مطالعه مروری

مدیریت تب و نوتروپنی در کودکان مبتلا به سرطان، راهنمای تشخیص و درمان

علی امانتی[1]، بابک عبدالکریمی[2*]، صدیقه حمزوی[1]

[1] استادیار بیماری‌های عفونی کودکان، مرکز تحقیقات میکروب شناسی بالینی استاد البرزی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.

[2] استادیار هماتولوژی آنکولوژی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، لرستان، ایران.

* نشانی نویسنده مسئول:

دانشگاه علوم پزشکی لرستان، ایران.

نشانی الکترونیک:

b.abdolkarimi@yahoo.com

چکیده

زمینه: هدف از مطالعه حاضر، ارائه دستورالعمل مبتنی بر شواهد برای مدیریت بالینی تب و نوتروپنی در کودکان مبتلا به سرطان می‌باشد.

روش کار: در این مطالعه مروری نظام‌مند، جستجوی الکترونیک به زبان انگلیسی با کلیدواژه‌های مورد نظر (pediatric patient, febrile neutropenia, hematologic malignancies, solid tumors, bone marrow transplant recipients, autologous transplant) در بانک‌های اطلاعاتی (Google Scholar, PubMed, Ovid, Science Direct) انجام شد. در این مطالعه مقالات مرتبط منتشر شده در زمینهٔ تشخیص، درمان و مدیریت تب و نوتروپنی در کودکان مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: مهمترین نکته در مدیریت بیماران مبتلا به تب و نوتروپنی شروع به موقع و زودرس آنتی بیوتیک مناسب با پوشش آنتی باکتریال مناسب می باشد. هر ساعت تأخیر در شروع آنتی بیوتیک می تواند باعث افزایش زمان بستری، عوارض و مرگ و میر گردد. همچنین یافته های این مطالعه نشان می دهد که بر اساس مطالعات اخیر در بیماران مبتلا به تب و نوتروپنی تعدیل رژیم آنتی بیوتیکی وسیع الطیف پس از انجام بررسی های اولیه امکان پذیر است. ادامه دوره درمان در موارد کم خطر می تواند بصورت خوراکی انجام شود. بدون در نظر گرفتن چک لیست ارزیابی خطر و انجام بررسی های مناسب و به موقع، بررسی خطر عوارض عفونی در بیماران مبتلا به تب و نوتروپنی امکان پذیر نخواهد بود، بنابراین پایبندی به پروتکل های تشخیصی ضروری می باشد.

نتیجه‌گیری: میزان بروز و شدت تب و نوتروپنی و عوارض آن به طور معکوس با تعداد مطلق نوتروفیلها در ارتباط است، با این وجود بر اساس مطالعات و ارزیابی های انجام شده، امکان تعیین میزان خطر و تقسیم بندی بیماران به گروه های پرخطر و کم خطر وجود دارد. علاوه بر این، حتی در بیماران پر خطر نیز می توان براساس مدل های موجود، آندسته از بیماران پرخطری را که در معرض سپسیس شدید هستند مورد شناسایی قرار داد. در این راهنما سعی شده که یک رویکرد مبتنی بر شواهد در بیماران مبتلا به تب و نوتروپنی در کودکان مبتلا به سرطان بر اساس آخرین گزارشات معتبر ارایه گردد تا راهکاری برای مدیریت بهتر مصرف آنتی بیوتیک های وسیع الیطف و دورهٔ درمان باشد، هرچند در برخی موارد همچنان به بومی سازی و اعتبارسنجی‌های تکمیلی نیاز می باشد.

واژه های کلیدی: سرطان، تب و نوتروپنی، کودکان، تشخیص، درمان

مقدمه

تب و نوتروپنی با افزایش ۳۵ درصدی میزان مرگ و میر زودرس[۱] و افزایش ۵ تا ۱۵ درصدی میزان مرگ و میر کلی[۲] در بیماران مبتلا به سرطان همراه است (۱). میزان بروز عفونت با شدت و دورهٔ نوتروپنی ارتباط مستقیم دارد بطوریکه در زمانی که شمارش مطلق نوتروفیل ANC[۳] به مدت حداقل ۷ روز کمتر از ۱۰۰ سلول در هر میکرولیتر باشد به شدت افزایش می‌یابد. تب و نوتروپنی با طولانی شدن روند بستری، کاهش اجباری و ناخواسته‌ی دوز داروهای شیمی درمانی، به تأخیر افتادن شیمی درمانی، مصرف آنتی بیوتیک‌های متعدد، بروز عوارض مختلف و نهایتا افزایش هزینه‌ها، تأثیرات جدی بر سیستم درمانی و بیمار خواهد گذاشت. در صورت بروز باکتریمی در طی تب و نوتروپنی، پیش آگهی به شدت تحت تأثیر قرار خواهد گرفت بطوریکه، در باکتریمی ناشی از ارگانیسم‌های گرم منفی و گرم مثبت مرگ و میر به ترتیب ۱۸ درصد و ۵ درصد افزایش خواهد داشت (۲). این عارضه آنچنان جدی است که تا ۹۰ درصد بیماران مبتلا به لوکمی یک بار آنرا تجربه خواهند کرد و بسیاری نیز به صورت دوره‌ای دچار آن خواهند شد. از طرف دیگر، زمان شروع آنتی بیوتیک مناسب نیز با میزان بقا و طول عمر بیماران مبتلا به تب و نوتروپنی ارتباط مستقیم دارد، بطوریکه هر ساعت تأخیر در شروع درمان با حدود ۸ درصد افزایش در مورتالیتی (مرگ و میر) همراه می باشد. همچنین هر ساعت تأخیر در شروع درمان با حدود ۸ ساعت افزایش زمان بستری در بیمارستان همراه می‌باشد (۳). در برخی گزارشات تأخیر ۲۴ ساعته در شروع آنتی بیوتیک باعث افزایش نیاز به مراقبت‌های ویژه (۴) و نیز افزایش ۵ برابری مورتالیتی از کمتر از ۱۰ درصد به بیش از ۵۰ درصد شده است. با وجود اینکه تلاش برای شروع درمان باید طی کمتر از ۶۰ دقیقه پس از بستری در بیمارستان باشد، اما بهترین زمان توصیه شده طی ۳۰ دقیقهٔ اول پس از بستری می‌باشد (۵ و ۳). مدیریت بیماران مبتلا به تب و نوتروپنی نیاز به کار تیمی منسجم داشته و نیاز به دقت و مهارت در تشخیص و درمان به موقع دارد (۷ و ۶).

تعریف تب و نوتروپنی (۸)

الف) تب: درجه حرارت دهانی (یا معادل آگزیلاری) بیش از ۳۸ در ۲ نوبت با فاصلهٔ حداقل ۱ ساعت (به معنی تب مداوم یک ساعته) یا بیش از ۳۸/۳ در یک نوبت

ب) نوتروپنی: شمارش نوتروفیل‌های خونی (ANC) کمتر از ۵۰۰ سلول در میلی متر مکعب.

لازم به ذکر است که شدت نوتروپنی بر اساس شمارش ANC به موارد زیر تقسیم بندی می‌شود:

۱. خفیف: شمارش بین ۱۰۰۰ تا ۱۵۰۰ سلول در میلی متر مکعب
۲. متوسط: شمارش بین ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ سلول در میلی متر مکعب
۳. شدید: شمارش کمتر از ۵۰۰ سلول در میلی متر مکعب

در شرایطی که شمارش نوتروفیل‌های خونی بیشتر از ۱۵۰۰ سلول در میلی متر مکعب باشد اما بر اساس نوع و زمان دریافت داروهای شیمی درمانی، افت قریب الوقوع (ظرف ۴۸ ساعت) شمارش ANC به مقادیر کمتر از ۱۵۰۰ محتمل باشد، بیمار نوتروپنی مورد انتظار[۴] خواهد داشت.

تعریف سپسیس شدید

سپسیس شدید با سندرم پاسخ التهابی شدید (با یا بدون تشخیص میکروارگانیسم محتمل)، به همراه یکی از موارد زیر تعریف شده است: اختلال عملکرد قلبی و عروقی یا سندرم تنفسی حاد، یا در صورت غیاب درگیری قلبی و تنفسی درگیری بیش از دو ارگان دیگر شامل سیستم عصبی، کلیوی یا کبدی (۹).

سپسیس نوتروپنیک

سپسیس نوتروپنیک یک عارضه بالقوه کشنده به دنبال شیمی درمانی است. بیشتر افراد شیمی درمانی را بطور سرپایی انجام می‌دهند و بنابراین علائم و نشانه هایی که پیش‌بینی کنندهٔ سپسیس نوتروپنیک هستند اغلب در خارج از بیمارستان قابل شناسایی هستند. عدم توجه به این نشانه‌ها با تأخیر در تشخیص و عواقب بالینی بد[۵] همراه خواهد بود و گاهی اوقات نیز باعث مرگ‌های قابل پیشگیری[۶] می‌شود. تنوع زیادی در علائم و نشانه‌هایی که ممکن است با بروز سپسیس نوتروپنیک همره باشند وجود دارد. این امر منجر به رویکردهای بالینی متفاوت از جمله در اطلاعات داده شده به بیماران و معیارهای پذیرش فوری به بیمارستان می‌گردد. تشخیص بیش از حد[۷] (آستانهٔ تشخیصی پایین) باعث پذیرش بیشتر بیماران در بیمارستان و تأخیر در شیمی درمانی و عدم تشخیص[۸] یا تأخیر در تشخیص، بیماران را در معرض عفونت‌های جدی قرار می‌دهد و یا در بدترین حالت، باعث مرگ ناشی از عفونت‌های نوتروپنیک خواهد شد. هیچ مطالعه‌ای در مورد علائم و نشانه‌های موجود در جامعه که ممکن است بیماری سپسیس، سپسیس شدید یا مرگ و میر را پیش‌بینی کند وجود ندارد. در حالیکه، اطلاعات فراوانی دربارهٔ بیمارانی که در بیمارستان با نوتروپنی و تب بستری می‌شوند گزارش شده است که البته این اطلاعات بعنوان جزئی از ارزیابی‌های بالینی اولیه بوده و به صورت مطالعات طراحی شده[۹] نمی‌باشد.

۱. Early mortality rate
۲. All-cause mortality rate
۳. Absolute neutrophil count
۴. Predicted neutropenia
۵. Poor prognosis
۶. Avoidable death
۷. Overdiagnosis
۸. Underdiagnosis
۹. Well-designed study

کدام آزمون پیش بینی کنندهٔ عاقبت نهایی[10] و پاسخ به درمان در بیماران مشکوک به سپسیس نوتروپنیک می‌باشد؟

اکثر پروتکل‌های مربوط به مدیریت تب و نوتروپنی یا سپسیس نوتروپنیک، تعدادی از تست‌های آزمایشگاهی معمول را طی بررسی‌های اولیه توصیه کرده‌اند. بعضی از آنها از مؤلفه‌های مهم مدیریت معمول بیماران می‌باشد، به عنوان مثال آزمایش‌های مربوط به عملکرد کلیه، می‌تواند پیش‌بینی کنندهٔ یک دوره درمانی پیچیده و مشکل باشد. آزمایش‌های دیگر مانند CRP و ESR به عنوان نشانگرهای خاص عفونت مورد استفاده قرار می‌گیرند و عموما بر تصمیمات مربوط به طول مدت بستری تأثیرگذار هستند. مطالعات اخیر حاکی از آن است که آزمون‌های دیگری همانند پروکلسیتونین، IL6 و IL8 ممکن است در پیش‌بینی عاقبت نهایی مفید باشند، اگرچه این موارد در کلیه بیمارستان‌ها به طور گسترده‌ای در دسترس نیست. لاکتات بطور معمول در مدیریت بیماران مبتلا به شوک سپتیک مورد استفاده قرار می‌گیرد، اما لزوما در آغاز بررسی‌های تب و نوتروپنی انجام نمی‌شود. اندازه‌گیری اولیهٔ لاکتات ممکن است پیش‌بینی کنندهٔ پیشرفت سیر بیماری به سمت شوک سپتیک در بیماران مبتلا به تب و نوتروپنی باشد. اگرچه تعداد مطلق نوتروفیل‌ها به طور کلی در پروتکل‌های مدیریت تب و نوتروپنی استفاده می‌شود، اما تعداد مونوسیت‌ها و تعداد لنفوسیت‌ها نیز می‌توانند از عوامل مستقل پیش‌بینی کننده باشند. پیش‌بینی زودهنگام بیماران در معرض خطر، با تسریع در مدیریت تهاجمی و نظارت فوری و هدفمند از نتایج نامطلوب و مرگ و میر احتمالی پیشگیری خواهد کرد. از میان مطالعات محدود موجود، شواهد اندکی در مورد CRP، لاکتات، شمارش کامل سلول‌های خونی، آزمایش عملکرد کبد یا آزمایش عملکرد کلیه در دست می‌باشد که آنهم عمدتا برای پیش‌بینی طول مدت بستری در بیمارستان می‌باشد. بر اساس مطالعات موجود، سطح لاکتات، کراتینین و آلبومین ویژگی به ترتیب ۹۳، ۸۹ و ۸۸ درصد (اما حساسیت کم در حدود ۵۰ درصد) برای پیش بینی مرگ و میر کوتاه مدت در بیماران مبتلا به تب و نوتروپنی دارند. از نظر تئوریک، با افزایش آستانهٔCRP، می‌بایست حساسیت کاهش و ویژگی افزایش یابد، اما در عمل این مورد به دلیل ناهمگونی مطالعات قابل مشاهده نیست. طیف وسیعی از سطوح سرمی CRP اولیه (در بدو بستری) در افراد مبتلا به عفونت‌های مستند و قطعی وجود دارد. بنابراین، بعید است که یک آستانهٔ CRP واحد بتواند حساسیت و ویژگی قابل قبولی برای پیش‌بینی عفونت‌های مستند داشته باشد. تعداد مونوسیت‌ها و تعداد لنفوسیت‌ها نیز پیش‌بینی‌کننده‌های ضعیفی هستند (۱۰).

تعریف ارزیابی خطر

در هر بیمار مبتلا به بدخیمی‌های هماتولوژیک یا دچار تومورهای توپُر و یا گیرندگان پیوند سلول‌های بنیادی، بیماران بر اساس چک لیست ارزیابی خطر به دو گروه اصلی کم خطر و پر خطر تقسیم می‌گردند.

هر بیمار دچار تب و نوتروپنی بدحال که نیاز به اقدامات حمایتی سریع و شروع آنتی بیوتیک فوری دارد از این ارزیابی مستثنی می‌گردد. ارزیابی در کودکانی قابل اجرا خواهد بود که نشانه‌های خطر مثل ناپایداری علایم حیاتی، افت فشار (شوک)، دیسترس تنفسی، علایم سیستم عصبی مرکزی، کوآگولوپاتی، درگیری بیش از یک عضو و موارد مشابهی که نیاز به اقدام اورژانسی داشته باشد را دارا نباشند.

برای کودکان بین ۱ تا ۱۲ سال استفاده از مقیاس عملکرد Lansky یا WHO توصیه می‌شود (۱۱). قبل از اقدام به تصمیم‌گیری برای شروع اقدامات تشخیصی و درمانی بیمار، ارزیابی خطر انجام شده و بیمار در گروه کم خطر یا پر خطر قرار می‌گیرد.

ممکن است علایم و نشانه‌های عفونت در بیمار به شدت نوتروپنیک به خصوص اگر همراه با کم خونی باشد مختصر بوده و یا حتی وجود نداشته باشد. ظن تشخیصی بالا در این موارد به تشخیص موارد پرخطر کمک خواهد کرد. در چنین مواردی ممکن است در پاسخ به عفونت‌های باکتریایی سفتی، قرمزی و گرمی در محل عفونت مختصر بوده و یا وجود نداشته باشد و یا در مواردی که بیمار از نظر عفونت ریوی بررسی می‌گردد ممکن است بدون ارتشاح ریوی قابل تشخیص در رادیوگرافی باشد، همچنین ممکن است در موارد مشکوک به مننژیت، پلئوسیتوز در CSF و یا در موارد مشکوک به عفونت دستگاه ادراری، پیوری وجود نداشته باشد.

چک لیست ارزیابی خطر (۱۴-۱۲ و ۸)

۱. تعیین بیماری زمینه‌ای:

- موارد پر خطر: MDS ،AML، کم خونی آپلاستیک، GVHD
- موارد کم خطر: تومورهای توپُر، لنفوم، ALL

۲. نوع پیوند در گیرندگان پیوند:

- موارد پر خطر: گیرندگان پیوند سلول‌های بنیادی
- موارد کم خطر: گیرندگان پیوند اتولوگ

۳. تعیین مرحلهٔ بیماری:

- موارد پر خطر: بیماری فعال، عدم پاسخ به درمان ایندکشن، عود، متاستاز، GVHD، پیوند آلوژن (گیرندگان پیوند سلول‌های بنیادی)
- موارد کم خطر: درمان نگهدارنده، بیمارانی که طی ۳ ماه گذشته قطع درمان شده باشند، پیوند اتولوگ

۴. شرح حال داروهایی که به شدت با تضعیف سیستم ایمنی در ارتباط می باشند:

- موارد پر خطر (۱۷-۱۵):

۱۰. Final outcome

– بیمارانی که اخیرا ۱۴روز یا بیشتر دوز بالای کورتیکواستروئید (پردنیزولون یا معادل آن) گرفته اند (به معنای ۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز در افراد با وزن کمتر از ۱۰ کیلوگرم یا بیشتر از ۲۰ میلی گرم در روز در افراد با وزن بیشتر از ۱۰ کیلوگرم)
– بیمارانی که اخیرا متوترکسات را با دوز بیشتر از ۰/۴ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در هفته دریافت کرده‌اند.
– بیمارانی که تحت درمان با آزاتیوپرین با دوز بیشتر از ۳ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز می‌باشند.
– بیمارانی که تحت درمان با ۶- مرکاپتوپورین با دوز بیشتر از ۱/۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز می باشند.
– بیمارانی که تحت درمان با آنتاگونیست‌های TNF-α (به عنوان مثال، infliximab، certolizumab، adalimumab، اتانرسپت و golimumab) و یا آنتی بادی های منوکلونال ضد B- لنفوسیت‌ها (به عنوان مثال، ریتوکسیماب) می‌باشند.
– دوزهای بالای سیتارابین: ۱ گرم در متر مربع (متفاوت بر اساس نوع پروتکل)
– دوزهای بالای آدریامایسین: ۳۰ میلی گرم در متر مربع (متفاوت بر اساس نوع پروتکل)
– دوزهای بالای آیفوسفامايد: ۱۸۰۰ میلی گرم در متر مربع
– آنتی متابولیت ها شامل: فلودارابین، کلادارابین و نلارابین
• موارد کم خطر: دریافت شیمی درمانی با پروتوکل استاندارد، بیماران دریافت کنندهٔ درمان نگهدارنده

۵. شرح حال تب و نوتروپنی (۱۸):
• موارد پر خطر: سابقهٔ افت شدید شمارش ANC یا شمارش WBC متعاقب شیمی درمانی در نوبت های قبلی شیمی درمانی (با یا بدون تب)
• موارد کم خطر: افراد فاقد سابقهٔ تب و نوتروپنی.

۶. شرح حال بستری طولانی بدنبال تب و نوتروپنی (بیش از ۱۰ روز):
• موارد پر خطر: وجود شرح حال مثبت
• موارد کم خطر: موارد بستری کوتاه مدت

۷. شدت نوتروپنی:
• موارد پر خطر: شمارش ANC کمتر از ۱۰۰ سلول در میلی متر مکعب (۲۰ و ۱۹)، یا شمارش WBC کمتر از ۵۰۰ سلول در میلی متر مکعب
• موارد کم خطر: شمارش ANC بیش از ۱۰۰۰ سلول در میلی متر مکعب

نکته: در موارد شمارش بینابینی، تعیین موارد پر خطر بر اساس سایر نتایج خواهد بود

۸. دورهٔ نوتروپنی:
• موارد پر خطر: بیش از ۷ روز
• موارد کم خطر: کمتر از ۷ روز

۹. سابقهٔ ابتلا به عفونت های چندمقاومتی[۱۱]:
• موارد پر خطر: سابقهٔ کلونیزاسیون یا ابتلا به عفونت‌های استافیلوکوکی مقاوم به متی سیلین[۱۲]، سابقهٔ کلونیزاسیون یا ابتلا به عفونت‌های گرم منفی‌های خانوادهٔ انتروباکتریاسه (شامل اشرشیاکولی، کلبسیلا پنومونیه، پروتئوس، سیتروباکتر و انتروباکتر) مولد بتالاکتامازهای وسیع الطیف[۱۳]، سابقهٔ کلونیزاسیون یا ابتلا به عفونت‌های گرم منفی‌های خانوادهٔ انتروباکتریاسه non-fermenter شامل گونه‌های سودوموناس، آسینتوباکتر و استنوتروفوموناس مولد بتالاکتامازهای وسیع الطیف، سابقهٔ کلونیزاسیون یا ابتلا به عفونت‌های انتروباکتریاسه مولد کارباپنماز[۱۴]، سابقهٔ کلونیزاسیون یا ابتلا به عفونت‌های انتروکوکی مقاوم به ونکومایسین[۱۵]،
• موارد کم خطر: عدم وجود شرح حال یا مدارک کتبی تأیید کنندهٔ سابقهٔ کلونیزاسیون یا ابتلا به عفونت‌های چندمقاومتی

۱۰. شرح حال عفونت‌های وابسته به کاتتر (۱۸):
• موارد پر خطر: بیماران دارای سابقهٔ مثبت عفونت کاتتر پورت
• موارد کم خطر: بیماران بدون کاتترهای ورید مرکزی

۱۱. شرح حال عفونت قارچی مهاجم:
• موارد پر خطر: بیماران دارای سابقهٔ مثبت عفونت قارچی مهاجم طی ۶ ماه قبل از مراجعه
• موارد کم خطر: بیماران بدون سابقهٔ عفونت قارچی مهاجم

۱۲. شرح حال نوتروپنیک انتروکولیت[۱۶]:
• موارد پر خطر: بیماران دارای سابقهٔ مثبت
• موارد کم خطر: بیماران بدون سابقهٔ Typhlitis

۱۳. ارزیابی علایم بالینی در بدو مراجعه:
• موارد پر خطر: علایم سیستم عصبی مرکزی نوظهور، درد شکمی نوظهور، علایم پوستی جدید خصوصا ضایعات نکروتیک، شواهد عفونت بافت نرم در ناحیهٔ پری آنال
• موارد کم خطر: بیماران مبتلا به علایم ویروسی، عوارض دارویی خفیف

۱۱. Multidrug resistance (MDR)
۱۲. Methicillin-resistance staphylococcus aureus (MRSA)
۱۳. Extended-spectrum beta-lactamases (ESBL)
۱۴. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE)
۱۵. Vancomycin-resistant Enterococcus (VRE)
۱۶. Typhlitis

۱۴. وجود بیماری همراه جدی حاد[۱۷]:

• موارد پر خطر: بیماران سرپایی که مبتلا به بیماری همراه جدی حاد هستند که می‌تواند دلیل بستری در بیمارستان مستقل از تب و نوتروپنی باشد

• موارد کم خطر: بدون بیماری همراه

۱۵. سابقهٔ مصرف قبلی آنتی بیوتیک (شامل پروفیلاکسی دارویی) (۱۸):

• موارد پر خطر: سابقهٔ مصرف قبلی آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیف برای پیشگیری و یا درمان تب و نوتروپنی در طی ماه‌های گذشته، به ویژه در طی یک ماه قبل، پروفیلاکسی دارویی با فلوروکینولون‌ها.

• موارد کم خطر: عدم استفاده از پروفیلاکسی آنتی بیوتیکی یا آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیف طی دورهٔ بستری

۱۶. مصرف آنتی بیوتیک پروفیلاکسی:

• موارد پر خطر: عدم استفاده از آنتی بیوتیک پروفیلاکسی (فلوروکینولون)

• موارد کم خطر: استفاده از آنتی بیوتیک پروفیلاکسی

۱۷. فاصلهٔ آخرین نوبت شیمی درمانی تا بروز تب و نوتروپنی (۲۰):

• موارد پر خطر: کمتر یا مساوی ۷ روز پس از آخرین نوبت شیمی درمانی

• موارد کم خطر: بیش از ۷ روز

نتیجهٔ ارزیابی خطر (۸)

تمامی بیمارانی که حداقل در یکی از موارد فوق پرخطر باشند می‌بایست بلافاصله بستری شده و پس از ارزیابی‌های تشخیصی فوری، تحت درمان با آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیف تزریقی (در موارد خاص داروهای ضد ویروسی و ضد قارچ) قرار گیرند. بیمارانی که در طی ارزیابی‌های دقیق اولیه هیچ عامل خطرسازی نداشته باشند، کم خطر در نظر گرفته می‌شوند و می‌توانند به شرط داشتن دسترسی به مراکز درمانی در کوتاه ترین زمان، با داروی خوراکی مرخص گردند و پس از ۴۸ ساعت مجددا از نظر بروز علایم خطر بررسی شود.

مدیریت استاندارد تب و نوتروپنی، استفادهٔ گسترده از آنتی بیوتیک‌های داخل وریدی است. اگرچه این رویکرد با میزان بقای بسیار عالی بیش از ۹۵ درصد همراه می باشد، اما سه چهارم بیمارانی نیز که نیازی به چنین درمان تهاجمی ندارند با آنتی بیوتیک‌های وسیع الطیف مورد درمان قرار می‌گیرند (۱). تعداد بیشماری از مطالعات انجام شده است که هدف آنها ایجاد مدل‌های پیش بینی خطر برای طبقه‌بندی درمان است.

همچنین علاوه بر موارد ۱۷ گانهٔ بیان شده در قسمت ارزیابی خطر، عوامل دیگری نیز در مطالعات مورد شناسایی قرار گرفته که می‌توانند با افزایش احتمال عوارض عفونی جدی در ارتباط باشد. بیماران مبتلا به FN، یک جمعیت همگن نیستند و خطر بروز عوارض عفونی شدید در بیماران متفاوت است بطوریکه حدود یک سوم تا نیمی از تمامی این عوارض در میان کودکان خطر کم رخ می دهد. جنس مؤنث، سن کمتر از ۵ سال، سطح هموگلوبین کمتر از ۷ گرم در دسی لیتر، مونوسیت های خون محیطی کمتر از ۱۰۰ سلول در میلی متر، پلاکت های خون محیطی کمتر از ۲۰،۰۰۰، وجود موکوزیت شدید، لرز تکان دهنده[۱۸]، پنومونی، و عدم وجود علایم عفونت دستگاه تنفسی فوقانی (به نفع عفونت های ویروسی) از عوامل خطر ساز برای عوارض عفونی جدی می باشند. بر همین اساس مدلهای ارزیابی خطر دیگری نیز به خدمت گرفته شده اند که قادر به شناسایی بیماران پرخطر (از نظر عوارض عفونی) در طی FN هستند (۲۲ و ۲۱ و ۱۹). با این حال، از میان مدلهای مختلف ارایه شده، تعداد کمی قابل راستی آزمایی بالینی و تکرارپذیری بوده و همچنان نیاز به مطالعات بیشتری در این زمینه می‌باشد و استفاده از مدل‌های تصمیم گیری بالینی قبل از استفاده گسترده، نیاز به اعتبار سنجی‌های محلی[۱۹] خواهد داشت (۲۵-۲۳).

نکته:

تمام بیماران گروه کم خطر که بطور سرپایی درمان شده و تحت نظر بوده اند ولی پس از ۴۸ ساعت همچنان تب ادامه دارد، یا پس از قطع تب مجددا تب‌دار شده اند می بایست پرخطر درنظر گرفته شوند و بلافاصله پس از بستری تحت درمان با آنتی بیوتیک های وسیع الطیف تزریقی قرار گیرند.

معاینات ضروری پس از پذیرش

همهٔ بیماران به یک بررسی مفصل و کامل نیاز دارند. حوزه هایی که به توجه ویژه نیاز دارند عبارتند از:

۱. دهان، دندان‌ها، لثه‌ها، حلق، (کاندیدیاز دهانی را در نظر بگیرید)

۲. بررسی ویژه‌ی سینوس (درد و تورم روی سینوس‌های فرونتال و ماگزیلاری)

۳. تعداد و الگوی تنفس و اشباع اکسیژن باید ثبت شود (هایپوکسمی، علائم دیسترس تنفس و گوش دادن به صداهای ریوی)

۴. فشار خون باید ثبت شود.

۵. بلع دردناک ممکن است نشان دهندهٔ ازوفاژیت هرپس یا کاندیدا باشد.

۱۷. Serious acute co-morbidity

۱۸. Shaking chills

۱۹. Local

۶. حساسیت شکمی و خصوصا درد در قسمت پایین و سمت راست ممکن است نشان دهنده ی کولیت نوتروپنیک باشد.
۷. همیشه باید دربارهٔ علائم ناراحتی اطراف پرینه پرسیده شود. اگر علائمی وجود داشته باشد باید به پرینه به دقت معاینه شود.
۸. پوست باید به دقت بازدید شود. بررسی از نظر فلبیت در محل تزریقات باید مدنظر قرار گیرد.
۹. تمام نواحی انجام مداخلات تشخیصی و درمانی مثل تراکئوستومی، شانت های مغزی، کاتتر پورت، گاستروستومی، تزریق نخاع، خار خاصره ای خلفی (محل نمونه گیری مغز استخوان) باید بررسی شود.

ارزیابی های اولیه پس از بستری (۱۰)

۱. کشت خون از تمام لومن ها و کاتترهای وریدی مرکزی همزمان با کشت خون محیطی
۲. جمع آوری ادرار و کشت ادرار (در صورت وجود علایم ادراری)
۳. انجام بذل مایع مغزی نخاعی در موارد مشکوک به مننژیت
۴. بررسی نمونهٔ مدفوع در بیمار مبتلا به اسهال از نظر کلستریدیوم دیفیسیل
۵. نمونهٔ شستشوی برونکوآلوئولار (برونکوآلوئولار لاواژ) در بیماران دارای ارتشاح ریوی نامشخص
۶. سوآپ بینی و گلو در صورت وجود علائم بیماری تنفسی
۷. سوآپ زخم‌های پوستی
۸. درخواست رادیوگرافی قفسه سینه در بیماران علامت‌دار
۹. انجام CBC با تعداد لکوسیت‌های افتراقی و تعداد پلاکت ها
۱۰. سطح سرمی کراتینین و نیتروژن اوره خون
۱۱. بررسی الکترولیتهای سرمی
۱۲. ترانس آمیناز کبدی
۱۳. غربالگری انعقادی
۱۴. بیلی روبین
۱۵. واکنش گرهای فاز حاد شامل: CRP، ESR و procalcitonin (PCT)
۱۶. سی تی اسکن ریه و سینوس در مواردی که بررسی‌های قبلی کمک کننده نباشد یا بیمار سابقهٔ درگیری قبلی ریوی یا سینوس دارد و یا مشکوک به عود مجدد بیماری (متاستاز ریوی) می باشد.
– کراتینین سرم، BUN و شمارش سلول‌های خونی CBC حداقل باید در هر ۳ روز در طول دوره درمان آنتی بیوتیکی شدید انجام شود. نظارت هفتگی بر سطح ترانس آمیناز سرم برای بیمارانی که بدحال بوده و یا مشکوک به آسیب کبدی سلول و یا بیماری‌های کلستاتیک هستند، توصیه می‌شود.
– به دلیل نوتروپنی گاهی گرافی نرمال است و کودک نوتروپنیک مبتلا پنومونی ممکن است بدون علامت بالینی باشد. فراوانی پنومونی در یک کودکان نوتروپنیک بدون علامت تا ۵ درصد گزارش شده است (۱۰).

انتخاب درمان تجربی

الف) در بیماران کم خطر می‌توان یکی از رژیم‌های پیشنهادی زیر را بعنوان درمان خوراکی تجربی تجویز نمود:
۱. سیپروفلوکساسین به تنهایی
۲. سیپروفلوکساسین همراه با کوآموکسی کلاو
۳. سیپروفلوکساسین همراه با کلیندامایسن
– درک این نکته ضروری است که مراکز مختلف الگوهای متفاوتی از فراوانی عوامل بیماری‌زا دارند. در نتیجه، این دستورالعمل‌ها همیشه می‌بایست در کنار سیاست‌های درمانی سازگار با اپیدمیولوژی مراکز مختلف درمانی در نظر گرفته شوند. در برخی مراکز کینولون‌ها انتخاب اولیه مناسبی برای درمان بیماران نوتروپنیک نمی‌باشند (۲۶).
– درصورتیکه نتایج کشت (شامل کشت ادرار، کشت دفوع، کشت مایع گوش میانی و کشت از ترشحات زخم) یا نتایج تست‌های سریع ویروسی مثل PCR influenza در دسترس باشد، می‌توان از درمان هدفمند (targeted therapy) سود برد. لازم به ذکر است بیماران نوتروپنیک در معرض خطر بالای عفونت‌های ناشی از ارگانیسم‌های گرم منفی می‌باشند و در صورتیکه بر اساس نتایج کشت یا اقدامات تصویربرداری بیمار کاندید درمان هدفمند باشد، در طی دورهٔ نوتروپنی همچنان نیاز به پوشش مناسب آنتی بیوتیکی علیه ارگانیسم‌های گرم منفی همانند سودوموناس خواهند داشت.
– میزان مثبت شدن کشت خون با کمک روش‌های استاندارد کشت خون بسته به اینکه بیمار آنتی بیوتیک پروفیلاکسی دریافت می‌کرده یا خیر، متفاوت می‌باشد. به طوریکه در زمان دریافت پروفیلاکسی، باکتریمی تنها در ۲۰ درصد بیماران مبتلا به FN قابل تشخیص خواهد بود (۲).
ب) در بیماران پرخطر می‌توان یکی از رژیم‌های پیشنهادی زیر را بعنوان درمان تزریقی تجربی تجویز نمود:
۱. کاربانپنم‌هایی مثل مروپنم یا ایمی پنم
۲. پیپراسیلین – تازوباکتام
۳. سفپیم

توصیه‌های پیشنهادی برای استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های ترکیبی در موارد بالینی خاص

به غیر از توصیه‌های درمانی استاندارد با عوامل ضد باکتریال وسیع الطیف تجربی، مواردی از شرایط بالینی وجود دارد، که نیاز به یک رژیم درمانی خاص دارد. طول مدت درمان ممکن است در هر مورد

متفاوت باشد و در این شرایط باید دستورالعملهای درمانی محلی رعایت شود. در جدول شمارهٔ ۱، توصیه های پیشنهادی برای استفاده از آنتی بیوتیک های ترکیبی، در موارد خاص بالینی اشاره شده است. شکل های ۱ تا ۴ به ترتیب رویکرد های پیشنهادی جهت ارزیابی خطر در کودکان تب‌دار مبتلا به نوتروپنی، نحوهٔ مدیریت بیمارانی که تب آنها پس از ۳ تا ۵ روز از درمان وریدی قطع شده، یا در بیمارانی که همچنان پس از ۳ تا ۵ روز تبدار می باشند و طول مدت درمان را ارایه کرده اند.

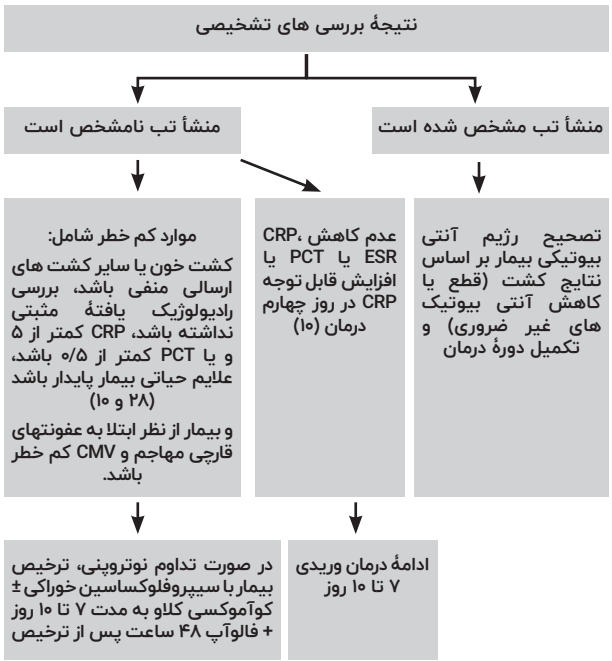
جدول ۱. توصیه های پیشنهادی برای استفاده از آنتی بیوتیک های ترکیبی در موارد بالینی خاص (۲)

	پیپراسیلین - تازوباکتام	مروپنم*	سفپیم*	ونکومایسین[1]	آمیکاسین	سیپروفلوکساسین[3]	کوتریموکسازول	نسل اول سفالوسپورین ها[4]	مترونیدازول
تب و نوتروپنی	✓								
دوزهای بالای سیتارابین؛ آدریامایسین؛ آیفوسفامایید؛ و یا درمان با فلودارابین، کلادارابین و نلارابین	✓			✓					
لوکمی میلوسیتیک حاد (AML)، GVHD	✓			✓					
پروتکل های عود و salvage	✓			✓					
سپتیک شوک	✓			✓	✓				
مننژیت		✓		✓					
نوتروپنیک انتروکولیت یا عفونت های داخل شکمی	✓				✓				
سابقهٔ کولونیزاسیون ESBL	✓				✓				
عفونتهای کاتترهای وریدی مرکزی[2]	✓			✓					
پنومونی های اکتسابی از جامعه	✓					✓			
پنومونی ناشی از Pneumocystis jirovecii	✓						✓		
عفونتهای پوست و بافت نرم	✓							✓	
اسهال ناشی از Clostridium difficile	✓								✓

* بر اساس نتایج مطالعات منطقه ای مقاومت آنتی بیوتیکی، بعنوان درمان جایگزین پیپراسیلین – تازوباکتام قابل استفاده می باشند. ۱. Teicoplanin یک جایگزین مناسب است که می توان آنرا پس از دزهای بارگیری اولیه، بصورت یک بار در روز تجویز نمود. ۲. موفقیت در درمان عفونت ناشی از کاتتر بدون از خارج کردن کاتتر بستگی به پاتوژن جدا شده در کشت خون، حساسیت میکروبی و در دسترس بودن روشهای lock تراپی مناسب دارد. ۳. لووفلوکساسین یا ماکرولیدها می توانند بعنوان درمانهای جایگزین مورد استفاده قرار گیرند. ۴. در مواردی که بر اساس نتایج مطالعات منطقه ای شیوع MRSA بالاتر از ۱۵ درصد باشد، کلیندامایسین یا ونکومایسین جایگزین درمانی مناسب خواهد بود.



شکل ۱. مدیریت بالینی کودکان مبتلا به تب و نوتروپنی (۲۷)



شکل ۲. مدیریت بیمار در زمان قطع تب، پس از ۳ تا ۵ روز درمان وریدی (۲۷)

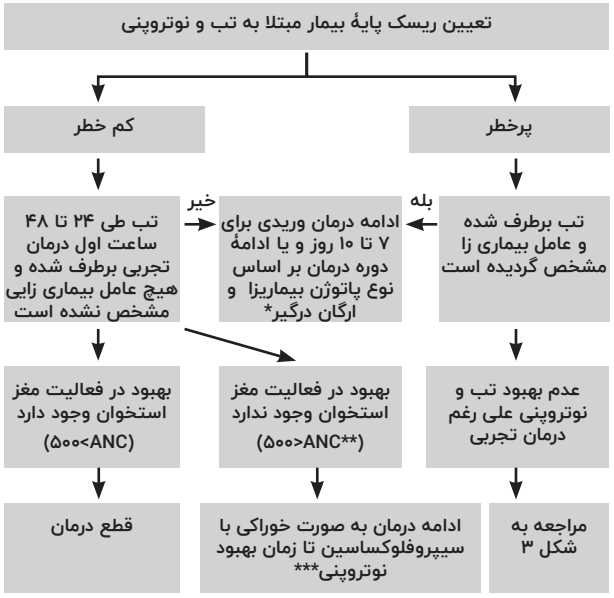


شکل ۳. مدیریت بیمار در صورت عدم قطع تب پس از ۳ تا ۵ روز درمان وریدی (۲۷)

* در مواردی که از سفپیم، پیپراسیلین –تازوباکتام و یا سفتازیدیم بعنوان درمان اولیه استفاده گردیده است.

** انجام سی تی اسکن ریه با یا بدون بررسی سینوس های پارانازال، ارسال گالاکتومانان سرم، PCR خون برای آسپرژیلوزیس و کاندیدا

** پس از شروع ، درمان ضد قارچی باید تا زمان برطرف شدن نوتروپنی یا حداقل برای ۱۴ روز در بیماران مبتلا به عفونت تهاجمی کاندیدا ادامه یابد.



شکل ۴. طول دوره درمان آنتی بیوتیک (۲۷)

* در مواردی که نوع پاتوژن مشخص گردیده باشد، ادامه درمان بر اساس نوع پاتوژن به صورت هدفمند ادامه داده می شود (**de-scalation approach**).

** ANC: Absolute neutrophil count

*** اینکه آیا برای درمان موفق تب و نوتروپنی لازم است علی رغم شناخت پاتوژن احتمالی، پوشش آنتی بیوتیک وسیع الطیف اولیه حفظ شود و یا اینکه می توان پس از آن، رژیم آنتی بیوتیکی را درحالیکه بیمار هنوز هم نوتروپنیک می باشد به صورت هدفمند تغییر داد هنوز مشخص نیست. در چنین مواردی بر اساس ریسک اولیه بیمار و سایر مدارک و شواهد موجود تصمیم گیری می گردد. لازم به توضیح می باشد که بر اساس مطالعات فعلی، درصد کمی از چنین بیمارانی در صورت تغییر رژیم درمانی آنتی بیوتیکی مجددا دچار باکتری ثانویه خواهند شد.

پیگیری روزانه و ارزیابی پاسخ به درمان

زمان مناسب برای تکرار ارزیابی‌های بالینی بستگی به علایم اولیه دارد، بطوریکه ممکن است در مواردی که بیمار نیاز به احیا در اولین ویزیت داشته، هر ۴-۲ ساعت مورد ارزیابی مجدد قرار گیرد.

ادامهٔ ارزیابی روزانه از نظر روند تب، بهبود ANC و عملکرد کلیه تا زمان قطع تب و افزایش ANC به بالاتر از ۵۰۰ سلول در هر میلی متر مکعب (به مدت حداقل ۲۴ ساعت) توصیه می‌شود. در صورت تداوم تب، حتی در صورت عدم وجود علایم تکرار تصویربرداری ریه توصیه می شود. رژیم آنتی بیوتیکی باید ۴۸ تا ۷۲ ساعت پس از ارسال کشت های اولیه مجددا مورد ارزیابی قرار گرفته و در صورت لزوم بر اساس آنتی بیوگرام تغییر یابد. در بیمارانی که در ارزیابی های اولیه کم خطر بوده باشند و نتایج کشت های اولیه منفی گزارش گردد، در صورت قطع تب و افزایش ANC به بالاتر از ۵۰۰ سلول در هر میلی متر مکعب، پس از ۷۲ ساعت از شروع درمان امکان تغییر رژیم آنتی بیوتیکی وریدی به آنتی بیوتیک های خوراکی وجود خواهد داشت. اگر بیمار هنوز پس از ۴۸ ساعت از شروع درمان تبدار است اما از نظر بالینی پایدار می باشد، می توان درمان ضد باکتری اولیه را ادامه داد. اما اگر بیمار از نظر بالینی ناپایدار باشد، علاوه بر ارتقای درمان ضد باکتریایی ارزیابی های تشخیصی گسترده باید مدنظر قرار گیرد (۲۷ و ۲).

بررسی احتمال سپسیس شدید در بیماران کم خطر و پرخطر مبتلا به تب و نوتروپنی

یکی از مهمترین چالش‌های بیماران مبتلا به تب و نوتروپنی امکان پیش‌بینی خطر سپسیس شدید در ساعات اولیه پذیرش در بیماران پرخطر می‌باشد. در حالیکه بر اساس ارزیابی‌های بالینی اولیه که پیشتر بدان اشاره شد امکان شناسایی حدود یک سوم بیماران مبتلا به تب و نوتروپنی که از نظر بیماریهای مهاجم باکتریایی[۲۰] کم خطر هستند وجود دارد، با این حال شناسایی افراد پر خطر برای سپسیس در دو سوم باقیمانده (بیماران پرخطر) وجود ندارد، زیرا اساسا این مدلهای پیش بینی کننده برای بررسی سپسیس طراحی نشده اند (۹). در کل حدود ۱۵ درصد افراد مبتلا به تب و نوتروپنی (در حدود ۲۰ درصد افراد پرخطر) در معرض سپسیس شدید هستند و شناسایی این گروه از بیماران در ساعات اولیهٔ تب و نوتروپنی در انتخاب رژیم درمانی، اقدامات مراقبتی و نهایتا بهبود عاقبت بالینی بسیار کمک کننده خواهد بود (۳۳-۳۱ و ۲۵ و ۲۱).

احتمال کلی مرگ ناشی از عفونت کنترل نشده در بیمار مبتلا به تب و نوتروپنی در هر اپی زود حدود ۲/۵ درصد می باشد. اگر کودک معیارهای خطر ابتلا به بیماریهای مهاجم باکتریایی را داشته باشد و کودک دچار سپسیس شدید شود، این احتمال تا ۶ درصد افزایش می یابد (۳۲ و ۳۱).

در یک مطالعهٔ چندمرکزی[۲۱] توسط Santolaya و همکاران در بیماران مبتلا به تب و نوتروپنی پرخطر[۲۲]، یک مدل پیش بینی کنندهٔ سپسیس شدید که طی ۲۴ ساعت اول بستری از نظر بالینی قابل پیش بینی و مشهود نیست، پیشنهاد شد. این مطالعه با بررسی بیش از ۶۰۰ اپیزود تب و نوتروپنی انجام شد و طی آن ۳ متغیر مستقل که در طی ۲۴ ساعت از پذیرش قابل تشخیص بودند و با سپسیس شدید همراهی داشتند مورد شناسایی قرار گرفتند که شامل: سن مساوی یا بالاتر از ۱۲ سال، پروتئین واکنشی C سرم (CRP) بیش از ۹۰ میلی گرم در لیتر و اینترلوکین ۸ (IL-8) بیش از ۳۰۰ پیکوگرم در میلی لیتر بود. بر این اساس افزایش تعداد عوامل خطر مستقیما با افزایش احتمال ابتلا به سپسیس شدید در ارتباط بود و در گروهی از کودکان مبتلا به تب و نوتروپنی که تمامی عوامل خطر را دارا بودند (در مقایسه با کودکانی که فاکتور خطر نداشتند) خطر سپسیس شدید تا ۷۳ درصد افزایش یافته بود که خطر نسبی (RR[۲۳]) ۳/۱۵ برابر را نشان می داد (۳۴). این مدل مجددا توسط خانم Santolaya و همکاران در بیماران مبتلا به تب و نوتروپنی پرخطر در یک مطالعهٔ دیگر مورد ارزیابی قرار گرفت و توانایی مدل پیشنهادی برای غربالگری بیماران مورد تأیید قرار گرفت (۹). در این مطالعه علاوه بر سن مساوی یا بالاتر از ۱۲ سال، CRP بیش از ۹۰ میلی گرم در لیتر و اینترلوکین ۸ (IL-8) بیش از ۲۰۰ پیکوگرم در میلی لیتر در بدو بستری و همچنین CRP بیش از ۱۰۰ میلی گرم در لیتر و اینترلوکین ۸ (IL-8) بیش از ۳۰۰ پیکوگرم در میلی لیتر، ۲۴ ساعت پس از بستری مورد بررسی قرار گرفت. در حالیکه تنها ۷ درصد از کودکان کمتر از ۱۲ سال با مقادیر CRP و IL-8 کمتر از حدود[۲۴] در نظر گرفته شده (چه در هنگام بستری و یا طی ۲۴ ساعت پس از بستری) دچار سپسیس شدید شدند، ۴۶ درصد کودکان بزرگتر از ۱۲ سال با CRP و IL-8 بالاتر از cutoff دچار سپسیس شدید شدند (۹).

عوامل مرتبط با مقاومت باکتریایی و یا سیر بالینی پیچیده که در انتخاب آنتی بیوتیک تجربی مؤثر می باشند

مهمترین عامل تأثیرگذار برای عفونت با پاتوژن‌های مقاوم، کلونیزاسیون یا عفونت با ارگانیسم‌های مقاوم شامل انتروباکتریاسه‌های مولد ESBL و کارباپنماز، گرم منفی‌های غیر تخمیرکننده[۲۵]، استافیلوکوکوس اورئوس های مقاوم در برابر متی سیلین و کلبسیلا پنومونی مقاوم به کولیستین می باشد. سابقهٔ تجویز آنتی بیوتیک های وسیع الطیف برای پیشگیری

۲۰. Invasive bacterial infections

۲۱. Multicenter
۲۲. High-risk febrile neutropenia
۲۳. Relative risk
۲۴. Cutoffs
۲۵. Non-fermenters such as Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa and Stenotrophomonas maltophilia

و درمـان تـب و نوتروپنـی، بـا افزایـش احتمـال عفونـت بـا باکتری هـای مقـاوم همـراه باشـد. پروفیلاکسـی بـا فلوروکینولـون هـا نیز بـا افزایـش احتمـال عفونت بـا انتروباکتریاسـه های مولـد ESBL، عفونـت هـای ناشـی از Clostridium difficile و انتروباکتریاسـه هـای مقـاوم بـه فلوروکینولـون همراه می باشـد. سـایر مـوارد مؤثر مطالعـه شـده در ابتـلا بـه ارگانیسـم هـای مقـاوم شـامل ابتـلا به بیمـاری جـدی (بیمـاری مرحلـهٔ آخر، سپسـیس، پنومونـی)، عفونت هـای بیمارسـتانی، اقامـت های طولانی در بیمارسـتان و یا بسـتری مکـرر در بیمارسـتان، وجـود کاتترهای ادراری، سـن بالاتـر و اقامت در بخـش هـای مراقبـت ویـژه می باشـد.

بحث و نتیجه گیری

ویژگی های بالینی و نشانگرهای آزمایشگاهی می توانند در کودکان مبتلا به تب و نوتروپنی برای طبقه بندی بیماران به گروه های پرخطر و کم خطر مورد استفاده قرار گیرند. اتخاذ یک استراتژی بومی شده برای طبقه بندی خطر و ادغام آن در مدیریت بالینی این بیماران می تواند باعث تسهیل در روند درمان، کاهش زمان بستری، کاهش مرگ و میر و نهایتا کاهش هزینه ها گردد. انتخاب استراتژی ممکن است تحت تأثیر توانایی یک مؤسسه برای پیاده سازی آن استراتژی با توجه به امکانات تشخیصی، درمانی و اپیدمیولوژی عفونتهای منطقه ای تفاوت کند که این مهم باید در بکارگیری هر نوع راهکار درمانی و تشخیصی مدنظر قرار گیرد. همچنین استفاده از تست های آزمایشگاهی به روز و عوامل درمانی کم عارضه در هر زمان که ممکن باشد باید در اولویت قرار بگیرد و بر اساس ارتقای توان تشخیصی و درمانی، الگوریتم های تشخیصی و درمانی به روز گردند.

بطور کلی، ارگانیسم های گرم منفی در همه بیماران باید طی درمان تجربی اولیه پوشش داده شود ولی همانگونه که در متن مقاله اشاره گردیده است می توان بر اساس علایم بالینی و معیارهای خطر از پوشش دوگانه ضد ارگانیسم های گرم منفی و همچنین پوشش ضد ارگانیسم های گرم مثبت هم سود جست. در موارد شکست درمان تجربی، ارگانیسم های غیر معمول مثل عفونت‌های قارچی، پنوموسیستیس جیرووسی و سیتومگالوویروس باید مد نظر قرار گیرند. تمامی بیماران پس از شروع درمان باید در زمانهای مشخص شده از نظر تعدیل رژیم درمانی مورد بررسی قرار بگیرند. هدف از بررسی مجدد رژیم درمانی در این بیماران علاوه بر ارزیابی پاسخ به درمان، بررسی عوارض و تداخلات دارویی و انتخاب صحیح آنتی بیوتیک های اولیه بر نتایج حاصله از کشت و تعدیل در مصرف آنتی بیوتیک های وسیع الطیف می باشد. استفاده بی رویه از آنتی بیوتیک های وسیع الطیف در حجم بالای بیماران مبتلا به تب و نوتروپنی در طی زمان ممکن است سرعت مقاومت آنتی بیوتیک را افزایش دهد. البته بکارگیری رژیمهای تک درمانی[۲۶] جهت سمیت کمتر در مقایسه با رژیم های ترکیبی[۲۷] باید در برابر شکست درمان و افزایش طول درمان و نهایتا مرگ و میر سنجیده شود و ایمنی بیمار در برابر افزایش هزینه ها و افزایش میزان مقاومت احتمالی به خطر نیافتد. تبدیل آنتی بیوتیک های وریدی به خوراکی در زمان های مناسب در طی درمان باید در بیماران کم خطر مد نظر قرار گیرد. شرایط تصمیم گیری در خصوص نحوه تجویز داروی خوراکی شامل در دسترس بودن دارو، طعم و مزه، همکاری کودکان، احتمال بروز موکوزیت، جذب گوارشی و الگوی حساسیت منطقه ای می باشد.

طول دوره درمان در کودکان مبتلا به تب و نوتروپنی در گروه های کم خطر و پر خطر متفاوت می باشد. بطوریکه در کودکان کم خطر که از لحاظ بالینی خوب هستند، آنتی بیوتیک های تجربی وریدی را می توان در بیمارانی که پس از ۴۸ تا ۷۲ ساعت کشت منفی دارند، قطع نمود. در بیماران پرخطر، درمان وریدی تا بهبود علایم بالینی، قطع تب، منفی شدن کشت های کنترل و اتمام دورهٔ درمانی استاندارد ادامه می یابد. مطالعه حاضر یک راهنما با رویکرد مبتنی بر شواهد در بیماران مبتلا به تب و نوتروپنی در کودکان مبتلا به سرطان می باشد که می تواند ارزیابی های تشخیصی و درمانی را بهبود بخشد.

منابع

1. Phillips RS, Sutton AJ, Riley RD, Chisholm JC, Picton SV, Stewart LA; PICNICC Collaboration. Predicting infectious complications in neutropenic children and young people with cancer (IPD protocol). Syst Rev 2012;1:8.

2. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2016;27(suppl 5):v111-v118.

3. McCavit TL, Winick N. Time-to-antibiotic administration as a quality of care measure in children with febrile neutropenia: a survey of pediatric oncology centers. Pediatr Blood Cancer. 2012;58(2):303-5.

4. Salstrom JL, Coughlin RL, Pool K, Bojan M, Mediavilla C, Schwent W, et al. Pediatric patients who receive antibiotics for fever and neutropenia in less than 60 min have decreased intensive care needs. Pediatr Blood Cancer 2015;62(5):807-15.

5. Rosa RG, Goldani LZ. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. Antimicrob Agents Chemother 2014;58(7):3799-803.

6. Meisenberg B, Clemons J, Ness J, Faust N, Clance M. Improving hospital performance in the treatment of febrile neutropenia. Support Care Cancer 2015;23(2):371-5.

7. Hawley EL, Loney M, Wiece M. Development of Tools and Processes to Improve Treatment Times in Patients With Febrile Neutropenia. Clinical Journal of Oncology Nursing. 2011;15(5).

۲۶. Monotherapy
۲۷. Combination therapy

8. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, 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(4):e56-93.

9. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Venegas M, O'Ryan M, et al. Prospective validation of a risk prediction model for severe sepsis in children with cancer and high-risk febrile neutropenia. Pediatr Infect Dis J 2013;32(12):1318-23.

10. National Collaborating Centre for Cancer. Identification and Assessment: guideline chapter four. InNeutropenic sepsis: prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients 2012 Sep. National Institute for Health and Clinical Excellence (UK).

11. Lansky SB, List MA, Lansky LL, Ritter-Sterr C, Miller DR. The measurement of performance in childhood cancer patients. Cancer 1987;60(7):1651-6.

12. Boxer LA. How to approach neutropenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012;2012:174-82.

13. Castagnola E, Mikulska M, Viscoli C. Prophylaxis and empirical therapy of infection in cancer patients. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2015:3395. R.D. John E. Bennett, Martin J. Blaser, , Editor. 2020, Elsevier. p. 3630.

14. Teuffel O, Sung L. Advances in management of low-risk febrile neutropenia. Curr Opin Pediatr 2012;24(1):40-5.

15. Uda H, Suga Y, Toriba E, Staub AY, Shimada T, Sai Y, et al. Multiday corticosteroids in cancer chemotherapy delay the diagnosis of and antimicrobial administration for febrile neutropenia: a double-center retrospective study. J Pharm Health Care Sci 2019;5:3.

16. Gerlier L, Lamotte M, Awada A, Bosly A, Bries G, Cocquyt V, et al. The use of chemotherapy regimens carrying a moderate or high risk of febrile neutropenia and the corresponding management of febrile neutropenia: an expert survey in breast cancer and non-Hodgkin's lymphoma. BMC Cancer 2010;10:642.

17. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, 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(1):8-32.

18. Doganis D, Asmar B, Yankelevich M, Thomas R, Ravindranath Y. Predictive factors for blood stream infections in children with cancer. Pediatr Hematol Oncol 2013;30(5):403-15.

19. Hakim H, Flynn PM, Srivastava DK, Knapp KM, Li C, Okuma J, et al. Risk prediction in pediatric cancer patients with fever and neutropenia. Pediatr Infect Dis J 2010;29(1):53-9.

20. Oberoi S, Das A, Trehan A, Ray P, Bansal D. Can complications in febrile neutropenia be predicted? Report from a developing country. Support Care Cancer 2017;25(11):3523-3528.

21. Rondinelli PI, Ribeiro Kde C, de Camargo B. A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. J Pediatr Hematol Oncol 2006;28(10):665-70.

22. Agyeman P, Aebi C, Hirt A, Niggli FK, Nadal D, Simon A, et al. Predicting bacteremia in children with cancer and fever in chemotherapy-induced neutropenia: results of the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. Pediatr Infect Dis J 2011;30(7):e114-9.

23. Dubos F, Delebarre M, Martinot A. Predicting the risk of severe infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. Curr Opin Hematol. 2012;19(1):39-43.

24. Phillips RS, Lehrnbecher T, Alexander S, Sung L. Updated systematic review and meta-analysis of the performance of risk prediction rules in children and young people with febrile neutropenia. PLoS One 2012;7(5):e38300.

25. Phillips RS, Bhuller K, Sung L, Ammann RA, Tissing WJ, Lehrnbecher T, et al. Risk stratification in febrile neutropenic episodes in adolescent/young adult patients with cancer. Eur J Cancer 2016;64:101-6.

26. Nateghian A, Robinson J, Vosough P, Navidinia M, Malekan M, Mehrvar A, et al. Comparison of Antimicrobial Sensitivity to Older and Newer Quinolones versus Piperacillin-Tazobactam, Cefepime and Meropenem in Febrile Patients with Cancer in two Referral Pediatric Centers in Tehran, Iran. Mediterr J Hematol Infect Dis 2014;6(1):e2014045.

27. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. J Clin Oncol. 2017;35(18):2082-2094.

28. Reitman AJ, Pisk RM, Gates JV 3rd, Ozeran JD. Serial procalcitonin levels to detect bacteremia in febrile neutropenia. Clin Pediatr (Phila) 2012;51(12):1175-83.

29. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, et ak. ECIL guidelines for preventing Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. J Antimicrob Chemother 2016;71(9):2397-404.

30. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Clin Infect Dis 2020;71(6):1367-1376.

31. Basu SK, Fernandez ID, Fisher SG, Asselin BL, Lyman GH. Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer. J Clin Oncol 2005;23(31):7958-66.

32. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Mosso C, O'Ryan M, et al. Admission clinical and laboratory factors associated with death in children with cancer during a febrile neutropenic episode. Pediatr Infect Dis J 2007;26(9):794-8.

33. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Cofré J, Enríquez N, et al. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever, and neutropenia. Clin Infect Dis 2002;35(6):678-83.

34. Santolaya ME, Alvarez AM, Aviles CL, Becker A, King A, Mosso C, et al. Predictors of severe sepsis not clinically apparent during the first twenty-four hours of hospitalization in children with cancer, neutropenia, and fever: a prospective, multicenter trial. Pediatr Infect Dis J 2008;27(6):538-43.