

PLJUČNICA PRI BOLNIKU Z NEVTROPENIJO IN FELTYEVIM SINDROMOM PNEUMONIA IN NEUTROPENIC PATIENT WITH FELTY'S SYNDROME

AVTOR / AUTHOR:

Brigita Mavsar Najdenov, mag. farm.,
specialistka klinične farmacije

*Odsek za klinično farmacijo, Lekarna,
Splošna bolnišnica Jesenice,
Cesta maršala Tita 112, SI-4270 Jesenice*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: brigita.mavsar-najdenov@sb-je.si

1 UVOD

Okužbe dihal so v Sloveniji na prvem mestu med prijavljenimi nalezljivimi boleznimi. So najpogostejše okužbe, s katerimi se srečujemo na vseh ravneh zdravstvene obravnave. Protimikrobno zdravljenje ni učinkovito pri virusnih okužbah dihal (npr. prehlad, gripa, akutni bronhitis), ki so sicer najpogostejše okužbe pri odraslih in otrocih. Kljub temu so

POVZETEK

Okužbe dihal so v Sloveniji na prvem mestu med prijavljenimi nalezljivimi boleznimi in so povezane z visoko porabo »protimikrobnih zdravil«. Neustrezno in nepotrebno predpisovanje »protimikrobnih zdravil« je glavni vzrok nastanka protimikrobne odpornosti. Za izboljšanje rabe antibiotikov so mednarodni centri za nadzor in preprečevanje bolezni opredelili več kazalnikov, ki vključujejo tudi aktivno vlogo farmacevtov na področju nadzorovanega upravljanja protimikrobnih zdravil. V prispevku prikazujemo primer bolnika z okužbo dihal s septičnim potekom, ob ugotovljeni nevtropeniji in Feltyevim sindromom. Potreboval je multidisciplinarno obravnavo, ki je vključevala med ostalimi tudi kliničnega farmacevta. Klinični farmacevt je s pomočjo računalniške farmakokinetične simulacije prilagodil odmerjanje vankomicina značilnostim bolnika in znižal predpisano previsoko odmerjanje ter preprečil nadaljnjo kumulacijo vankomicina.

KLJUČNE BESEDE:

okužba dihal, Feltyev sindrom, TDM, klinični farmacevt

ABSTRACT

In Slovenia respiratory tract infections are the most commonly reported infectious diseases and are associated with high antibiotic consumption. Inappropriate and unnecessary use of antibiotics are the main causes of antimicrobial resistance. The International Centers for Disease Control and Prevention have identified several indicators in order to improve the use of antibiotics. Some of them include active role of pharmacists in controlled management of antimicrobials. In this article, we present a patient with septicaemic respiratory tract infection, detected neutropenia and Felty's syndrome. He was treated in a multidisciplinary manner, also including a clinical pharmacist among others. Clinical pharmacist performed »therapeutic drug monitoring« and adjusted dosing of vancomycin, taking into account the patient's renal function and volume of distribution. The prescribed overdosing was reduced, consequently the further cumulation of vancomycin in patient's body was prevented.

KEY WORDS:

respiratory tract infection, Felty's syndrome, TDM, clinical pharmacist



okužbe dihal povezane z visoko porabo protimikrobnih zdravil (PMZ). Neustrezno (odmerjanje, trajanje) in nepotrebno (virusne okužbe) predpisovanje PMZ je glavni vzrok nastanka protimikrobne odpornosti, ki zahteva nadzorovan pristop k uporabi PMZ (1). Svetovna zdravstvena organizacija je razvila kriterije za razvrstitev PMZ glede na pomembnost v humani medicini. Kritično pomembna PMZ so tista, ki predstavljajo edino izbiro ali eno od alternativ za zdravljenje hudih infekcijskih bolezni, ki se brez učinkovitega protimikrobnega zdravljenja zaključijo s trajnimi posledicami ali s smrtjo (cefalosporini 3. in 4. generacije, glikopeptidi, makrolidi in ketolidi, polimiksini in kinoloni) (2). Najpogostejše pomanjkljivosti pri predpisovanju PMZ v bolnišnicah so: nejasna indikacija, neustrezno trajanje protimikrobnega zdravljenja, nesledenje priporočilom, neustrezno predpisovanje kritično pomembnih PMZ, niso odvzete mikrobiološke preiskave – zlasti v enotah intenzivne terapije, raba neustreznih kombinacij PMZ, ni izvedene deeskalacije. Za izboljšanje rabe antibiotikov so mednarodni centri za nadzor in preprečevanje bolezni (CDC, ECDC) opredelili več kazalnikov, ki vključujejo tudi aktivno vlogo farmacevtov na področju nadzorovanega upravljanja s PMZ (vodenje in/ali sodelovanje v skupinah protimikrobnega nadzorstva, optimizacija odmerjanja PMZ na podlagi spremljanja plazemskih koncentracij) (3).

Feltyev sindrom, ki je bil prvič opisan leta 1924, je potencialno resno stanje, ki nastopi v povezavi s seropozitivnim revmatoidnim artritisom. Razvije se pri 1 do 3 % bolnikov z revmatoidnim artritisom. Ob upoštevanju, da 1 % splošne populacije ljudi zboli za revmatoidnim artritisom, je Feltyev sindrom redko prisotno bolezensko stanje. Značilna zanj je triada simptomov: revmatoidni artritis, splenomegalija in granulocitopenija. Večina bolnikov s Feltyevim sindromom je asimptomatskih, pri nekaterih pa se lahko razvijejo hude in življenje ogrožajoče okužbe, najpogosteje okužbe dihal in kože. Natančen vzrok bolezni ni še raziskan. Nekateri strokovnjaki jo opredeljujejo kot avtosomno dominantno podedovano avtoimunsko bolezen, ki privede do sekvestracije krvnih celic v trebušni slinavki in do posledičnega propada granulocitov (4).

Zmanjšanje koncentracije nevtrofilcev v krvi je pomemben dejavnik tveganja za nastanek življenje ogrožajočih okužb. Zaradi skromne in spremenjene klinične slike se pogosto soočamo z zapoznelo prepoznavo infekcijske bolezni. Vročina pri nevtropeničnih bolnikih je urgentno stanje in zahteva takojšnje ukrepanje. Pogosto je potrebna hospitalizacija za izvedbo natančne, včasih tudi zapletene mikrobiološke diagnostike in pravočasno uvedbo učinkovitega empiričnega protimikrobnega zdravljenja, ki ga kasneje uskladimo z ak-

tualnimi mikrobiološkimi izvidi. Ves čas zdravljenja moramo zagotavljati učinkovite koncentracije PMZ na mestu okužbe z ustreznim načinom odmerjanja, glede na občutljivost povzročiteljev okužbe (MIK) in glede na farmakokinetične ter farmakodinamične lastnosti izbranega PMZ (5).

Vankomicin je glikopeptidni antibiotik, ki deluje baktericidno na po Gramu pozitivne bakterije: streptokoke, stafilokoke, enterokoke (vključno z odpornimi sevi proti betalaktamskim antibiotikom), korinebakterije in *Clostridium difficile*. Uporabljamo ga predvsem za bolnišnično zdravljenje okužb z MRSA in drugimi po Gramu pozitivnimi bakterijami, ki so odporne proti ostalim antibiotikom. Dolgotrajna izpostavljenost previsokim koncentracijam vankomicina v plazmi povzroči okvaro ledvic. Vankomicin ima časovno odvisen farmakokinetični profil delovanja in je za učinkovito zdravljenje okužbe pomembno, da minimalne plazemske koncentracije vankomicina v stacionarnem stanju ($C_{\min SS}$) ves čas zdravljenja presegajo vrednost 7 mcml/l (10mg/l). Za zagotavljanje varnega in učinkovitega zdravljenja z vankomicinom je nujno potrebno terapevtsko spremljanje plazemske koncentracije vankomicina v stacionarnem stanju (TDM – Therapeutic Drug Monitoring) (6,7,8).

2 OPIS PRIMERA ZDRAVLJENJA PLJUČNICE PRI BOLNIKU Z NEVTROPENIJO IN FELTYEVIM SINDROMOM

Pri 73 let starem bolniku, z znano anamnezo zdravljenja revmatoidnega artritisa z metotreksatom in metilprednizolonom, ki predhodno še ni bil obravnavan v SBJ, so po sprejemu zaradi hudih bolečin v abdomnu in hujšanja, ugotovili retenco urina zaradi hipertrofične prostate in povišano vrednost PSA. V laboratorijskih izvidih je bila v ospredju pancitopenija z izrazito levkopenijo. UZ trebuha pokaže povečano vranico in prostato. Na podlagi izvida citološke preiskave kostnega mozga, hematološki meni, da gre za reaktiven kostni mozeg brez znakov mielodisplazije oz. levkemije, ob upoštevanju prebolelega revmatoidnega artritisa in splenomegalije, pa sklepa na Feltyjev sindrom. Zaradi izrazite nevtropenije in nočnih napadov mrzlice so uvedli filgrastim in zaščitno protimikrobno terapijo s cefepimom in flukonazolom. Ob tem so ugotovili porast števila levkocitov, istočasno pa ugotovljena presežena vrednost prokalcitonina. Opravljen je bil CT, kjer je izstopal pneu-
monični infiltrat paravertebralno desno, obenem ugotovljena tudi izrazita splenomegalija in izrazito povečana pro-

ALI STE VEDELI?

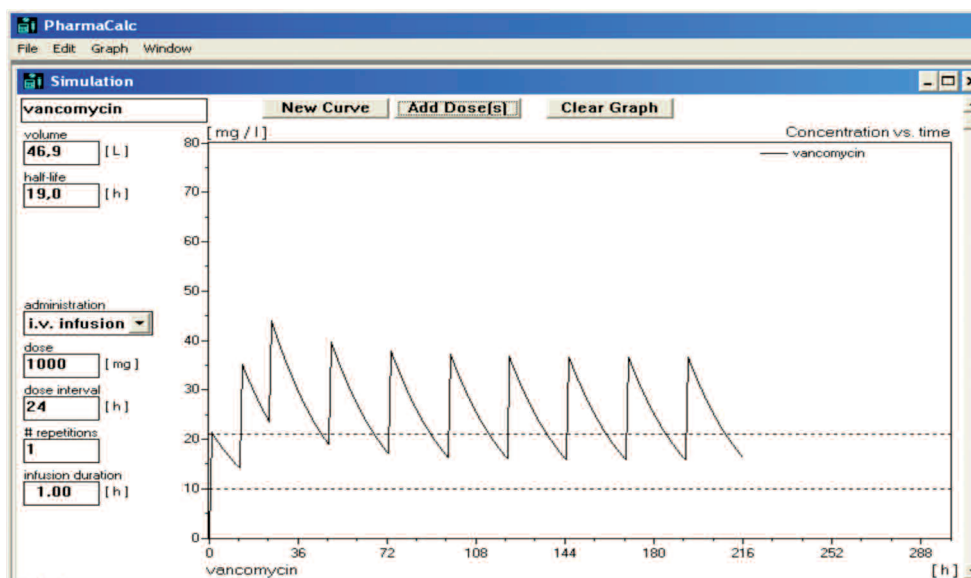
- Feltyev sindrom je sicer redko, vendar potencialno resno bolezensko stanje s splenomegalijo in granulocitopenijo, v povezavi s seropozitivnim revmatoidnim artritisom.
- Vročina pri nevtropeničnih bolnikih je urgentno stanje, ki zahteva takojšnje ukrepanje, vključno s pravočasno uvedbo učinkovitega empiričnega protimikrobnega zdravljenja.
- Zaradi velike inter- in intraindividualne variabilnosti v farmakokinetiki vankomicina, odmerjanje vankomicina bolnikom prilagajamo na podlagi terapevtskega spremljanja plazemskih koncentracij vankomicina v stacionarnem stanju.
- Z odmerjanjem, ki vzdržuje plazemske koncentracije vankomicina v priporočenem terapevtskem območju, preprečimo okvare ledvic, neuspešno zdravljenje okužb in selekcijo odpornih bakterij.

stata. Odvzeli so aspirat spodnjih dihal za ugotovitev TBC, ki pa je bil negativen. Negativne so bile tudi večkrat odvzete hemokulture ter urinokultura. Po nasvetu hematologa, je bil dodatno uveden še vankomicin, v odmerku 1g/12h, pri čemer klinični farmacevt ni bil konzultiran. V obravnavo se je vključil tretji dan, naročil kontrolo plazemske koncentracije vankomicina in individualno prilagodil odmerjanje vankomicina s pomočjo farmakokinetične simulacije Phar-

maCalc (slika 1). Laboratorijsko je bila ugotovljena visoko presežena plazemska koncentracija ($C_{\min SS}$) vankomicina in povišane vrednosti kazalcev delovanja ledvic. Svetoval je znižanje odmerka na 1g/24h, kar je v nadaljevanju zagotovilo stabilne plazemske koncentracije vankomicina v sredini priporočenega terapevtskega območja. Prišlo je do izboljšanja kliničnega stanja, bolnik je postal afebrilen, laboratorijsko je bil opazen postopen dvig števila levkocitov in trombocitov in upad vnetnih kazalcev. Po osmih dneh je bil bolnik premeščen v terciarno ustanovo za nadaljevanje zdravljenja osnovne bolezni.

3 RAZPRAVA

Zdravljenje bolnika z vročino ob hudi nevtropeniji je potekalo v sodelovanju s hematološkim centrom. Zaradi ugotovljene hude nevtropenije je bilo uvedeno zdravljenje s filgrastimom. Istočasno je bilo zaradi vročine in ugotovljenih pnevmoničnih infiltratov uvedeno zdravljenje s cefepimom in flukonazolom. Priporočila za izkustveno protimikrobno zdravljenje nevtropeničnega bolnika z vročino predvidevajo uvedbo cefepima (5). Flukonazol je priporočen za protimikrobno zaščito pri bolnikih po kemoterapiji zaradi akutne mieloblastne levkemije ali mielodisplastičnega sindroma s



Slika 1: Simulacija poteka plazemskih koncentracij vankomicina pri odmerjanju 1g/12h in 1g/24h

podaljšano nevtropenijo in pri osebah po presaditvi krvotvornih matičnih celic, ki zaradi reakcije proti gostitelju prejemajo dodatno imunosupresivno zdravljenje. Sedmi dan po uvedbi zdravljenja s filgrastimom in cefepimom ter flukonazolom je bil ugotovljen porast števila nevtrofilcev in presežena vrednost prokalcitonina, zaradi česar je bilo uvedeno zdravljenje z vankomicinom, ki ga priporočila predvidevajo v kombinaciji s cefepimom ob sumu na okužbo znotraj žilnega katetra, ob predhodni poselitvi z odpornimi po Gramu pozitivnimi mikroorganizmi in pri hemodinamsko nestabilnemu bolniku ali ob mukozitisu. Bolnik je po nasvetu hematologa prejemal vankomicin v običajno priporočenem odmerjanju 1g/12h tri dni, ki pa ni bilo prilagojeno bolnikovemu okvarjenemu delovanju ledvic. Klinični farmacevt ni prisoten v intenzivni enoti vseh 24 ur, 7 dni na teden, zato se je vključil v obravnavo bolnika tretji dan po uvedbi zdravljenja z vankomicinom. Naročil je kontrolo plazemske koncentracije vankomicina, ki je značilno presejala priporočeno terapevtsko območje. S pomočjo farmakokinetičnega računalniškega programa PharmaCalc je, ob upoštevanju bolnikovih parametrov (očistek kreatinina, volumen porazdelitve in razpolovni čas vankomicina) simuliral potek predpisanega odmerjanja vankomicina 1g/12h, ki je pokazal kumulacijo vankomicina s preseganjem priporočenega terapevtskega območja že po prvih 24 urah. Z nadaljnjo simulacijo znižanega odmerjanja vankomicina 1g/24h se je c_{minSS} vankomicina pred četrtem zaporednim odmerkom ustalila pri predvideni vrednosti 9,9 mcmmol/l, ki je v sredini priporočenega terapevtskega območja. Laboratorijsko izmerjena vrednost pred četrtem zaporednim znižanim odmerkom je znašala 9,0 mcmmol/l. Glede na individualno določen farmakokinetični profil bolnika in glede na njegovo klinično stanje bi bilo vankomicin ob uvedbi najbolj optimalno aplicirati v začetnem polnilnem odmerjanju 1g/12h, od drugega zaporednega odmerka pa nadaljevati z 1g/24h.

4 SKLEP

Vankomicin je pomemben antibiotik pri empiričnem zdravljenju življenju ogrožajočih okužb pri bolnikih z okužbo ob okvarjenem delovanju imunskega sistema. Zaradi velike inter- in intraindividualne variabilnosti v farmakokinetiki vankomicina pri bolnikih, predpisovanje priporočenih odmerjanj ne zagotavlja varnega in učinkovitega zdravljenja, ampak

je odmerne režime potrebno individualno prilagajati na podlagi TDM. Opisani klinični primer dokazuje, da je klinični farmacevt s svojo ekspertizo na področju zdravlil neobhodno potreben član multidisciplinarnega oddelčnega tima 24 ur na dan in 7 dni na teden.

5 LITERATURA

1. Tomažič J in Strle F s sod.: *Infekcijske bolezni*, 1. izdaja, Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo 2014/2015: 249-314
2. WHO Advisory Group on Integrated Surveillance of Antimicrobial Resistance. *Critically Important Antimicrobials for Human Medicine*. 5th revision WHO: 2017
3. Čižman M in Beović Bojana s sod.: *Nacionalna strategija smotrne rabe protimikrobnih zdravil in obvladovanja odpornosti mikrobov proti protimikrobnim zdravilom v humani in veterinarski medicini (2016-2022)*-2. del, Revija ISIS januar 2017, št. 45
4. UpToDate. *Clinical manifestations and diagnosis of Feltys syndrome*. [updated 2017 June 08] https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-feltys-syndrome?search=felty%20syndrome%20pneumonia§ionRank=3&usage_type=default&anchor=H18&source=machineLearning&selectedTitle=1~150&display_rank=1#H18, dostop april 2018.
5. Tomažič J in Strle F s sod.: *Infekcijske bolezni*, 1. izdaja, Ljubljana: Združenje za infektologijo, Slovensko zdravniško društvo 2014/2015: 415-427
6. Brunton L in Parker K s sod.: *Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics* McGraw-Hill Companies Inc. 2008: 773-776
7. Pea F in Poz D s sod.: *Optimisation of Vancomycin Regimen in Neutropenic Haematological Patients with Normal Renal Function*. *Clin Drug Invest*. 2000 Mar; 19(3): 213-218
8. Rybak M in Lomaestro B s sod.: *Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of ASHP, IDSA and SIDP*. *Am J Health-Syst Pharm* 2009;66: 82-98