

Febriilne neutropeenia – keemiaravi sage ja potentsiaalselt eluohtlik kõrvaltoime

Elen Vettus¹, Kersti Oselin^{1,2}

Keemiaravi kõrvaltoimena tekivad luuüdi toksiline kahjustus, sealhulgas febriilne neutropeenia (FN) ja selle tüsistused, on üheks olulisemaks keemiaravi piiravaks teguriks. Risk FN-i tekkeks on kõige suurem 7–10 päeva pärast keemiaravi. FN on potentsiaalselt eluohtlik erakorraline seisund onkoloogide tegevuses.

Tüsistuste tekke riski kliiniline hindamine ja patsiendi kuulumine suure või väikse riskiga rühma on oluline antibakteriaalse ravi valikul. Suremus suure riskiga patsiendirühmas võib ulatuda kuni 40%-ni, seetõttu on oluline laia toimespektriga antibakteriaalse ravi kiire alustamine. Patsiendil, kes kuulub väikse riski rühma ning kes vastab kindlatele kriteeriumitele (vt allpool), võib alustada antibakteriaalset ravi kodus suu kaudu.

FN võib viia keemiaraviks kasutatavate ravimite annuste vähendamise, ravi edasilükkamise ning isegi ravi lõpetamiseni ning kõik see võib muuta haiguse kulgu.

Keemiaravi toimib rakutsüklis erinevatesse protsessidesse ja mõjutab eelkõige kiirelt jagunevaid rakke, kuhu kuulub ka luuüdi vereloome. Üks sagedamini esinev tsütostaatikumide kõrvaltoime on luuüditoksilisus, mis viib perifeersesse verre jõudvate rakkude vähenemiseni. Tekkida võib üht tüüpi rakkude vähenemine – leukopeenia, neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia – või kõigi vere vormelementide vähenemine – pantsütopeenia (1). Keemiaravist tingitud kõrvaltoimete, sealhulgas perifeerses vereringes olevate vererakkude vähenemise raskusastme hindamiseks on välja töötatud CTCAE skaala (ingl *Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Skaalal on kõrvaltoimed jagatud

viide raskusastmesse. Raskusaste 5 tähendab, et kõrvaltoime lõppes patsiendi surmaga (vt tabel 1). Lähtudes kõrvaltoime raskusastmest, otsustatakse, kas keemiaravi saab jätkata samade annustega, kas annuseid on vaja vähendada, kas ravi tuleb edasi lükata või ei ole ravi enam võimalik jätkata (1, 2).

Raske neutropeenia on neutrofiilide absoluutarvu (ingl *absolute*

neutrophile count, ANC) vähenemine $< 0,5 \times 10^9/l$. Neutropeenia diagnoosimiseks ei piisa leukotsüütide absoluutarvu teadmisesest ega neutrofiilide suhtarvu (protsent leukotsüütide üldarvust) arvestamisest. Kui arst kahtlustab patsiendil neutropeeniat, on vaja teha kliinilise vere analüüs koos 5osalise leukogrammiga (3). Raske neutropeenia võib esineda ka siis, kui leukotsüütide üldarv on normaalne.

FN on potentsiaalselt eluohtlik erakorraline seisund onkoloogias. Keemiaravi nõrgestab immuunsüsteemi ning luuüdi toksilisest kahjustusest tekivad neutropeenia muudab keemiaravi saanud patsiendi väga vastuvõtlikuks infektsioonidele. Erialakirjanduses kasutatakse kõige enam Ameerika Infektsioonhaiguste Seltsi (ingl *Infectious Diseases Society of America*, IDSA) definitsiooni FN-i kohta. Patsiendil on FN, kui tema kehatemperatuur on suukaudsel mõõtmisel üle 38,5 °C või kahel järjestikul mõõtmisel üle 38 °C mõõdetuna

- Keemiaravi saanud palavikuga patsiendil on vaja teha kliinilise vere analüüs koos 5osalise leukogrammiga. Raske neutropeenia võib esineda ka siis, kui leukotsüütide üldarv on normis.
- Kui neutropeenia leitakse juhuslikult vereanalüüsil, ilma et esineks palavikku, C-reaktiivse valgusisalduse suurenemist või muid infektsiooni tunnuseid, siis pole antibakteriaalne ravi üldjuhul vajalik.
- Väikse riskiga patsientidel (MASCC (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*) skoor 21 või rohkem) ja eeldatav neutropeenia kestus alla 7 päeva, on empiiriliseks raviks suukaudne kombinatsioonravi kinolooni (tsiprofloksatsiin) ja amoksitsilliiniklavulaanhappega.
- Suure riskiga patsientidel (MASCC skoor vähem kui 21), samuti patsientidel, kellel on üle 7 päeva kestnud või sügav neutropeenia (ANC $< 0,1 \times 10^9/l$) või kes on kliiniliselt ebastabiilsed, tuleb kohe alustada ravi laia toimespektriga veenisisesel beetalaktaamantibootikumiga: kas tsefepiimi, tsefatsidiimi või piperatsilliini-tasobaktaamiga.

¹ Põhja Eesti Regionaalhaigla onkoloogia- ja hematoloogiakliiniku keemiaravi keskus, ² Ravimiamet

Kirjavahetajaautor:
Kersti Oselin
kersti.oselin@regionaalhaigla.ee

Võtmesõnad:
keemiaravi kõrvaltoimed, neutropeenia

ühetunnise või pikema vahega ning ANC < 0,5 x 10⁹/l (või eeldatavalt kahaneb alla 0,5 x 10⁹/l 48 tunni jooksul) (4, 5). IDSA ravijuhendis ei soovitata kaenla alt mõõdetud kehatemperatuurialuseks võtta, kuna see ei kajasta täpselt patsiendi kehatüve temperatuuri. Kehatemperatuuri rektaalset mõõtmist tuleb neutropeeniaga patsientidel vältida, et vähendada seedetrakti bakterite koloniseerumist limaskestast ja pehmetesse kudedesse (5).

Keemiaravis kasutatavad raviskeemid on jaotatud kolme rühma selle alusel, kui suur on keskmiselt ravijärgse neutropeenia tekke risk. Keemiaravi puhul, mille neutropeenia tekke risk on suur (enam kui 20% patsientidest), on soovitatav kasutada primaarset profülaktikat granuloosüütide kolooniaid stimuleeriva faktoriga (ingl *granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF). Sealhulgas tuleb arvestada ka patsiendipoolsete tegurite (nt vanus, neerupuudulikkuse ja/või diabeedi olemasolu), tema pahaloomulise haiguse ning teiste keemiaraviga seotud riskidega (6–9). Primaarse profülaktika eesmärk on vältida neutropeenia tüsistusi kogu ravi ajal (7). Kui planeeritud keemiaravi skeemi puhune ning patsiendi risk neutropeenia tekkeks on keskmine (10–20%), siis tuleks esmase profülaktika vajaduse üle rohkem mõelda, seda põhjalikumalt kaaluda. Kui ravijärgse neutropeenia tekke risk on alla 10%, siis ei vaja patsient primaarset profülaktikat granuloosüütide kolooniaid stimuleeriva faktoriga (9).

Neutropeenia profülaktikas ja ravis kasutatavad kasvufaktorid

Endogeensed kasvufaktorid, sh granuloosüütide ning granuloosüütide-makrofaagide kolooniaid stimuleerivad faktorid (vastavalt G-CSF ja GM-CSF), vastutavad hematopoeetiliste rakkude paljunemise eest. G-CSF stimuleerib peamiselt neutrofiilide eellasrakkude proliferatsiooni ja diferentseerumist

Tabel 1. Leukopeenia, aneemia, trombotsütopeenia ja neutropeenia raskusastmed CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) skaala järgi

Näitaja	Raskusaste			
	1	2	3	4
Leukotsüütide üldarv (x 10 ⁹ /l)	Alumine piir referentsvahemikus kuni 3,0	< 3,0–2,0	< 2,0–1,0	< 1,0
Hemoglobiin (g/l)	Alumine piir referentsvahemikus kuni 100	< 100–80	< 80	Vajalik on kohene sekkumine
Trombotsüütide üldarv (x 10 ⁹ /l)	Alumine piir referentsvahemikus kuni 75	< 75–50	< 50–25	< 25
Neutrofiilide üldarv (x 10 ⁹ /l)	Alumine piir referentsvahemikus kuni 1,5	< 1,5–1,0	< 1,0–0,5	< 0,5

neutrofiilideks. Lisaks suurendab G-CSF eellasrakkude vabanemist luuüdist, suurendades neutrofiilide arvu perifeerses veres ning lühendades FNi kestust. GM-CSF vastutab nii neutrofiilide, eosinofiilide, basofiilide, monotsüütide kui ka dendriitrakkude proliferatsiooni ja diferentseerumise eest (10). GM-CSFi kasutatakse immuunsüsteemi stimuleerimiseks teatud pahaloomuliste kasvujate ravis koos teiste kasvujavastaste ravimitega. Euroopa Liidus GM-CSFi sisaldavatel ravimitel müügiluba ei ole.

Rekombinantset G-CSFi kasvufaktorit kasutatakse neutropeenia kestuse ja FNi esinemissageduse vähendamiseks, samuti vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks perifeersesse verre enne tüvirakkude kogumist autoloogseks siirdamiseks.

Euroopa Komisjoni müügiluba on järgmistel G-CSFi sisaldavatel ravimitel: filgrastiimil (Neupogen, Amgen) ja bioloogiliselt sarnastel ravimitel (ingl *biosimilar*) nagu Accofil, Biograstim, Filgrastim Hexal, Grastofil, Nivestim Ratio-grastim, Tevagrastim, Zarzio (11).

Lisaks on kliinilises kasutuses pika toimeajaga filgrastiim ehk pegfilgrastiim, kus filgrastiimi molekul on seotud polüetüleenglükooli (PEG) molekuliga ehk pegüleeritud. Euroopa Ravimimet on registreerinud kaks ravimit: pegfilgrastiimi (Neulasta, Amgen) ja lipepegfilgrastiimi (Lonquex, SICOR Biotech UAB).

Eesti lähiriikidest kasutatakse kasvufaktoreid kõige vähem Rootsis (vt joonis 1), sealjuures on filgrastiimi osakaal suurem pegfilgrastiimi kasutusest. Taanis ja Soomes kasutatakse ainult pegfilgrastiimi, teiste kasvufaktorite kasutus oli 2014. aastal vähene (12).

Ravimameti andmetel kasutati Eestis ajavahemikul 2011–2015 kõige rohkem filgrastiimi (vt joonis 2). Hinnanguliselt kasutas 2011. aastal pegfilgrastiimi igapäevaselt 12 patsienti keskmises annuses ja nende arv suurenes 36 patsiendini 2014. aastal, seejärel vähenedes 15 patsiendini 2015. aastal. Filgrastiimi kasutamine on viie aasta jooksul kahekordistunud, olles 2015. aastal 0,032 DPD/1000/ööpäev (DPD – nn defineeritud päevadoos) (12). Riikidevahelisi erinevusi kasvufaktorite kasutuses on väga raske selgitada.

Filgrastiim on lühitoimeline G-CSF, mille soovitatav annus on 5 µg/kg manustatuna üks kord ööpäevas. Kliinilises praktikas kasutatakse tavaliselt kindlat annust kehakaalust sõltumata 300 µg või 480 µg ööpäevas. Profülaktilist ravi alustatakse filgrastiimi nahaaluste süstetega 24–72 tundi pärast keemiaravi lõppu ning jätkatakse kuni ANC taastumiseni. Toimet neutrofiilide arvule perifeerses veres on oodata 1–2 päeva pärast ravi alustamist. Ravi peaks kestma kuni ANC > 2–3 x 10⁹/l (9). G-CSF manustamise lõpetamisel võib

RAVIMITEAVE RAVIMIAMETILT

esimestel päevadel perifeerses veres neutrofiilide hulk väheneda kuni 50%, stabiliseerudes 4–7 päevaga. Pegfilgrastiimi ja lipegfilgrastiimi manustatakse (100 µg/kg või 6 mg) ühekordse süstena 24 tundi pärast keemiaravi lõppu. Aeglase renaalse eliminatsiooni tõttu kestab toime vähemalt seitse päeva (8, 9).

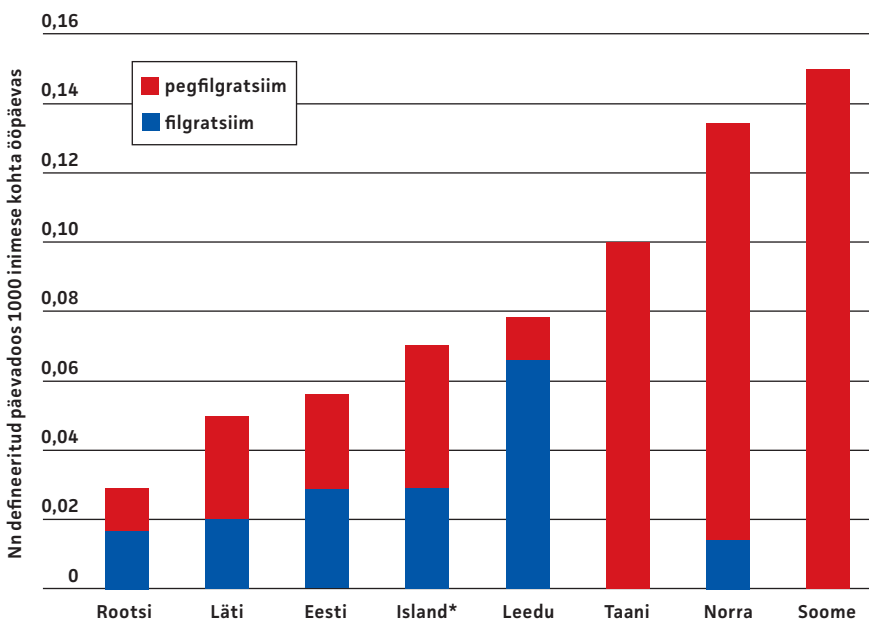
Filgrastiim ning pegfilgrastiim on uuringute alusel võrdse kliinilise toimega, pegfilgrastiimi kasutamise eeliseks on ühekordne manustamine (6). Filgrastiimi toime on lühiaegne. See võimaldab paindlikku annustamist sõltuvalt neutrofiilide arvust, mistõttu tuleks FNi ravis kasutada eelkõige filgrastiimi.

FEBRIILSE NEUTROPEENIA DIAGNOSTIKA

FNi tekke risk sõltub pahaloomulise kasvaja tüübist (algkole, haiguse kliiniline staadium, histoloogiline leid), kasutatud keemiaravist (ravimite kombinatsioon, annused, manustamissagedus) ning patsiendi kaasuvatest haigustest (5). Kõige sagedamini on FNi tekkeriski suurenemisega seostatud vanust üle 65 eluaasta. Lisaks suurendab riski pahaloomulise haiguse levik organismis, eriti luuüdi haaratus, varasem FNi episood, G-CSFi ja profülaktilise antibakteriaalse ravi puudulik kasutamine. Patsiendi individuaalset riski FNi tekkeks hinnatakse enne igat ravikuuri (5).

FNi prognoos ja ravi sõltuvad tüsistuste tekkeriskist, seetõttu on kliinilises kasutuses mitmeid riskihindamise skoori. Tabelis 2 on välja toodud MASCC (ingl *Multi-national Association for Supportive Care in Cancer*) riski indeks. Selle kasutamine aitab tuvastada FNi patsiendid, kellel on risk tüsistuste tekkeks väike (4, 13) ja kellel võib antibiootikumravi alustada kodus. Patsiendil, kelle skoor on 21 või rohkem punkti, on tüsistuste tekke risk väike; MASCC skooriga alla 21 punkti on suure riskiga patsiendid (13, 14).

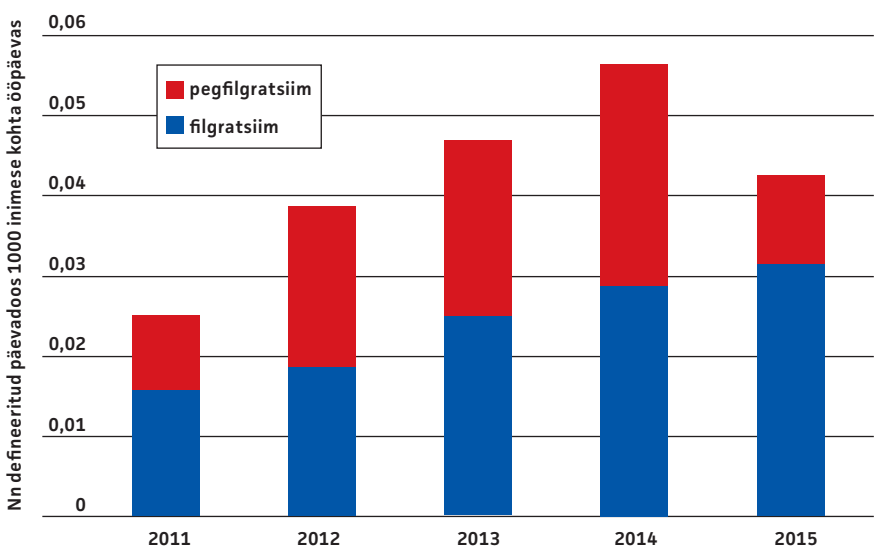
FINITE (hisp *Evaluación de Factores Pronósticos en Fiebre Neutropénica, Tumor Sólido y Episodios Estable*) uuringus kasutati CISNE (ingl *Clinical Index for Stable Febrile Neutropenia*) mudelit, et selgitada välja patsiendid, kes on kliiniliselt stabiilsed, kuid kellel on FNi raskete tüsistuste tekke risk suur (14). CISNE skooriga hinnatakse patsiendi üldseisundit, stressist indutseeritud hüperglükeemia esinemist, kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ja kroonilise kardiovaskulaarse haiguse olemasolu, mukosiiti ning monotsüütide üldarvu veres. Kliiniliselt stabiilses seisundis haiged jagati 3 prognostilisse rühma: 13%-l uuringusse kaasatud 1133 patsiendist tekkisid rasked tüsistused ning 20 (1,8%) patsienti suri (14). Seega ei



* Islandil 2013. aasta andmed

Allikas: Ravimiamet

Joonis 1. Filgrastiimi ja pegfilgrastiimi kasutamine Eestis ja lähiriikides 2014. aastal.



Allikas: Ravimiamet

Joonis 2. Filgrastiimi ja pegfilgrastiimi kasutamine Eestis aastatel 2011–2015.

ole MASCC skoor puudusteta, kuid see aitab igapäevaselt febrilise neutropeeniaga patsientidega tegelevate meedikute tööd siiski hõlbustada.

FNi patsiendi käsitlusse kuulub anamneesi võtmine, sh andmed keemiaravi, profülaktilise antibiootikumi kasutamise, glükokortikosteroidide (GKS) kasutamise (need võivad vähendada infektsiooniga patsiendil sümptomeid) ning hiljutise kirurgilise ravi kohta. Patsiendi objektiivsel uurimisel tuleb hinnata võimaliku põletikukolde olemasolu: kateetrid (põiekateeter, epitsüstostoom, veenikateeter), hingamiseldkond (köha, rögaeritus, trahheostoom), seedekulgla (stoom, kõhulahtisus), *perineum* (fistul, hemorroidid), kuseteed (uriinipais, kusejuhastent, nefrostoom), nahk (nahaaluskoe põletik, sh tsütostaatilise ravimi ekstravasatsioon), kesknärvisüsteem, suu-nina-neel (mukosiit, kandidoos). Võimaluse korral peab kontrollima varasemate külvide vastuseid, et selgitada antibiootikumiresistentsete bakterite esinemist. Laboratoorsetest analüüsidest tuleks teha vere kliiniline analüüs koos 5osalise leukogramiga, määrata C-reaktiivne valk, kreatiniin, urea, elektrolüüdid, transaminaaside aktiivsus ning bilirubiin, vajaduse korral prokaltsitoniin, laktaat. Verekülvid (minimaalselt 2), sealhulgas tsentraalveenikanüülist või PORTist (implanteeritav reservuaariga kateeter), tuleb võtta võimalusel enne antibakteriaalse ravi alustamist. Kliinilise vajaduse korral võetakse proovid mikrobioloogilisteks külvideks teistest kahtlust tekitavatest infektsioonikolletest ning samuti uriini-, rooja- ja rögaproov külviks, vajaduse korral tehakse suunatud radioloogilised uuringud (4, 5).

FEBRIILSE NEUTROPEENIA RAVI

1960. aastatel oli gramnegatiivsete bakterite põhjustatud FNi patsientide suremus kuni 90% (15, 16). Kahe viimase aastakümnega on grampositiivsete bakterite osakaal FNi teki-

Tabel 2. 2002. aastal Ameerika Infektsioonhaiguste Seltsi väljatöötatud MASCC (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*) skoor, mis aitab välja selgitada keemiaravi saavad patsiendid, kellel on tüsistuste tekkerisk väike. Skoori on heaks kiitnud ESMO (*European Society of Medical Oncology*)

Patsiendi tunnused	Skoor
Febriline neutropeenia ilma sümptomiteta või väheste sümptomitega	5 punkti
Ei esine hüpotensiooni (süstoolne RR > 90 mm Hg)	5 punkti
Ei esine kroonilist obstruktiivset kopsuhaigust	4 punkti
Soliidtuumor või hematoloogiline kasvaja ilma eelneva seeninfektsioonita	4 punkti
Infusioonravi vajavat dehüdratsiooni ei esine	3 punkti
Febriline neutropeenia mõõdukate sümptomitega	3 punkti
Patsiendi üldseisund võimaldab ambulatoorset ravi	3 punkti
Vanus < 60 eluaasta	2 punkti

tajatena tunduvalt suurenenud, selle üheks põhjuseks peetakse plastikust kateetrite kasutuselevõttu (5, 16). Positiivne verekülv esineb umbes 10–25%-l kõikidest FNiga patsientidest, kusjuures 70%-l juhtudest on tekitajaks grampositiivsed organismid (4, 5). Rohkem kui 2/3 infektsioonidest, kus tekitaja on kindlaks tehtud, saab alguse patsiendi enda endogeensest mikrofloorast seedetraktis, hingamisteedes või nahal (5, 17). Enamikul juhtudel jääb tekitaja tuvastamata.

Ravi sõltuvalt FNi riskist

Kui neutropeenia leitakse juhuslikult vereanalüüsis, ilma et esineks palavikku, C-reaktiivse valgu sisalduse suurenemist või muid põletikutunnuseid, pole antibakteriaalne ravi tavaliselt vajalik (5, 7, 9, 15, 17). Kui neutropeeniaga kaasub palavik, mis vastab FNi definitsioonile, on vajalik antibakteriaalne ravi.

FNi patsiendi esimene empiirilise antibiootikumi annus peaks olema manustatud võimalikult kiiresti, hiljemalt 1–2 tunni jooksul alates palaviku tekkest (5, 17). Uuringud on näidanud, et esimese antibiootikumi annuse manustamise hilinemine viib pikema haiglasviibimiseni ning patsiendid MASCC skooriga alla 21 vajasisid 4 päeva pikemat haiglaravi kui väiksema riskiga patsiendid (17).

Väiksema riskiga patsient on MASCC skooriga 21 või rohkem ja eeldatav neutropeenia kestus on alla

7 päeva. Patsiendil pole olulisi kaasuvaid haigusi, tema neeru- ja maksafunktsioon on normaalne. Sellesse riskirühma kuuluvate patsientide empiiriliseks raviks on kombinatsioonravi kinolooni (tsiprofloksatsiin) ja amoksitsilliini-klavulaanhap- pega. Suukaudne antibakteriaalne ravi on lubatud patsiendil, kes on hemodünaamiliselt stabiilne, kellel ei ole elundipuudulikkust ega pneumooniat, püsiveenikanüüli ega pehmete kudede infektsiooni (4). Ravi alustamine suukaudsete antibiootikumidega kodus on hiljuti avaldatud metaanalüüsile toetudes tõhus ning ohutu (18). See vähendab sealhulgas patsiendi riski hospitalinfektsioonide tekke suhtes ning hospitaliseerimiste arvu ja seega ka kulutusi tervishoiule.

Suure riskiga patsiendid MASCC skooriga alla 21; patsiendid, kellel on 7 või enam päeva kestnud või raske neutropeenia ($ANC < 0,1 \times 10^9/l$); kiiniliselt stabiilsed patsiendid, kuid kelle CISNE skoor on 3 või rohkem; ning patsiendid, kes on kliiniliselt ebastabiilsed, vajavad hospitaliseerimist. Proovid verekülvideks soovitatatakse võtta, kuid vastuste saabumist laborist ei tohi oodata, vaid laia toimespektriliga antibakteriaalset ravi tuleb alustada kohe (4, 5), valides antibiootikumi, mis toimib ka *Pseudomonas aeruginosa* korral. Sellised antibiootikumid on tsefepiim, tsefatsidiim või piperatsilliin-tasobaktaam. Tüsistuste

RAVIMITEAVE RAVIMIAMETILT

(nt hüpotensioon, pneumoonia) tekkel lisatakse vajaduse korral aminoglükosiid (4). Tsentraalveeni-kateetri infektsiooni kahtluse ning MRSA kandluse korral ordineeritakse vankomütsiin. Metronidasool on näidustatud kõhuõõne ja vaagna piirkonnast pärineva sepsise ning kõhulahtisuse (*Clostridium difficile* kahtluse) korral. Tabelis 3 on välja toodud antibiootikumi määramise juhend, lähtudes MASCC skoorist. Pneumoonia korral (kliiniliselt või radioloogiliselt diagnoositud) laiendatakse antibakteriaalset ravi,

et see toimiks ka *Legionella* ja müko-plasma infektsioonidele, seega lisades makroliidantibiootikumi.

Patsiendi jälgimine ravi ajal

FNiga patsiendi seisundit hinnatakse kliinilise vajaduse järgi. Igapäevane palaviku mõõtmine, luuüdi- ja neerufunktsiooni hindamine on soovitatud, kuni patsient on palavikuvaba ja $ANC > 0,5 \times 10^9/l$ (5). Joonisel 3 on toodud ESMO (ingl *European Society of Medical Oncology*) algoritm selle kohta, kuidas käsitleda patsienti, kes on

ravil olnud 48 tundi (5). Antibakteriaalse ravi muutmine või lisamine algselt määratud empiirilisele ravile ei ole näidustatud, kui tegemist on stabiilses seisundis patsiendiga, kellel püsib palavik ning laboraatorset, radioloogilist ega mikrobioloogilist kinnitust infektsioonile ei ole (5). Kui palavik on kestnud üle 4–6 päeva antibiootikumravi foonil, siis on soovitatud alustada empiirilist seenevastast ravi (4, 5).

Kui FNiga patsiendil on tekkinud sepsis, on oluline järgida eelnevalt välja toodud juhiseid (mikrobioloogilised külvid, vereanalüüsid, võimaluse korral infektsioonikolde kindlakstegemine ning empiirilise antibakteriaalse ravi alustamine), lisaks alustada kohe infusioonravi. Soovitatakse kasutada testinfusiooni, et selgitada, kas infusiooni jätkamine või tõhustamine parandab hemodünaamikat. Testinfusiooni tegemiseks hüповoleemia kahtlusega patsiendil soovitatakse kasutada 1000 ml kristalloid- või 300–500 ml kolloidlahuse kiiret infusiooni maksimaalselt 30 minuti jooksul (19). Täpsem ravialgoritm on avaldatud raske sepsise ja septilise šoki ravijuhendina.

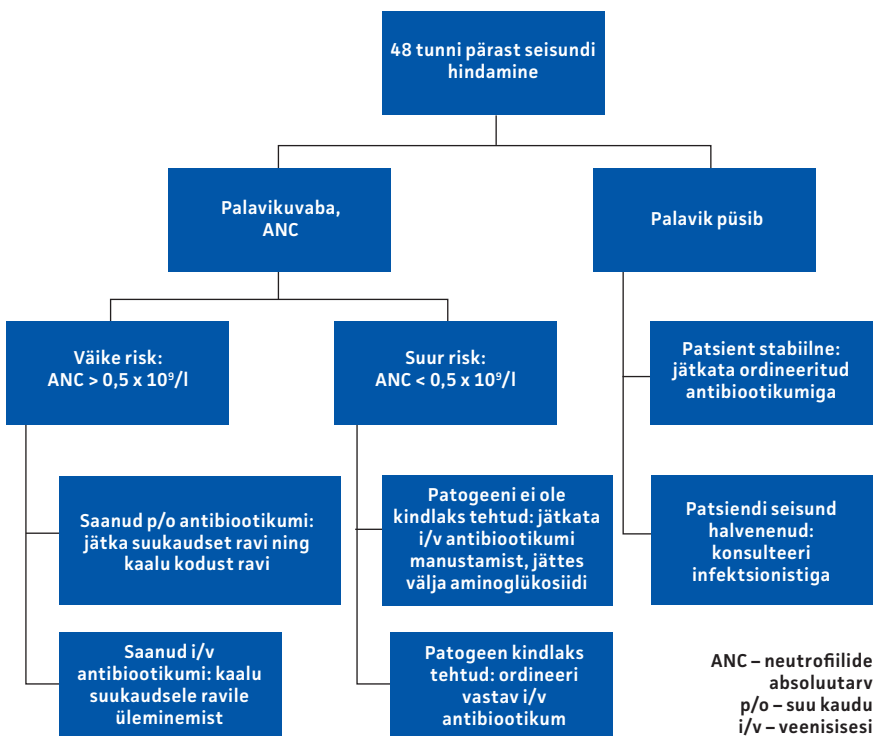
Kasvufaktori kasutamine FNi korral ei ole rutiinselt näidustatud. Kui tegemist on suure riskiga patsiendiga, s.t kinnitust on leidnud bakterieemia, hüpotensioon, pneumoonia, palavik üle 7 päeva, siis on G-CSFi kasutamine soovitatud (7–9).

Profülaktika

Sekundaarne profülaktika on G-CSF manustamine patsiendile, kellel eelmise ravikuuri järel tekkis FN ning kelle puhul keemiaravi annuse vähendamine või ravikuuri edasilükkamine mõjutaks oluliselt pahaloomulise kasvaja prognoosi, haigusvaba või üldist elulemust. Nendel patsientidel on kasvufaktori profülaktiline manustamine soovitatud (7–9). Antibakteriaalse ravi profülaktikat tuleb kaaluda suure riskiga patsiendil, kellel on eeldada sügava neutropeenia ($ANC < 0,1 \times 10^9/l$) kestust üle 7 päeva. Sel puhul on

Tabel 3. Antibiootikumravi määramine febrilise neutropeeniaga patsiendile MASCC (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*) skoorist lähtudes

MASCC skoor	Antibiootikum
≥ 21	Kui hemodünaamika on stabiilne, elundipuudulikkust ei esine, püsiveenikateetrit ei ole, pehme koe infektsiooni ei ole, pneumooniat ei esine, siis määratakse suukaudne ravi tsiprofloksatsiini ning amoksiitsilliini ja klavulaanhappe kombinatsioonpreparaadiga (võimaluse korral ravida kodus, mitte haiglas). Tüsistunud juhtudel hospitaliseerida veenisiseseks raviks tsiprofloksatsiini ning amoksiitsilliini ja klavulaanhappe kombinatsioonpreparaadiga
< 21	Veenisisesi tsefepiim või tsefatsidiim või piperatsilliin-tasobaktaam , vajaduse korral septilise šoki ravi. MRSA (metitsilliiniresistentne <i>Staphylococcus aureus</i>) või tsentraalveenikanüüli infektsioon: vankomütsiin



Joonis 3. Febrilise neutropeeniaga patsiendi käsitlemise algoritm juhiks, kui patsient on ravil olnud 48 tundi. Kohandatud ESMO (*European Society For Medical Oncology*) juhendi järgi (4).

näidustatud ravi levofloksatsiini või tsiprofloksatsiiniga. Esimene on eelistatud juhul, kui on mukosiidist põhjustatud streptokokkinfektsiooni tekke risk (5).

KOKKUVÕTE

Febriilne neutropeenia on üks sagedamini esinevaid keemiaravi tüsistusi. Patsiendi seisundi asjakohane hindamine, lähtudes neutropeenia raskusastmest, on oluline edasise ravitaktika otsustamisel. Lisaks on olulisel kohal laia toimespektriga antibakteriaalse ravi kiire alustamine. Uuringud on näidanud, et FNiga patsiendi hospitaliseerimise kestus on keskmiselt 8,4 päeva, mis pikeneb veelgi, kui esimese antibiootikumi doosi manustamine hilineb.

Oluline on tutvuda haigla infektsioonikontrolli juhenditega ning valida ravi kohalike soovitude alusel, arvestades resistentsete bakterite esinemissagedust.

Primaarne ja sekundaarne G-CSF manustamine on soovitatud vaid suure riskiga patsiendil. Samuti ei ole ravijuhistes FNiga patsiendi käsitluses rutiinset G-CSFi manustamist ette nähtud. Kui tegemist on suure riskiga patsiendiga – kinnitust on leidnud bakterieemia, hüpotensioon, pneumoonia, palavik üle 7 päeva – on G-CSFi kasutamine soovitatav.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Huvikonflikt puudub.

SUMMARY

Febrile neutropenia – a frequent and potentially life-threatening side effect of chemotherapy

Elen Vettus¹, Kersti Oselin^{1,2}

The side effect of chemotherapy – myelosuppression and its complication, febrile neutropenia (FN) – remains a major cause of morbidity. The FN is defined as an oncological emergency.

Mortality varies according to MASCC prognostic index. The latter is used to select the initial antibacterial agent at the onset of FN. Patients with a MASCC score higher than 21 points have low risk for complications and can start oral (preferable) or intravenous antibiotics with ciprofloxacin and amoxicillin plus clavulanic acid. Patients with a MASCC score lower than 21 should be hospitalized immediately and i/v antibiotics ceftazidime, cefepime or piperacillin/tazobactam should be administered as soon as possible. If the patient has or develops complications (hypotension, pneumonia), combination treatment with an aminoglycoside is preferred.

Primary and secondary prophylaxis with the granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) is recommended only in high risk patients. According to international guidelines, routine use of G-CSF during FN is not recommended. High risk patients with confirmed bacteraemia, hypotension, pneumonia and/or fever lasting >7 days should receive G-CSF for treatment of FN.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Jaal J, Jõgi T, Vardja M. Väliskiiritusravi ja medikamentoosne ravi onkoloogias. Tartu: Tartu Ülikooli Kirjastus; 2015.
2. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0. http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
3. Bow E. Risk assessment of adults with chemotherapy-induced neutropenia. UpToDate 2015. <http://www.uptodate.com/contents/risk-assessment-of-adults-with-chemotherapy-induced-neutropenia>.
4. Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2010;21:252–6.

5. Freifeld AG, 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* 2011;52:56–93.
6. 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* 2011;47:8–32.
7. Larson R. Use of granulocyte stimulating factors in adult patients with chemotherapy-induced neutropenia and conditions other than acute leukemia, myelodysplastic syndrome, and hematopoietic cell transplantation. UpToDate 2015. <http://www.uptodate.com/contents/use-of-granulocyte-colony-stimulating-factors-in-adult-patients-with-chemotherapy-induced-neutropenia-and-conditions-other-than-acute-leukemia-myelodysplastic-syndrome-and-hematopoietic-cell-transplantation>.
8. Crawford J, Caserta C, Roila F, et al. Hematopoietic growth factors: ESMO clinical practice guidelines for the applications 2010. *Ann Oncol* 2010;21:248–51.
9. Smith T, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update 2015. *J Clin Oncol* 2015;33:3199–212.
10. Bennett CL, Djulbegovic B, Norris LB, et al. Colony-stimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy. *N Engl J Med* 2013;368:1131–9.
11. Euroopa Ravimamet <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
12. Eesti Ravimamet <http://www.ravimiamet.ee/ravimistatistika>.
13. Klasterky 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* 2000;18:3038–51.
14. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizueta Echaburu J, et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the clinical index of stable febrile neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study. *J Clin Oncol* 2015;33:465–7.
15. Klasterky J. The changing face of febrile neutropenia—from monotherapy to moulds to mucositis. Why empirical therapy? *J Antimicrob Chemother* 2009;63:14–5.
16. Perron T, Emara M, Ahmed S. Time to antibiotics and outcomes in cancer patients with febrile neutropenia. *BMC Health Serv Res* 2014;14:162.
17. Teuffel O, Ethier MC, Alibhai SM, et al. Outpatient management of cancer patients with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2011;22:2358–65.
18. Vidal L, Paul M, Ben Dor I, et al. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:29–37.
19. Starkopf J, Aart A, Ilmoja ML, jt. Raske sepsise ja septilise šoki ravijuhend. *Eesti Arst* 2011;90:195–205.

¹ Oncology and Hematology Clinic, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia,
² State Agency of Medicines, Tartu, Estonia

Correspondence to:
Kersti Oselin
kersti.oselin@regionaalhaigla.ee

Keywords:
side effects of chemotherapy, neutropenia