

Veli-Jukka Anttila, Suvi Niku ja Rita Janes

Syöpää sairastavan potilaan infektiot

Syövän ilmaantuvuuden suurentuessa syöpähoidot lisääntyvät. Sekä itse syöpä että sen hoito altistavat infektioille, joiden ehkäiseminen ja hoito ovat olennainen osa syöpäpotilaan hoitoa. Tavanomaisiin solunsalpaajahoitoihin liittyvä neutropenia ja limakalvojen vaurioituminen altistavat bakteerinfektioille, joiden hoito poikkeaa immuunivasteeltaan normaalin henkilön infektioiden hoidosta. Myös eri syöpäpotilaiden välillä esiintyy vaihtelua infektioiden yleisyyden, luonteen ja vaikeuden osalta. Neutropeeniset kuumeilevat potilaat voidaan jakaa pienen ja suuren infektorisikin ryhmiin, joiden empiirinen mikrobilääkehoito poikkeaa toisistaan. Lymfopenia puolestaan altistaa virus- ja opportunisti-infektioille, joista osa on ehkäistävissä lääkityksin. Kohdenneet, uusilla mekanismeilla vaikuttavat syöpälääkkeet aiheuttavat vähemmän neutropeenisiä infektioita, mutta niihin liittyvät omat infektiostaasteensa.

Syövän ilmaantuvuus väestössä suurenee. Syöpään sairastuu elinaikanaan jo reilu kolmannes sekä miehistä että naisista. Suomen syöpärekisteriin ilmoitettiin vuonna 2016 yli 34 000 uutta syöpätapausta (1).

Syöpä on jokaisen sairastuneen kohdalla erilainen tauti. Niinpä myös syöpäpotilaan infektioiden yleisyys ja luonne riippuvat syövän laadusta ja hoidoista, syövän aiheuttamista komplikaatioista sekä potilaan muista sairauksista. Entistä useampi syöpäpotilas on iäkäs ja monisairas. Monet perussairaudet ja niiden lääkitykset voivat lisätä infektorisiksi ja vaikuttaa mikrobilääkkeiden valintaan.

Syöpäpotilaan infektorisiksi voidaan jakaa itse syövän aiheuttamaan infektioalttiuteen ja syövän hoitojen aiheuttamaan infektioalttiuteen. Infektorisikin ääripäissä ovat pienellä paikallisella leikkauksella hoidettavat syövät ja kantasolusiirtoa vaativat verisyövät.

Itse syövän aiheuttama infektioalttius

Kiinteiden elinten syöpiin liittyy merkittävä infektorisiksi, mikäli kasvain häiritsee elimistön normaaleja toimintoja. Tyypillisissä toistuvia

bakteerinfektioita aiheuttavissa syömissä kasvain ahtauttaa virtsateitä, suolistoa, keuhkoputkia tai sappiteitä. Nielemiseen vaikuttavat syövät lisäävät aspiraatiokeuhkokuumeen riskiä. Myös syövän aiheuttamiin haavoihin liittyy lisääntynyt infektioalttius (2).

Etenkin veri- ja imusolmukesyöpiin liittyy elimistön merkittävä yleisen puolustuskyvyn heikkeneminen, joka altistaa paitsi bakteerimyrös opportunisti-infektioille. Nämä ovat infektioita, joita ei tavata puolustuskyvyltään terveillä henkilöillä.

On huomioitava, että myös itse syövän eteneminen ja kasvainten nekrotisoituminen voi aiheuttaa kuumereaktion ja tulehdusmerkkien ilmentymisen ilman infektioita (3).

Syövän hoitoon liittyvä infektioalttius

Solunsalpaajat vaikuttavat jakautuviin soluihin paitsi syöpäkudoksessa myös muualla elimistössä. Siksi solunsalpaajahoitoihin liittyy yleensä ohimenevä luuytimen toiminnan häiriö ja limakalvojen vaurioituminen. Erityisesti neutropenia aiheuttaa potilaalle lisääntyneen

bakteeri-infektioiden riskin. Samanaikainen suun, maha-suolikanavan ja genitaalialueen limakalvovaurio helpottaa mikrobien siirtymistä verenkiertoon veren valkosolumäärän ollessa pienimmillään. Neutropeniavaiheen bakteremiat ovatkin yleisiä solunsalpaajahoitoa saavilla syöpäpotilailla. Mitä syvempi ja pitkäkestoisempi potilaan neutropenia on, sitä suurempi on syvien bakteeri- ja sieni-infektioiden riski. Infektioiden kannalta neutropenia on merkittävä, kun veren neutrofilimäärä on alle $0,5 \times 10^9/l$ (tai $< 1 \times 10^9/l$ ja laskeva).

Tiettyihin syöpähoitoihin liittyy myös merkittävä lymfopenia, mikä altistaa virus- ja oportunisti-infektioille. Sädehoidon paikallisesti vaurioittamat elimet voivat toimia infektioportteina.

Neutropeenisen potilaan kuume

Merkittävässä neutropeniassa yleistilan heikkeneminen ja kuume ovat usein ainoat infektiioireet. Pelkkä yleistilan heikkeneminen voi olla vakavan infektion oire. Elimistön puolustusmekanismien ollessa vajaat voi bakteremia edetä nopeasti vaikeaksi sepsikseksi. Viive tehokkaan mikrobilääkehoidon aloituksessa lisää bakteremisen potilaan kuoleman ja pitkittyneen sairaalahoidon riskiä (4,5). Kuumeisen solunsalpaajahoitoa saaneen syöpäpotilaan on välittömästi hakeuduttava sairaalahoitoon. Mikrobilääkehoito aloitetaan heti veriviljelyiden ottamisen jälkeen. Tarvittavat lisätutkimukset (kuvantaminen, muut mikrobiologiset näytteet) eivät saa viivästyttää mikrobilääkkeen aloitusta. On myös huomioitava, ettei kuvantamistutkimuksilla voi aina sulkea pois syviä infektiopesäkkeitä neutropenian aikana, koska märkää ei juurikaan muodostu.

Mikrobilääkitystä valitessa on huomioitava paikallinen lääkeherkkyytilanne. Kuumeisen neutropeniapotilaan mikrobilääkehoidon aloituksesta on olemassa sairaalakohtaiset ohjeet. Lisäksi potilaan sairauskertomukseen on saatettu jo valmiiksi kirjata ehdotus aloitusmikrobilääkkeeksi potilaan saama syöpähoito, allergiat ja resistentin mikrobin kantajuus huomioiden. Esitämme kansainvälisiin suosituksiin pohjau-

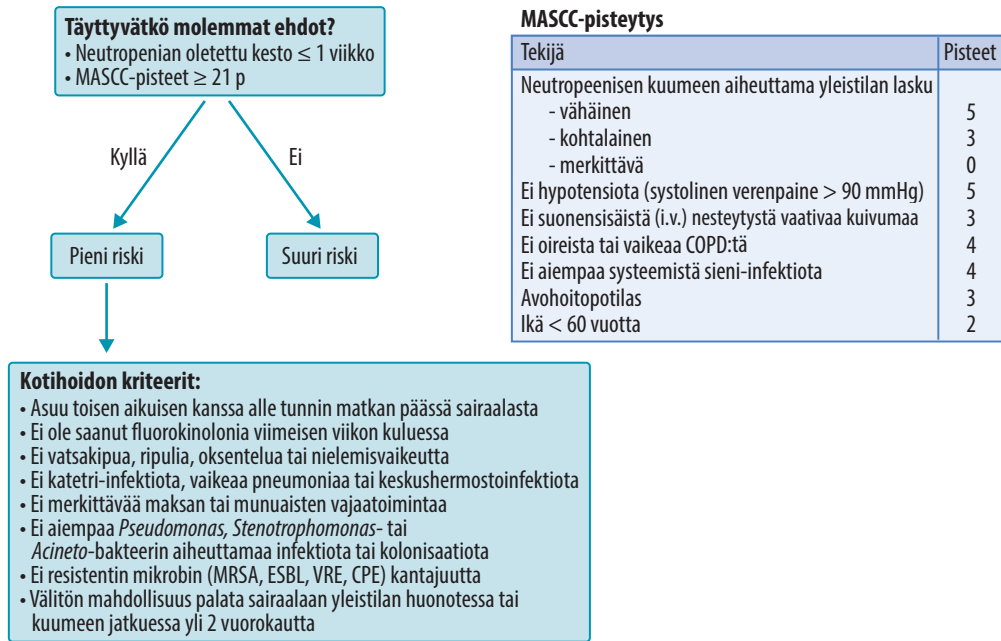
tuvan yleisohjeen empiirisestä mikrobilääkehoidosta (6–8). Esitetyt mikrobilääkeannokset pätevät vain munuaistoiminnan ollessa normaali.

Neutropeeniset kuumeilijat voidaan jakaa pienen ja suuren riskin potilaisiin (6). Vaikeiden infektioiden riski on suurin syvän ja pitkän neutropenian yhteydessä (esimerkiksi akuutin leukemian hoito ja allogeeninen kantasolusiirto). Jos taas neutropenian kesto on lyhyt ja potilas on hyväkuntoinen, vaikeiden infektiokomplikaatioiden ja -kuoleman riski on pieni (esimerkiksi kiinteän kasvaimen kevyt solunsalpaajahoito). **KUVASSA** olevalla riskiluokituksella pyritään tunnistamaan ne potilaat, joilla vaikean bakteeri-infektion riski on suurin ja jotka siten tarvitsevat laajakirjoista empiiristä suonensisäistä mikrobilääkehoitoa. Riskiluokituksella voidaan tunnistaa myös ne potilaat, joiden infektion hoito voidaan toteuttaa kotona suun kautta otettavilla mikrobilääkkeillä. Jos riskiluokitusta ei voida määrittää, hoito aloitetaan suuren riskin mukaisesti.

Empiirinen mikrobilääkehoito pienen riskin potilaalla

Hoidon pitää kattaa yleisimpiä ja virulenteimpia grampositiivisia ja -negatiivisia bakteereita. Hyvä aloitusmikrobilääke on keftriaksoni (2 g x 1 laskimoon). Beetalaktaami-allergiselle voidaan käyttää esimerkiksi siprofloksasiinin ja vankomysiinin yhdistelmää.

Jos potilaalla on kuumeen lisäksi muita infektiioireita, mikrobilääkekirjoa laajennetaan todennäköisen aiheuttajamikrobin mukaisesti. Keuhkokuumeessa hoitoon liitetään fluorokinoloni, joka kattaa myös atyyppisen keuhkokuumeen aiheuttajat ja *Legionellan* (esimerkiksi levofloksasiini 750 mg x 1 laskimoon/suun kautta). Perianaalialueen, suoliston ja suun tai nielun pehmytkudosinfektiossa pitää kattaa myös anaerobiset bakteerit. Tällöin hoitoon liitetään metronidatsoli (500 mg x 3 laskimoon) tai käytetään laajakirjoisempaa mikrobilääkettä monoterapiana (piperasilliini-tatsobaktaami 4 g x 3–4 laskimoon tai meropeneemi 1 g x 3 laskimoon). Verisuonikatetri-infektiota epäiltäessä hoitoon lisätään vankomysiini kattamaan koagulaasinegatiiviset stafylokokit. Jos potilaal-



KUVA. Neutropeniapotilaan infektoriskin arviointi.
MASCC = Multinational Association of Supportive Care in Cancer.

la on ollut aiemmin *Pseudomonas aeruginosan* aiheuttama infektio tai kolonisaatio, empiirinen hoito toteutetaan kyseisen mikrobin kattavalla mikrobilääkkeellä, huomioiden aiemmin todetun bakteerikannan lääkeherkkyys. Jos potilas on resistentin mikrobin (MRSA, VRE, ESBL, CPE) kantaja, empiirinen hoito räätälöidään kattamaan myös kyseinen mikrobi.

Kiinteän kasvaimen kevyehkön solunsalpaajahoidon jälkeisessä neutropeenisessa kuumeessa hoito voidaan toteuttaa hyväkuntoisilla potilailla kotona, mikäli kaikki **KUVAN** kotihoitokriteerit täyttyvät. Ensimmäinen mikrobilääkeannos annetaan suonensisäisesti sairaalassa, mutta hoitoa voidaan jatkaa tableteilla kotona, mikäli potilaan vointi pysyy vakaana vähintään neljän tunnin seurannassa (7). Kotihoito toteutetaan yleensä siprofloksasiinin (500–750 mg x 2) ja amoksisilliini-klavulaanin (875 mg x 2–3) yhdistelmällä (6–8). Penisilliiniallergisella voidaan käyttää siprofloksasiinin ja klindamysiinin (300 mg x 3–4) yhdistelmää. Potilasta kehoitetaan palaamaan välittömästi sairaalaan, jos vointi heikkenee tai kuume jat-

kuu yli kaksi vuorokautta. Kotona toteutettava neutropeenisen infektion hoito edellyttää hoitoyksiköltä selkeää toimintamallia ja hyvää potilaan ohjeistusta.

Empiirinen mikrobilääkehoito suuren riskin potilaalla

Suuren riskin ryhmässä vaikeiden bakteerimuiden riski on suurempi. Mikrobilääkehoidon pitää olla laajakirjoinen ja kattaa myös *Pseudomonas*, jonka aiheuttamaan bakteerimiaan liittyy suuri kuolleisuus. Empiiriset aloitusmikrobilääkkeet on esitetty **TAULUKOSSA 1**.

Keuhkokuumeessa katetaan lisäksi atyyppisen pneumonian aiheuttajat ja *Legionella* kuten pienen riskin potilailla. Samoin katetri-infektioepäily ja hankalahoitaisen tai resistentin mikrobin kantajuus huomioidaan mikrobilääkkeen valinnassa edellä mainituin periaattein. Periaanalialueen, suoliston ja suun tai nielun alueen infektiossa tulee valita anaerobisiin bakteereihin tehoava mikrobilääke (piperasilliinitsobaktaami tai meropenemi).

TAULUKKO 1. Empiiriset aloitusmikrobilääkkeet suuren riskin neutropeniapotilaalla.

Pseudomonakseen tehoavat beetalaktaamit	Aloitusannos ¹
Kefepiimi	2 g x 3 i.v.
Piperasilliini-tatsobaktaami	4 g x 3–4 i.v.
Meropeneemi	1–2 g x 3 i.v.
Beetalaktaamiallergiassa	
Atstreonaami ² + vankomysiini	Atstreonaami 2 g x 3 i.v., vankomysiini (15–20 mg/kg x 2) tavallisimmin 1g x 2 tai 500 mg x 4 i.v.

¹Annos normaalin munuaistoiminnan yhteydessä. Jos munuaisten toiminta on heikentynyt, annokset tarkistettava Lääketietokannasta tai Terveysportin RenBase tietokannasta

²Beetalaktaami muttei yleensä riskireagoi muiden beetalaktaamien kanssa i.v. = laskimoon

Jatkohoito

Mikrobilääkitystä tarkennetaan jatkossa todennäköisen infektiopesäkkeen tai veriviljelylöydöksen mukaisesti. Esimerkiksi koagulaasinegatiivisten stafylokokkien aiheuttamat bakteremiat ovat melko yleisiä, mutta koska patogeeni ei ole erityisen aggressiivinen, se voidaan kattaa vasta, kun sen aiheuttama bakteremia on todettu.

Mikäli neutropeenisen potilaan kuumeilu jatkuu vielä neljän vuorokauden kuluttua empiirisen mikrobilääkkeen aloituksesta, pyritään paikantamaan mahdollinen infektiotokos ja laajentamaan harkinnan mukaisesti mikrobilääkityksen kirjoa. Tällöin pyritään kattamaan myös ne mikrobit, joihin aloitusmikrobilääkkeet eivät tehoa, ja suuren riskin potilaille aloitetaan laajakirjoinen sienilääkitys (8). Infektiotokoksen paikantamiseksi on huolellisen statusuksen ja mikrobiologisten näytteiden lisäksi harkittava vartalon tietokonetomografiakuvausta (8).

S. aureuksen, *Bacillus*-lajin, *Pseudomonaksen* tai hiivan aiheuttamassa sepsiksessä verisuoni- ja muut katetrit on vaihdettava. Sama koskee muitakin bakteereita, kuten koagulaasinegatiivisia stafylokokkeja, mikäli bakteremia jatkuu yli 48–72 tuntia tehokkaan mikrobilääkehoidon aloittamisesta (9). Veriviljelyitä on syytä ottaa päivittäin kuumeen jatkuessa. *S. aureus*-bakteremiassa ja kandidemioissa veriviljelyitä

otetaan päivittäin, kunnes ne ovat negatiiviset.

Suurimmassa osassa neutropeenisia kuumejaksoja etiologia jää epäselväksi (6). Tällöin neutropeenisen potilaan laajakirjoista mikrobilääkitystä jatketaan niin kauan kuin potilaalla on infekktion oireita tai limakalvovaurioita. Infektio-oireiden ja -löydösten hävitessä ja limakalvojen ollessa ehjät voidaan hyväkuntoisen potilaan mikrobilääkkeet neutropeniasta huolimatta lopettaa kolmen kuumeettoman päivän jälkeen (10–12). Mikäli kuume uusii, laajakirjoinen mikrobilääkehoito aloitetaan uudelleen uusien veriviljelyiden ottamisen jälkeen viiveettä.

Neutropenian korjaantuessa infektiioireet yleensä väistyvät, jolloin mikrobilääkehoito voidaan lopettaa kuumeettomassa vaiheessa, mikäli potilaalla ei ole todettua bakteremiaa tai syviä infektiopesäkkeitä. Jos hoitoa on tarve jatkaa neutropenian korjaannuttua, voidaan kirjoa kaventaa ja kohdistaa.

Valkosolukasvutekijän käyttö

Valkosolukasvutekijän käyttöä neutropeenisen kuumeen aikana ei tavallisesti suositella sen vähäisen hyödyn vuoksi (6). Sen aloittamista voidaan harkita suuren riskin potilaan vaikeassa infektiossa (8). Esimerkiksi filgrastiimin annos on 0,5 MU/kg x 1 ihon alle, pyöristettynä lähimpään ampullikokoon. Lyhytvaikutteisen kasvutekijän antamista voidaan jatkaa neutropeenisen infektion aikana, kunnes neutrofiilit normalistuvat.

Osalla syöpäpotilaista käytetään pitkävaikutteista valkosolukasvutekijää ehkäisevästi heti solunsalpaajahoidon jälkeen. Jos näin on tehty, potilas ei hyödy lyhytvaikutteisen kasvutekijän antamisesta.

Infektion hoito syöpäpotilaalla, jolla ei ole neutropeniaa

Neutrofiilimäärän ollessa riittävä ($\geq 1 \times 10^9/l$, ei laskeva) voidaan infektiopäilyssä aloitusmikrobilääke valita sairaalan normaalin käytännön mukaisesti. Lisäksi kannattaa kattaa anaerobiset bakteerit, mikäli potilaalla on suuria ja osin nekroottisia kasvaimia.

Syöpäpotilaiden infektioiden ehkäiseminen

Syöpäpotilaiden infektiota voidaan sairaalaolosuhteissa ehkäistä käyttämällä käsihuuhdetta ja noudattamalla hyvää aseptiikkaa toimenpiteissä sekä verisuonikatetrieni käsittelyssä. Neutropeeniset potilaat pyritään hoitamaan yhden hengen huoneissa. Infektio-oireisen potilaan solunsalpaajahoidon kannattaa siirtää myöhemmään ajankohtaan, jos mahdollista.

Syöpäpotilaiden tärkein rokotus on kausi-influenssarokotus. Rokotusteho on paras, kun rokote annetaan vähintään kaksi viikkoa ennen kemoterapiaa. Mikäli rokote annetaan solunsalpaajahoidon aikana, optimaalinen aika on yli viikko hoidosta. Rokotuksen edellytyksenä ovat riittävän hyvät veriarterit (B-Trom $> 40 \times 10^9/l$ ja B-Neut $> 0,5 \times 10^9/l$). Koska rokotuksen suojateho voi optimaalisesta antoajankohdasta huolimatta jäädä syöpäpotilaalla heikoksi, kausi-influenssarokotusta suositellaan myös potilaan omaisille. Syöpäpotilas ja hänen lähipiirinsä ovat oikeutettuja saamaan kausi-influenssarokotuksen osana kansallista rokotusohjelmaa.

Syöpäpotilailla on suurentunut riski myös vakavien pneumokokki-infektioiden suhteen. Kantasolusiirtopotilaat saavat pneumokokki-rokotuksen osana kansallista rokotusohjelmaa. Muille syöpäpotilaille rokotusta voidaan suositella osana hyvää syövän hoitoa. Pneumokokkirokote kannattaa antaa joko ennen solunsalpaajahoidon tai kun solunsalpaajahoidosta on kulunut puoli vuotta. Ensisijaisesti suositellaan konjugaattirokotetta (Prevenar 13). Polysakkaridirokotteen (Pneumovax) voi antaa yksilöllisen arvion mukaan 12 kuukauden kuluttua pneumokokkikonjugaattirokotuksen jälkeen.

Erittäin suuren infektorisikin syöpäpotilaille (muun muassa allogeeninen kantasolusiirto) käytetään ehkäisevää mikrobilääkehoitoa ja sienilääkitystä (6).

Pneumocystis jirovecii -infektio ja sen ehkäisy syöpäpotilailla

Pneumocystis jirovecii on sieni, joka voi aiheuttaa immunosuppressiivista hoitoa saavalle syöpä-

Ydinasiat

- ▶ Sekä itse syöpä että sen hoidot altistavat potilaan infektiolle.
- ▶ Solunsalpaajahoidon saaneet neutropeeniset potilaat voidaan jakaa infektoriskeitään erilaisiin ryhmiin.
- ▶ Osa pienen riskin neutropeenisten potilaiden infektiosta voidaan hoitaa sairaalassa tehdyn alkuarvion ja -hoidon jälkeen kotioloissa.
- ▶ Vuosittainen kausi-influenssarokotus on syöpäpotilaan ja hänen läheistensä tärkein rokotus.

potilaalle keuhkokuumeeseen (PJP). Infektio alkaa yleensä vähitellen pahentuvalla hengenahdistuksella, lämpöilyllä ja kuivalla yskällä. Sairaalaan tullessa potilailla todetaan usein happeutumishäiriö. Diagnostiikka perustuu tyyppilliseen kuvantamislöydökseen ja *Pneumocystis jirovecii* nukleinihapon osoittamiseen joko bronkoalveolaarihuuhteesta tai ysköksestä.

Pneumocystis-keuhkokuumeeseen sairastumisen syy on joko perustaudin tai syövän hoitojen aiheuttama T-lymfosyyttien määrän väheneminen tai heikentynyt toiminta. Syöpää sairastavista merkittävimmissä riskissä ovat **TAULUKON 2** potilasryhmät, jotka tulisi suojata sairastumiselta ehkäisevällä lääkityksellä, joko pieniannoksella (80/400 mg) sulfa-trimetopriimilla tai pentamidiini-inhalaatioilla (13,14).

Pneumocystis-infektio hoidetaan suuriannoksella sulfa-trimetopriimilla (3–4 amp x 4 vrk:ssa normaalipainoiselle aikuiselle). Hyväkuntoiselle sulfa-trimetopriimin voi aloittaa suun kautta (kaksi 160/800 mg vahvuista tablettia kolmesti vuorokaudessa). Sulfalle allergisilla tai munuaisten vajaatoimintapotilailla infektio hoidetaan esimerkiksi klindamysiinin ja primakiinin yhdistelmällä. On epäselvää, hyötyvätkö potilaat glukokortikoidin lisäämisestä lääkitykseen (15,16).

TAULUKKO 2. *Pneumocystis*-profylaksin aiheet syöpäpotilailla. Muissa immunosuppressiivisissa solunsalpaajahoidoissa yksilöllisen harkinnan mukaan.

Potilasryhmät ja hoidot	Profylaksin kesto
Allogeeninen kantasolusiirto	Vuosi siirrosta tai \geq 3kk immunosuppression lopetuksesta
Autologinen kantasolusiirto	6 kk
ALL	Induktioidon alusta ylläpitoon loppuun
CAR-T-soluhoido	3 kk
Glukokortikoidipohjainen lymfoomahoito \geq 1 kk ¹	Käytön ajan (lymfopenian korjaantumiseen asti)
Fludarabiini, kladriibiini tai bendamustiini osana solunsalpaajahoidoa	Käytön ajan ja 6 kk lopetuksesta
Alemtutsumabi	Käytön ajan ja 6 kk lopetuksesta
Idelalisibi	Käytön ajan ja 2–6 kk lopetuksesta
Temotsolomidi	Käytön ajan
Lymfopenia, T-CD4 $<$ 0,2 x 10 ⁹ /l	Kunnes T-CD4 $>$ 0,2 x 10 ⁹ /l 3 kk
Elinsiirtopotilaan syövän solunsalpaajahoido	Hoidon ajan
Aiemmin sairastettu <i>Pneumocystis jirovecii</i> -infektio (PJP)	Hoidon ajan
Lymfosyytti-immunoglobuliini (ATG) osana hoitoa	3–6 kk

¹ Jokin glukokortikoidi, joka vastaa vähintään prednisoni-annosta n. 20 mg/vrk
ALL = akuutti lymfaattinen leukemia

Herpesinfektioiden ehkäisy syöpäpotilailla

Herpesviruksille on tyypillistä niiden jääminen piileviksi elimistön soluihin. Lymfopeniassa reaktivaatioiden ja vaikeiden yleisinfektioiden riski on suurentunut.

Herpes simplex- ja *Varicella*-viruksen estolääkitys (val)asikloviirilla on aiheellista seuraavien syöpähoitojen yhteydessä: allogeneisen kantasolusiirron jälkeen, käytettäessä proteasomi-inhibiittoreita multipplein myelooman hoidossa tai alemtutsumabia kroonisen lymfaattisen leukemian (KLL) hoidossa sekä valikoiduilla potilailla puriiniainalogihoidon aikana (17). Muutoin herpesprofylaksi aloitetaan vain, mikäli potilaalla on toistuvia herpesinfektioita tai sellaisia ilmenee syöpähoitojen aikana. Vyöruusun ehkäisemiseksi on immuunipuutteisille potilaille tulossa lähivuosina käyttöön kaksi rokotetta (18,19).

Sytomegalovirusta vastaan ei toistaiseksi käytetä rutiinimaista estolääkitystä. Allogeneisen kantasolusiirron saaneille on käytettävissä letermoviirilääkitys sytomegalovirusinfektion ehkäisyyn, mutta lääke on kallis ja sen asema on vielä epäselvä (20).

B-hepatiitti ja syövän hoito

Krooninen B-hepatiitti-infektio tai -kantajuus voi aktivoitua puolustusvastetta heikentävien syöpähoitojen aikana henkeä uhkaavaksi maksatulehdukseksi. Riskissä ovat lymfoomaa, akuuttia leukemiaa, KLL:ää, multippleia myeloomaa tai rintasyöpää sairastavat sekä seuraavia syöpähoitoja saavat potilaat: monoklonaaliset B-soluvasta-aineet (esimerkiksi rituksimabi), antrasykliinit, glukokortikoidit (suuret annokset pitkään), HDAC-estäjät, JAK-estäjät ja autologinen kantasolusiirto (17).

Ennen syöpähoitojen aloitusta riskipotilailta on suljettava pois mahdollinen B-hepatiittiviruksen kantajuus antigeenitutkimuksella (HBsAg) ja ydinvasta-aineiden määrittämisellä (HBcAb). Jos HBsAg on positiivinen, aloitetaan tenofoviiri- tai entekaviirilääkitys vakavan maksatulehduksen ehkäisemiseksi (16). Estolääkitystä on syytä jatkaa solunsalpaajahoidon ajan ja ainakin 6–12 kuukautta hoidon loppumisesta. Jos potilas on HBsAg-negatiivinen mutta HBcAb-positiivinen, mahdollinen viremia selvitetään DNA-tutkimuksella (S-HBVNh). Tuloksen ollessa positiivinen aloitetaan estolääkitys, muutoin jäädään seuraamaan mahdollista viremian ilmaantumista (17).

Tuberkuloosi ja syövän hoito

Syöpäpotilaan aktiivinen tuberkuloosi pitää aina hoitaa. Myös piilevä eli latentti tuberkuloosi voi aktivoitua puolustusvastetta heikentävien syöpähoitojen aikana. Ennen hoitojen aloittamista on syytä selvittää tuberkuloosialtistus (esimerkiksi potilas kotoisin tuberkuloosin suhteen suuren riskin maasta tai asunut samassa taloudessa tuberkuloosia sairastavan henkilön kanssa).

Latenttia tuberkuloosia voidaan testata verinäytteestä tutkimalla *Mycobacterium tuberculosis* herkistyneitä lymfosyyttejä IGRA-testillä. Testin herkkyys on kuitenkin vain kohdalainen, eikä negatiivinen testituloksella poissulje latentin tuberkuloosin mahdollisuutta. Latentille tuberkuloosille viitteellisiä löydöksiä ovat keuhkoissa kuvantamalla näkyvät arvet ja kalkkiutuneet imusolmukkeet.

Jos syöpäpotilas on aiemmin sairastanut tuberkuloosin ja se on hoidettu asianmukaisesti, estolääkitystä ei tarvita. Jos esitietojen tai yllä

mainittujen testien perusteella epäillään latenttia tuberkuloosia, suositellaan hoitoa 6–9 kuukauden kestoisella isoniatsidilääkityksellä, johon liitetään suojaksi B6-vitamiini (21).

Lopuksi

Syövän hoito on murroksessa. Useat uudet syöpälääkkeet ovat niin sanottuja täsmälääkkeitä, jotka vaikuttavat vain vähäisesti tai eivät lainkaan potilaan infektioidentorjuntakykyyn. Osaan uusista lääkkeistä liittyy infektioriskejä, jotka hoitavan lääkärin on syytä tuntea ottaessaan lääkkeen käyttöön (22). Joskus uuteen lääkkeeseen liittyvä infektioriski ei paljastu vielä tutkimusvaiheessa. Esimerkiksi lymfaattisten syöpien hoitoon käytetyn ibrutinibin havaittiin altistavan syville sieni-infektioille vasta sen tultua laajempaan käyttöön (23). Immuunivasteen muuntajiin puolestaan liittyy haittavaikutuksena autoimmuunireaktioita (esimerkiksi keuhkoreaktiot ja paksusuolitulehdukset), joiden erottaminen infektioista voi olla vaikeaa. ■

VELI-JUKKA ANTTILA, dosentti, osastonyliääkäri
SUVI NIKU, LT, infektiosairauksiin erikoistuva lääkäri
HUS Tulehduskeskus

RITA JANES, LL, osastonlääkäri
HUS Syöpäkeskus

VASTUUTOIMITTAJA
Maija Tarkkanen

SIDONNAISUUDET

Veli-Jukka Anttila: Apuraha (GSK, Pfizer, MSD, Astellas), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Pfizer, MSD, Astellas, Roche, GSK, BMS, Biogen, Unimed), luottamustoimet (Sosiaali- ja terveysministeriö: Tartuntatautiin neuvottelukunta varajäsen), hankkeet (Käytettyjen hengityssuojainten puhdistusprojekti (kevät 2020): puolustusvoimat, STM, THL, HUS), muut sidonnaisuudet (HYKS instituutti, päätutkija useissa tutkimusprojekteissa)

Suvi Niku: Ei sidonnaisuuksia

Rita Janes: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Takeda, Sanofi Genzyme, Roche)

SUMMARY

Infections in patients with cancer

The increasing incidence of cancer along with more elderly cancer patients and those with comorbidities render a growing number of patients vulnerable to infections induced by cancer or cancer therapy. The probability and severity of infections vary according to patient, cancer and treatment related factors. This article presents current guidelines on the treatment of neutropenic infections and the risk factors guiding treatment choice. Infections caused by hematological malignancy or treatment-associated lymphopenia and their possible prophylaxes are discussed.

KIRJALLISUUTTA

1. Syöpä 2016 vuosiraportti. Suomen syöpärekisteri. https://syoparekisteri.fi/assets/files/2019/02/vuosiraportti_2016.pdf.
2. Ramasubbu DA, Smith V, Hayden F, ym. Systemic antibiotics for treating malignant wounds. *Cochrane Database Syst Rev*, julkaistu verkossa 24.9.2017. DOI: 10.1002/14651858.CD011609.pub2.
3. Candido J, Hagemann T. Cancer-related inflammation. *J Clin Immunol* 2013; 33:79–84.
4. Perron T, Emara M, Ahmed S. Time to antibiotics and outcome in cancer patients with febrile neutropenia. *BMC Health Serv Res* 2014;14:162.
5. Rosa RG, Zoldani LZ. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:3799–803.
6. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, ym. 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:e56–93.
7. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, ym. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018;36:1443–53.
8. Heinz WJ, Buchheidt D, Christopheit M, ym. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2017;96:1775–92.
9. Sousa B, Furlanetto J, Hutka M, ym. Central venous access in oncology: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2015;26:152–68.
10. Le Clech L, Talarmin JP, Couturier MA, ym. Early discontinuation of empirical antibacterial therapy in febrile neutropenia: the ANTIBIOSTOP study. *Infect Dis (Lond)* 2018;50:539–49.
11. Aguilar-Guisado M, Espigado I, Martín-Peña A, ym. Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. *Lancet Haematol* 2017;4:e573–83.
12. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, ym. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013;98:1826–35.
13. Neumann S, Krause SW, Maschmeyer G, ym. Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2013;92:433–42.
14. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, ym. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 2016;71:2397–404.
15. Moon SM, Kim T, Sung H, ym. Outcomes of moderate-to-severe *Pneumocystis pneumonia* treated with adjunctive steroid in non-HIV-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:4613–8.
16. Wieruszewski PM, Barreto JN, Frazee E, ym. Early corticosteroid for *Pneumocystis pneumonia* in adults without HIV are not associated with better outcome. *Chest* 2018;154:636–44.
17. Sandherr M, Hentrich M, von Lilienfeld-Toal M, ym. Antiviral prophylaxis in patients with solid tumours and haematological malignancies--update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2015;94:1441–50.
18. Bastidas A, de la Serna J, El Idrissi M, ym. Effect of recombinant zoster vaccine on incidence of herpes zoster after autologous stem cell transplantation. A randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322:123–33.
19. Winston DJ, Mullane KM, Cornely O, ym. Inactivated varicella zoster vaccine in autologous haemopoietic stem-cell transplant recipients: an international, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 391:2116–27.
20. Marty FM, Ljungman O, Chemaly RF, ym. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med* 2017;377:2433–44.
21. Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma. Helsinki: Filha 2013. www.filha.fi/aiheet/tuberkuloosi/valtakunnallinen-tuberkuloosiohjelma-2.
22. Maschmeyer G, De Greef J, Mellinghoff SC, ym. Infections associated with immunotherapeutic and molecular targeted agents in hematology and oncology. A position paper by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). *Leukemia* 2019;33:844–62.
23. Swan CD, Gottlieb T. *Cryptococcus neoformans* encephalitis in a patient receiving ibrutinib for diffuse large B-cell lymphoma and a review of the literature. *BMJ Case Rep*, julkaistu verkossa 18.7.2018. DOI:10.1136/bcr-2018-224786.