneem (Tienam))
- Vajadusel lisada aminoglükosiid (Gentamütsiin, Amikatsiin): püsiv febrilne palavik, raske infektsioon
- Vankomütsiini kaaluda tsentraalveenikateeterinfektsiooni, MRSA või *Enterococcus faecium* kandluse ning raske sepsise (ebastabiilse hemodünaamika) korral
- Esimene antibiootikumi manustamine 1 h jooskul meditsiinasutusse sabumisest

Antibakteriaalne ravi madala riskiga patsientidel

- Empiiriline ravi tsiprofloksatsiini ja amoksitsilliin-klavulaanhape kombinatsiooniga suukaudselt
- Penitsilliiniallergia korral kombinatsiooniks tsiproflaksatsiin klindamütsiiniga
 - kõhulahtisuse ja *Cl. difficile* infektsiooni oht

Antibakteriaalse ravi kestus

- Tõestatud tekitaja puhul vastavalt antibiootikumi juhendile
- Kuni
 - neutrofiilide hulk $> 0,5 \times 10^9/L$
 - patsient on palavikuvaba 48h

Seeninfektsioon

Kõrge risk

- Antifungaalset ravi kaaluda ja invasiivset seeninfektsiooni kahtlustada kestva palaviku korral 4-7 päeva kestnud antibiootikumravi foonil
- Eeldatava neutropeenia kestusega > 7 päeva
- Flukonasool 400 mg x 1...2 i/v

Madal risk

- Invasiivse seeninfektsiooni risk on madal
- Rutiinne empiiriline antifungaalne ravi pole soovitatav

Profülaktika

- Suure neutropeenias riski korral kasutada granulotsüütide kolooniaid stimuleerivaid kasvufaktoreid
- Vajadusel (!) profülaktiline antibakteriaalne ravi fluorokinolooniga
 - Tsiprofloksatsiin
 - Rutiinne profülaktika ei ole soovitatav (NB! Resistentsuse oht!)
- Gripivastane vaktsineerimine
- Pneumokokivastane (ja muu) vaktsineerimine