

Najpogostejši zapleti, s katerimi se bo srečal izbrani zdravnik pri obravnavi bolnika z limfomom med citostatskim zdravljenjem

Barbara Jezeršek Novaković

Maligni limfomi so heterogena skupina novotvorb, ki nastanejo, ker se celice limfatičnega tkiva trajno nenadzorovano razrašajo. Predstavljajo približno 2,5 % do 5 % vseh malignomov. Nekoliko pogosteje se pojavljajo pri moških. Pogostnost NeHodgkinovih limfomov glede na geografsko razporeditev variira od 3,7 do 15,5/100.000, Hodgkinove bolezni pa od 0,4 do 3,7/100.000. NeHodgkinovi limfomi se med 20. in 79. letom povečujejo eksponentialno, pogostnost Hodgkinove bolezni pa doseže prvi vrh med 15. do 34. letom in drugega po 50. letu.

Vsako leto na Onkološkem inštitutu obravnavamo približno 250 bolnikov z novoodkritimi limfomi. Med obravnavo limfomskega bolnika prej ali slej nastopi obdobje, ko potrebuje sistemsko (citostatsko) zdravljenje. Pri bolnikih z agresivnimi limfomi je citostatsko zdravljenje navadno indicirano že ob postavitvi diagnoze, pri bolnikih z razširjenimi indolentnimi limfomi in kroničnimi oblikami levkemije pa uvajamo sistemsko zdravljenje šele v obdobju, ko bolezen ni več stabilna in želimo hiter odgovor na zdravljenje (npr. obsežne tumorske mase v trebuhu, ki povzročajo motnje v pasaži črevesja ali zaporo sečevodov, znižanje vrednosti hemoglobina pod 100 g/l ali števila trombocitov pod $100 \times 10^9/l$, nenadna nagla rast bezgavk, pojav B-simptomov ipd.). V nasprotnem primeru pa takšne bolnike le spremljamo ali z obsevalnim zdravljenjem rešujemo lokalizirane zaplete.

Citostatske sheme, s katerimi zdravimo bolnike z limfomi, se precej razlikujejo glede na intenzivnost in posledično glede na stopnjo zavore kostnega mozga, ki jo povzročajo. Kljub temu skušamo večji del sistema zdravljenja opraviti ambulantno oz. med kratkotrajnimi hospitalizacijami, ko bolnika odpustimo v domačo oskrbo neposredno po končanih aplikacijah citostatikov.

Zgodnje zaplete (predvsem zgodnjo slabost in bruhanje, morebitno elektrolitno neravnovesje, preobčutljivostne reakcije) tako rešujemo že, ko je bolnik v oskrbi specialista internista, vsi nekoliko poznejši sopojavi (vendar po opredelitvi še vedno zgodnji zapleti) pa nastopijo, ko je bolnik v oskrbi izbranega zdravnika. Najpogostejši sopojav citostatskega zdravljenja je zavora kostnega mozga, ki se kaže z zmanjševanjem števila levkocitov (predvsem nevtrofilnih granulocitov), trombocitov in zniževanjem vrednosti hemoglobina. Zmanjševanje števila treh vrst perifernih krvnih celic je lahko sorazmerno in se kaže s hkratnim pojavom okužb, krvavitev in znakov slabokrvnosti ali pa se število ene vrste perifernih krvnih celic nesorazmerno zmanjša glede na drugi dve, tako da opažamo izolirano okužbo ali samo krvavitve ali samo anemijo.

Z zmanjševanjem absolutnega števila nevtrofilnih granulocitov (izračunamo ga tako, da celotno število levkocitov pomnožimo z deležem segmentiranih nevtrofilnih granulocitov – npr. $3,1 \times 10^9/l$ levkocitov pomnožimo z 0,53, če je delež segmentiranih nevtrofilcev 53 %, in dobimo $1,6 \times 10^9/l$ nevtrofilnih granulocitov) narašča verjetnost za okužbo. Za nevarno nevtropenijo imamo absolutno število nevtrofilcev, ki je manjše od $0,5 \times 10^9/l$. Bolnika s tako majhnim številom nevtrofilnih granulocitov ogrožajo (poleg vseh od zunaj vnesenih bakterij) predvsem bakterije v črevesju. Glede na izkušnje z nevtropeničnimi bolniki, ki se zaradi limfoma zdravijo s citostatiki, smo oblikovali priporočila za profilaktično obravnavo nevtropeničnega bolnika s ciprofloksacinom $500 \text{ mg}/12 \text{ h p. o.}$ in flukonazolom $100 \text{ mg}/12 \text{ h p. o.}$ v času, ko je vrednost nevtrofilnih granulocitov manjša ali enaka $0,5 \times 10^9/l$ vse do porasta nevtrofilnih granulocitov preko $1 \times 10^9/l$. V tem obdobju naj bolnik uživa nevtropenično dieto (sadje in zelenjava morata biti prekuhana, prepovedan je jogurt, ki vsebuje žive bakterije), skrbeti mora za redno odvajanje blata (npr. s pomočjo laktuloznega sirupa). Dvakrat na dan naj si izmeri telesno temperaturo, pozorni pa moramo biti tudi, če se morda pojavijo slabo počutje, zaspanost in nizek krvni tlak, kajti to so lahko edini opozorilni znaki, da se razvija septični šok (nevtropeničen bolnik z limfomom je lahko anergičen, zato se pri njem ne bo pojavila povišana telesna temperatura!!!).

Če pri bolniku, pri katerem je število nevtrofilnih granulocitov pod $0,5 \times 10^9/l$, enkrat izmerimo temperaturo nad $38,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ali dva- ali večkrat v 12 urah nad $38 \text{ }^\circ\text{C}$, govorimo o nevtropeniji z vročino, ki je lahko smrten zaplet. Takoj je potreben natančen klinični pregled, s katerim bolnika glede na dejavnike tveganja za razvoj zapletov med nevtropenijo z vročino razvrstimo v ustrezno skupino. Hkrati poskušamo določiti povzročitelja in potencialno mesto okužbe (glej tudi Jezeršek Novaković B, Pajk B, Seme K: Smernice za obravnavo bolnika s febrilno nevtropenijo. Onkologija 2002; 6: 38–9). Kadar ugotovimo, da gre za bolnika, pri katerem je tveganje za razvoj zapletov majhno in ki je klinično stabilen, profilaktičnemu zdravljenju s ciprofloksacinom in flukonazolom dodamo amoksicilin/klavulansko kislino v odmerku $1000 \text{ mg}/12 \text{ h p. o.}$ (v primeru preobčutljivosti za peniciline pa klindamicin). Bolnik z zmernim ali velikim tveganjem za razvoj zapletov oz. klinično nestabilen bolnik potrebuje takojšnjo hospitalizacijo in parenteralno antimikrobno zdravljenje.

Dodajanje rastnega dejavnika za nevtrofilne granulocite (filgrastim) pri bolniku, ki ima že razvito nevtropenijo in je brez vročine, je nesmiselno. Če pa ga bolnik že prejema

profilaktično, naj z njim nadaljuje, dokler nevtrofilni granulociti ne porastejo vsaj nad $1 \times 10^9/l$. Profilaktične aplikacije ravnega dejavnika za nevtrofilne granulocite so namreč že sestavni del nekaterih agresivnih citostatskih shem za zdravljenje limfomov oz. jih lečeči specialist internist uvede na podlagi globine nevtropenije ali zapletov po predhodnih ciklih citostatikov. Tudi pri bolniku, ki ima nevtropenijo in vročino, je uporaba ravnih dejavnikov smiselna le v primeru neobvladane okužbe (pljučnica, nizek krvni tlak, septični sindrom) ali invazivne glivične okužbe.

Z zmanjševanjem števila trombocitov narašča verjetnost krvavitve. Tveganje (predvsem za nevarno možgansko krvavitev) je pri vrednosti trombocitov pod $10 \times 10^9/l$ že tolikšno, da se odločimo za preventivno nadomeščanje s trombocitno plazmo. Pri bolniku, ki ima povišano telesno temperaturo, se zaradi hitrejšega propadanja trombocitov odločimo za aplikacijo trombocitne plazme že pri vrednostih trombocitov pod $20 \times 10^9/l$. Če bolnik z zmanjšanim številom trombocitov krvavi, nadomeščamo trombocitno plazmo tudi pri vrednostih, ki so višje od $20 \times 10^9/l$.

Znižanje vrednosti hemoglobina bolniki različno dobro prenašajo, zato težko arbitrarno določimo tisto vrednost hemoglobina, pri kateri bolnik potrebuje transfuzijo koncentriranih eritrocitov. Mlajši bolniki, ki nimajo spremljajočih bolezni (karidomiopatiije, KOPB) navadno dobro prenašajo tudi vrednosti hemoglobina med 80 in 90 g/l, pri starejših bolnikih s spremljajočimi boleznimi pa se moramo za transfuzijo koncentriranih eritrocitov odločiti že, ko so vrednosti hemoglobina pod 100 g/l. Pri odločitvi upoštevamo, ali ima bolnik simptome in znake slabokrvnosti (utrujenost, zaspanost, upad spoznavnih sposobnosti, zadihanost ob manjših naporih, glavoboli, razbijanje srca, tahikardija). Ker transfuzija krvnih pripravkov še vedno predstavlja možnost okužbe (in transfuzijskih reakcij), se pri nekaterih bolnikih lahko odločimo za uporabo ravnega dejavnika za eritrocite (eritropoetin).

Specialist internist, ki bolnika vodi med citostatskim zdravljenjem, se odloča, ali je profilaktična uvedba ravnega dejavnika za nevtrofilne granulocite in za eritrocite primerna, pri odločitvi o trajanju takšnega zdravljenja pa sodeluje tudi izbrani zdravnik, ki redno preverja celotno krvno sliko in diferencialno belo krvno sliko in prispeva k nadzoru dinamike gibanja števila nevtrofilnih granulocitov in vrednosti hemoglobina. Tudi odločitev, kdaj bolnika napotiti v zdravstveno ustanovo, kjer bo prejel transfuzijo koncentriranih eritrocitov ali trombocitno plazmo, sprejme izbrani zdravnik sam oz. po posvetu s specialistom internistom.

Pri bolniku z limfomom, ki se zdravi s citostatiki, se lahko med posameznimi cikli pojavijo povišana temperatura ali drugi znaki okužbe. V tem primeru je potrebna takojšnja kontrola celotne krvne slike in diferencialne bele krvne slike. Če je bolnik nevtropeničen, ukrepamo, kot je navedeno zgoraj, ob normalni vrednosti nevtrofilnih granulocitov (nad $1,5 \times 10^9/l$) pa se glede na klinično sliko in verjetno mesto okužbe odločimo, ali bolnik potrebuje

antibiotično zdravljenje (in kakšno) ali pa ga le skrbno opazujemo. Za antibiotično zdravljenje se navadno odločimo prej kot pri sicer zdravem človeku, ki ne prejema citostatikov.

Sorazmerno pogost sopojav pri bolnikih z limfomi je stomatitis (zlasti pri bolnikih, ki so prejeli velike odmerke metotreksata ali citozin arabinozida). Pri blagih oblikah zadostuje pogosto (deset- in večkrat na dan) spiranje ust z žajbljevim ali kamiličnim čajem (čaj naj bolnik tudi pogoltno), uporaba antiseptika za usta v obliki tablet in lokalno delujočega antimikotika (raztopina nistatina, mikonazol v želeju). Pri hujših oblikah bo bolnik potreboval pretlačeno ali tekočo hrano, lokalni anestetik (lidokain v želeju) pred obroki in aplikacije lokalno delujočega antibiotika (oksitetraciklin v prahu, pomešan s kakavovim prahom in razredčen s kamiličnim čajem, bolnik kot gosto maso s tamponom nanese neposredno na razjedo v ustih). Bolnik z najhujšo obliko stomatitisa bo potreboval parenteralno hidracijo in prehrano, sistemsko antibiotično zdravljenje (npr. amoksisicilin/klavulanska kislina v sirupu ali parenteralno, morda celo vankomicin), odlično pa bo obnovo ustne sluznice pospešil tudi rastni dejavnik za nevtrofilne granulocite in makrofage (molgramostim), apliciran lokalno, razredčen v fiziološki raztopini.

Citostatske sheme, ki jih uporabljamo za zdravljenje bolnikov z limfomi, so navadno malo emetogene oz. bolnik obdobje zgodnje slabosti prebrodi že med kratkotrajno hospitalizacijo, ko prejema preparate setronov in glukokortikoide. Če se pri bolniku po odpustu pojavi slabost ali bruhanje, priporočamo peroralno dajanje preparatov setronov (ondansetron, tropisetron) prvih 48 ur po končanem citostatskem zdravljenju (večina bolnikov v tem času še vedno prejema glukokortikoide v sklopu citostatske sheme), kasneje pa metoklopramid ali tietilperazin.

Priporočila so namenjena kot pomoč izbranemu zdravniku pri obravnavi limfomskega bolnika, ki se citostatsko zdravi. Z njimi želimo zmanjšati število nepotrebnih napotitev k specialistu, zlasti pa zagotoviti optimalno oskrbo takšnega bolnika pri izbranem zdravniku. V želji, da bi bolnika čim manj obremenili in izpostavljali dodatnim stresom (okužbe!), posredujemo izbranemu zdravniku za vsakega bolnika, ki se zdravi s citostatiki, pisna navodila s telefonskimi številkami lečečega specialista internista. Tako lahko izbrani zdravnik razjasni marsikatero nejasnost ali dobi dodatno informacijo tudi po telefonu.

Literatura:

1. The lymphomas. Canellos GP, Lister TA, Sklar JL, eds. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998.
2. Lymphomas. In: Cancer. Principles and Practice of Oncology. DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 2215–387.
3. NCCN proceedings. NCCN practice guidelines for fever and neutropenia. Oncology 1999; 13: 197–257.
4. Ozer H, Armitage J, Bennett CL, et al. 2000 update recommendation for the use of haematopoietic colony-

- stimulating factors: Evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3558–85.
5. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al. Platelet transfusions for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1519–38.
6. Jezeršek Novaković B, Pajk B, Seme K. Smernice za obravnavo bolnika s febrilno neutropenijo. *Onkologija* 2002; 6: 38–9.