

Immunosuppressio- ja syöpäpotilaan infektiot

Keskeistä

- Kuumeilevalla immunosuppressio-potilaalla tutkitaan päivystysluntoisesti veren granulosityttimäärä.
- Absoluuttinen granulosityttimäärä on CRP:tä tärkeämpi sairaalahoidosta päätettäessä.
- Potilaille, joilta on poistettu perna, suositellaan pneumokokki-, meningokokki-, hemofilus- ja influenssarokotteen antoa.

Immunosuppressiota aiheuttavia sairauksia ja lääkkeitä

- Pahanlaatuiset veritaudit
- HIV-infektio
- Synnynnäiset immuunipuutostilat (hypogammaglobulinemia, fagosytoosihäiriöt, soluvälitteisen immunitetin häiriöt)
- Elin- ja kantasolusiirrot
- Keskosuus
- Solunsalpaajat (myös reuman hoidossa käytetyt atsatiopriini ja metotreksaatti)
- Siklosporiini, mykofenolaatti, takrolimuusi
- Glukokortikoidit (yli 10 mg prednisonia vastaavat vuorokausiannokset)
- Biologiset lääkkeet (TNF-alfa- ja muut sytokiinisalpaajat, rituksimabi ja abatasepti)
- Antilymfosyyttiglobuliini

Infektioiden aiheuttajat syöpäpotilaalla

- Neutropenia (solunsalpaajahoidon jälkeen)
 - + Gramnegatiiviset sauwabakteerit (enterobakteerit, pseudomonas)
 - + *Staphylococcus aureus*

- + *Staphylococcus epidermidis* (keskuslaskimokatetri)
- + Viridans-ryhmän streptokokit (mukosiitti)
- + Enterokokit (periaaalialueen infektiot)
- + Hiivat (kandida-lajit)
- + Aspergillus-homeet (erityisesti pitkittynyt, useita viikkoja kestävä syvä neutropenia)
- Humoraalisen immuunijärjestelmän häiriöt (myelooma, krooninen lymfaattinen leukemia)
 - + Kapselilliset bakteerit (pneumokokki, *Haemophilus influenzae*, meningokokki)
- Splenektomia
 - + Pneumokokki, *Haemophilus influenzae*, meningokokki
- Soluvälitteisen immunitetin häiriö (HIV, lymfoomat, elinsiirrot)
 - + Mykobakteerit
 - + Listeria
 - + Salmonella
 - + Herpesryhmän virukset (Herpes simplex, Varicella zoster, sytomegalovirus)
 - + Toksoplasma
 - + *Pneumocystis jirovecii*
 - + Kryptokokki
 - + Kandidahiivat
 - + Aspergillus-homeet
 - + Legionella

Kuumeinen immunosuppressiopotilas

- Kuumeilevalla potilaalla (kuume kahdessa puolen tunnin välein otetussa mittauksessa $> 38\text{ °C}$ tai kertaalleen mitattuna $> 38.5\text{ °C}$) tutkitaan päivystysluntoisesti veren granulosityttimäärä.
 - + Jos granulositytit ovat yli $1 \times 10^9/l$, suhtaudutaan yleensä kuten normaaliin kuumeipotilaaseen.



- + Jos granulositytit ovat alle $1 \times 10^9/l$, on syytä epäillä septistä infektiota ja ottaa potilas sairaalahoitoon.
- + Syvästi immuunipuutteisella potilaalla aloitetaan empiirinen laajakirjainen antibiootthoito heti veriviljelynäytteiden ottamisen jälkeen, koska taudinkulku on usein raju ja ennalta arvaamaton. Antibiootti voidaan vaihtaa viljely- ja herkkyysvastauksen mukaan.
- + Neutropeenisen potilaan empiiriseksi aloitusantibiootiksi valitaan joko piperasilliini-tatsobaktaamin tai kolmannen polven kefalosporiinin ja aminoglykosidien kombinaatio.
- + Neutropeenisen potilaan antibiootihoidon vähimmäiskesto on 7 vrk ja se voidaan lopettaa vasta, kun potilas on ollut kuumeeton vähintään 4 vrk.
- Absoluuttinen granulosityttimäärä on CRP:tä tärkeämpi sairaalahoidosta päätettäessä.

- CRP-arvo suurenee yleensä bakteeri-infektiossa, mutta aivan infektion alkuvaiheessa se voi olla lähes normaali.
+ Vähintään 12 t kestäneessä kuumeilussa negatiivinen CRP-arvo viittaa muuhun kuin bakteeri-infektioon.
- Neutropeenisellä potilaalla alkanut korkea kuumeilu onkin varmin infektion merkki, koska paikallinen tulehdusreaktio ja kuvantamislöydökset ovat syvän neutropeenian aikana usein vähäisiä.

Syöpäpotilaan infektiot, jotka eivät liity syvään neutropeeniaan

- Neutrofiilien määrä on yli $1.0 \times 10^9/l$.
- Infektiot liittyvät usein obstruktion, syöpäkasvaimen aiheuttamaan anatomisten rajojen rikkoutumiseen, invasiivisiin toimenpiteisiin ja kasvainkuoliioihin.
- Aiheuttajat ovat tavanomaisia virulenteja bakteereja.
- Pitkäaikainen sairaalahoito altistaa potilaita erityisesti suolistobakteerien aiheuttamalle kolonisaatiolle ja sitä kautta myös vakaville infektioille.
- Infektion hoidon suuntaviivat ovat samat kuin muilla immunosuppressoituilla sairaalapotilailla.
- Paikallinen sädehoito voi lisätä potilaan infektioalttiutta vaurioittamalla maha-suolikanavan limakalvoja.

Bakteeri- ja sieninfektioiden ehkäisy neutropeenisillä ja kantasolusiirron saaneilla potilailla

- Hyvä sairaalahygienia, jolla estetään käsien välityksellä tapahtuva kosketustartunta, on avainasemassa sairaalasyntyisten bakteeri-

infektioiden ehkäisyssä. Lisäksi neutropeenian lyhentäminen on tärkeää (valkosolukasvutekijöiden käyttö).

- Vaikka fluorokinolonien profylaktisella käytöllä on onnistuttu vähentämään bakteeri-infektioiden ja kuumevaiheiden esiintymistä neutropeenisillä potilailla^A, useimmat asiantuntijat pitävät bakteerilääkkeiden profylaktisen käytön aiheuttamia haittoja suurempina kuin mahdollisesti saavutettavia hyötyjä.
- Sienilääkeprofylaksin on osoitettu vähentävän suun ja nielun pinnallisia hiivatulehduksia^A.
- Selvimmin sienilääkeprofylaksin vaikutus syvien infektioiden ehkäisyssä on osoitettu allogeenisen kantasolusiirron saaneilla potilailla. Nykykäsityksen mukaan systemaattinen flukonatsoliprofylaksi on aiheellinen ainoastaan näillä potilailla.
+ Flukonatsoliannoksen tulee profylaktisessa käytössä olla 400 mg/vrk.
+ Posakonatsolin on osoitettu olevan flukonatsolia ja itrakonatsolia tehokkaampi sieninfektioiden ehkäisemisessä akuuttia myelooista leukemiaa ja myelodysplasiaa sairastavilla potilailla. Koska sienilääkeprofylaksin systemaattinen käyttö suurella joukolla immuunipuutteisista potilaista voi kuitenkin johtaa resistenttien hiivalajien yleistymiseen, tulisi profylaksin käyttö arvioida yksikkökohtaisesti ja kohdentaa suuren riskin potilaisiin.

Infektioiden ehkäisy ja hoito pernan poiston jälkeen

- Pernal poisto aiheuttaa elinikäisen vakavien infektioiden uhan. Infek-

tioihin liittyy merkittävä kuolleisuus; pneumokokki-infektioissa se on jopa 60 %.

- Kapselilliset bakteerit pneumokokki, Haemophilus influenzae tyyppi b ja meningokokki aiheuttavat vakavia infektioita.
- Infektiovaaraa lisää myös pernan vajaatoiminta, esim. sirppisoluanemiaan, talassemiaan, essentiaaliiseen trombosytopeniaan, kantasolusiirtoon tai lymfoproliferatiivisiin sairauksiin liittyvänä.
- Potilaille, joilta on poistettu perna, suositellaan allaolevia rokotuksia
+ Pneumokokkrokote kaikille potilaille
 - Annetaan 2 viikkoa ennen elektivistä pernan poistoa.
 - Vahvistusrokotus tulee antaa ainakin kertaalleen 5 vuoden kuluttua ensimmäisestä rokotuksesta.
 - Useiden, toistuvien tehosteannosten tehosta ja turvallisuudesta ei ole riittävästi tutkimusnäyttöä.
- + Haemophilus influenzae, tyyppi b (Hib) -rokote
 - Suositellaan, jos potilas ei ole lapsuudessa saanut Hib-rokotusta.
 - Annetaan ainoastaan kertaalleen.
- + Meningokokkrokote
 - Meningokokkrokote ei suojaa meningokokki B:tä vastaan, ja se antaa suhteellisen lyhyen suojan A- ja C-tyyppejä vastaan. Brittiläinen hoitosuositus suosittelee meningokokkrokotetta splenektomian yhteydessä sekä lisäksi ennen matkaa epidemia-alueelle.
 - Meningokokkrokotteen uusimista voidaan harkita 3–5 vuoden välein.
- + Influenssarokote
 - Influenssarokotus suositel-

laan annettavaksi pernan poiston jälkeen vuosittain, koska se vähentää sekundaaristen bakteeri-infektioiden vaaraa.

- Potilaiden tulisi kuljettaa mukanaan hätätapausten varalta tietoa pernan poistosta.
- Jos ilmenee kuumetta ja vilunväristyksiä tai pahoinvointia, potilaan on syytä heti hakeutua lääkäriin.
- Eläinten puremien jälkeen suositellaan hoitoa amoksisilliini-klavulaanihapolla.
- Jos splenektomiapotilaalla epäillään vakavaa infektiota, voidaan avohoidossa antaa parenteraalisen antiannos penisilliiniä ennen kuljetusta sairaalaan.
 - + Veriviljelynäyte tulisi ottaa ennen lääkkeen antoa, jos se onnistuu viivytyksettä.
- Malaria-alueille matkustavia on syytä informoida suurentuneesta vakavan malarian vaarasta, ja heille tulee varmistaa kunnollinen malariaprofylaksi.

Vesirokko ja vyöruusu

- Vesirokkovirus aiheuttaa erittäin vaikean ja laaja-alaisen taudinkuvan immuunipuutteiselle potilaalle, joka ei ole sairastanut aikaisemmin vesirokkoa.
 - + Vesirokkotartunnalle altistuneelle annetaan Varicella zoster -hyperimmunoglobuliinia viimeistään 3 vrk:n kuluessa altistuksesta.
 - + Oireisessa vesirokossa aloitetaan antiviraalinen lääkitys (suonensisäinen asikloviiri) välittömästi, sillä hoitamattomana primaarinen vesirokkoon liittyy immuunipuutteisilla potilailla erittäin korkea kuolleisuus.
- Myös vyöruusu (vesirokkoviruksen reaktivaatio) voi olla tavallista

rajumpi ja laaja-alaisempi voimakkaasti immuunipuutteisella potilaalla (erityisesti syvän neutroopenian aikana). Antiviraalinen lääkitys (asikloviiri tai valasikloviiri) aloitetaan heti ensimmäisten rakkuloiden ilmaantua.

- + Syöpäpotilaan vyöruusuun antiviraalinen hoito on aina perusteltu lukuun ottamatta tilannetta, jossa ensirakkuloiden ilmaantumisesta on kulunut yli 3 vrk eikä uusia rakkuloita ole ilmestynyt enää useisiin vuorokausiin.

Sytomegalovirus

- Sytomegalovirus on tärkeä infektion aiheuttaja kantasolu- tai elinsiirron^A saaneilla potilailla. Virus saattaa reaktivoitua pitkäaikaisen immunosuppression aikana potilailla, jotka itse ovat CMV-vasta-ainepositiivisia sekä vasta-ainenegatiivisilla potilailla, joiden luovuttaja on ollut vasta-ainepositiivinen. Allogeenisen kantasolusiirron yhteydessä näille potilaille annetaan ennalta ehkäisevää gansikloviiri- tai foskarnaattilääkitystä. Ennalta ehkäisevän hoidon aloitus perustuu CMV-pp65-antigeeni- tai CMV-DNA-PCR-testin seurantaan.
- Sytomegalovirusinfektioiden hoitoon voidaan käyttää gansikloviiria, foskarnaattia tai sifodoviiria.
- Sytomegaloviruksen aiheuttamaan keuhkokuumeeseen liittyy erityisen korkea kuolleisuus. Sen hoitoon käytetään viruslääkkeiden ohella laskimonsisäistä immunoglobuliinia.

Influenssa ja muut respiratoriset virusinfektiot

- Influenssavirukset ja monet muutkin respiratoriset virukset aiheuttavat vakavasti immuunipuutteisille potilaille vaikean, jopa kuolemaan

johtavan taudin. Influenssan hoitoon ja ennalta ehkäisyyn on käytettävissä joko neuraminidaasin estäjä tai amantadiinia. Neuraminidaasin estäjät tehoavat sekä influenssa A- että B -viruksiin, mutta amantadiini vain A-virukseen.

- Muista hengitystieviruksista erityisesti parainfluenssavirukset ja RS-virus aiheuttavat immuunipuutteisille potilaille vakavia infektiota. Näiden infektioiden hoitoon voidaan kokeilla inhaloitavaa ribaviriinilääkitystä.

Tuberkuloosi

- Immuunipuutteisilla potilailla tulee muistaa tuberkuloosin reaktivaation mahdollisuus. Latenttiin tuberkuloosiin viittaavat aikaisemmat altistukset tuberkuloositartunnalle, positiivinen tuberkuliinitesti (> 15 mm reaktio), positiivinen gammainterferonitesti (IGRA-testi) ja arpimuutos keuhkojen röntgenkuvassa. Riskiryhmään kuuluvat ennen 1950-lukua syntyneet, avotuberkuloosille altistuneet, korkean tuberkuloosiesiintyvyyden alueelta muuttaneet sekä päihdeongelmaiset ja sosiaalisesti syrjäytyneet potilaat.
- Profylaktista isoniatsidihoitoa harkitaan, jos

NÄYTÖN ASTEEN LUOKITUS:

- A = VAHVA TUTKIMUSNÄYTTÖ**
- B = KOHTALAINEN TUTKIMUSNÄYTTÖ**
- C = NIUKKA TUTKIMUSNÄYTTÖ**
- D = EI TUTKIMUSNÄYTTÖÄ**

Artikkelin täydellinen versio on luettavissa Lääkärin tietokannoista Terveysportista www.terveysportti.fi

Lääkärin käsikirja 16.12.2011
Juha H. Salonen
© 2012 Kustannus Oy Duodecim

- + potilaalla todetaan positiivinen tuberkuliini- tai gammainterferonitestistä tai tuberkuloosiin viittaavat arpimuutokset keuhkoröntgenkuvassa
- + potilaan tuberkuloosia ei ole aikoinaan hoidettu lääkkeillä
- + tuberkuloosihoito on annettu ennen vuotta 1970
- + potilaan tiedetään aikaisemmin altistuneen tuberkuloosille (esim. perhekontakti tai työperäinen altistus).

Pneumocystis jirovecii

- Sekundaari- tai primaariehkäisy toteutetaan potilaan immunosuppression etiologian mukaan. Ennalta ehkäisevä lääkitys annetaan kaikille allogenisen kantasolusiirron ja kiinteän elimen siirron saaneille potilaille sekä HIV-potilaille, joiden CD4-solutaso on alle $0.2 \times 10^9/l$. Lisäksi *Pneumocystis jirovecii*-profylaksia voidaan harkita potilailla, jotka saavat pitkäaikaista, soluvälitteistä immuniteettia lamaavaa solusalpaajalääkitystä ja suurianoksista kortikosteroidilääkitystä.
- Ehkäisyä käytetään kolmena päivänä viikossa annosteltavaa sulfatrimetopriimiä tai kerran kuukaudessa inhaloitavaa pentamidiinia. Profylaksia jatketaan 6 kuukauden ajan kantasolu- tai elinsiirrosta ja tarvittaessa pidempään, jos potilas saa edelleen voimakasta immunosuppressoivaa lääkitystä, kuten kortikosteroideja tai siklosporiinia. HIV-potilailla ennalta ehkäisevää lääkitystä jatketaan, kunnes CD4-solutaso on pysyvästi kohonnut yli $0.2 \times 10^9/l$.
- *Pneumocystis jirovecii*-infektion hoitona käytetään ensisijaisesti suuriannoksista suonensisäistä sulfa-trimetopriimilääkitystä. Yliherkille potilaille voidaan vaihtoehtoisesti antaa suonensisäistä penta-

midiaania, atovakonia tai primakiinin ja klindamysiinin yhdistelmähoitoa. Vaikeissa infektioissa lääkitykseen lisätään kortikosteroidi.

Sieni-infektiot

- Syvän ja pitkittyneen neutropenian aikana potilaille aloitetaan yleensä empiirinen sienilääkitys, mikäli potilas kuumeilee edelleen 3–5 vrk:n kuluttua laajakirjoisen bakteerilääkityksen aloittamisesta.
 - + Nykyään uudet lipidimuotoiset amfoterisiini B -valmisteet, ekinokandiiniryhmän lääkkeet (kaspofungiini) sekä laajakirjoiset atsolilääkkeet (vorikonatsoli) ovat syrjäyttäneet huonosti siedetyn amfoterisiini B:n empiirisessä sienihoidossa. Niiden teho on vähintään yhtä hyvä kuin amfoterisiini B:n, mutta hinta on korkea.
 - + Flukonatsoli saattaa tietyissä tilanteissa sopia empiiriseen sienihoidon, mutta ongelmina ovat sen tehoamattomuus homesienien infektioihin ja lisääntyvä hiivasientien resistenssi. Flukonatsolille resistenttien hiivojen mahdollisuus on pidettävä mielessä erityisesti potilailla, jotka ovat saaneet edeltävästi pitkäaikaista flukonatsoliprofylaksia.
- Varmistetun aspergilloosin hoidossa suositellaan ensisijaiseksi lääkkeeksi vorikonatsolia.
- Flukonatsolille resistenttien hiivainfektioiden hoidossa tulee ensisijaisesti valita joko ekinokandiiniryhmän lääke (kaspofungiini, anidulafungiini tai mikafungiini) tai lipidimuotoinen amfoterisiini B -valmiste.

Kirjallisuutta

1. Meunier F, Paesmans M, Autier P. Value of antifungal prophylaxis with antifungal drugs against oropharyngeal candidiasis in cancer patients. *Eur J Cancer B Oral*

Oncol 1994 May;30B(3):196-9.

2. Deane NB, Tate H. A meta-analysis of clinical studies of imipenem-cilastatin for empirically treating febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1996 May;37(5):975-86.
3. Anttila VJ, Ruotsalainen E. Neutropeniin potilaan empiirinen mikrobilääkehoito. *Duodecim* 2002;118(21):2241-7.
4. Dykewicz CA, Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), Infectious Diseases Society of America, American Society of Blood and Marrow Transplantation. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001 Jul 15;33(2):139-44.
5. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, ym. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002 Mar 15;34(6):730-51.
6. Syrjänen J, Kujala P, Sinisalo M, Lumio J. Syöpöpotilaiden infektioiden ehkäisy mikrobilääkkein. *Duodecim* 2002; 118:2233-9.
7. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, ym. Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002 Aug 8;347(6):408-15.
8. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, ym. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007 Jan 25;356(4):348-59.
9. Davies JM, Barnes R, Milligan D, British Committee for Standards in Haematology/Working Party of the Haematology/Oncology Task Force. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *Clin Med* 2002 Sep-Oct;2(5):440-3.
10. Nohynek H, Hukko T, Rapola S, Strömberg N, Kilpi T (toim.). Rokottajan käsikirja. Kustannus Oy Duodecim, 2005.
11. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, ym. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009 Mar 1;48(5):503-35.
12. Laakkonen J, Porkka K ja Anttila V-J. *Pneumocystis jirovecii*-infektiot. *Duodecim* 2006;122(18):2259-66.
13. Ylipalosaari P, Ala-Kokko T, Syrjäälä H. Infektioiden torjunta teho-osastolla. *Duodecim* 2011;127(14):1449-56.
14. Rokottajan käsikirja. Immuunipuutteisten rokottaminen. THL