

Μετεγχειρητική Αναλγησία

ΣΥΜΕΛΑ ΑΝΤΩΝΙΑΔΟΥ

Κάθε χρόνο εκατομμύρια χειρουργούμενοι ασθενείς επωφελούνται από τη γνώση, τις προόδους και την τεχνολογία που χαρακτηρίζει τη μοντέρνα χειρουργική θεραπεία. Είναι γνωστό ότι η χειρουργική επέμβαση προκαλεί ποικίλου βαθμού πόνο στη μετεγχειρητική περίοδο, που επηρεάζει τη δραστηριότητα των χειρουργικών ασθενών.¹ Η επιτυχής αντιμετώπιση του πόνου και του stress που προκαλείται απ' αυτόν, δηλαδή η μετεγχειρητική αναλγησία, προσφέρει πολλά στη μετεγχειρητική πορεία των ασθενών και συγκεκριμένα:

- ελαττώνει τις πνευμονικές επιπλοκές, ιδιαίτερα σε ασθενείς με θωρακοτομές ή κοιλιακές επεμβάσεις.^{2, 3}
- επιτρέπει την ταχύτερη κινητοποίηση του ασθενούς με αποτέλεσμα μικρότερη συχνότητα θρομβοφλεβίτιδας και μικρότερο χρόνο νοσηλείας.^{4, 5}
- περιορίζει το χειρουργικό stress με αποτέλεσμα χαμηλά επίπεδα κατεχολαμινών και νευροπεπτιδίων και ταχύτερη ρύθμιση σε φυσιολογικά επίπεδα της κατανάλωσης οξυγόνου, της καρδιακής παροχής και γενικά της αυξημένης συμπαθητικής δραστηριότητας.⁶
- βελτιώνει τη μεταβολική απάντηση στο τραύμα επιτρέποντας αναβολισμό και ταχύτερη επούλωση του χειρουργικού τραύματος.⁷
- περιορίζει τη μετεγχειρητική καταστολή του αμυντικού συστήματος, πράγμα με ιδιαίτερη σημασία στους καρκινοπαθείς.⁸

Παρόλα αυτά χαρακτηριστικά είναι τα λόγια του M. Cousins (1987), ότι «παρά τις προόδους στη γνώση της παθοφυσιολογίας και φαρμακολογίας των αναλγητικών και την εφαρμογή αποτελεσματικότερων τεχνικών για τον έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου, πολλοί ασθενείς εξακολουθούν να πονούν»⁹. Γιατροί και νοσηλευτές δεν αντιμετωπίζουν επαρκώς τον μετεγχειρητικό πόνο για διάφορους λόγους, από την άγνοια της αποτελεσματικής δόσης και διάρκειας δράσης των οπιοειδών μέχρι το φόβο της αναπνευστικής καταστολής και του εθισμού των νοσοκομειακών ασθενών που πονούν. Σήμερα σε πολλά μέρη του κόσμου οι αναισθησιολόγοι ασχολούνται με τη μετεγχειρητική αναλγησία και έχουν δημοσιευθεί πολλές μελέτες σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια διάφορων τεχνικών. Στον Πίνακα 1 φαίνονται οι κυριότεροι τρόποι αντιμετώπισης του μετεγχειρητικού πόνου.

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται περισσότερο για μετεγχειρητική αναλγησία είναι τα οπιοειδή. Έχουν δο-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Κυριότεροι τρόποι αντιμετώπισης μετεγχειρητικού πόνου

Συστηματική Αναλγησία

- Επαναλαμβανόμενες δόσεις Ενδομυϊκά, Ενδοφλέβια ή Υποδόρια.
- Συνεχής ενδοφλέβια έγχυση.
- Αναλγησία Ελεγχόμενη από τον Ασθενή (PCA).

Αποκλεισμοί της νευρικής οδού του πόνου

- Επισκληρίδια χορήγηση τοπικού αναισθητικού (διακεκομένη, συνεχής)
- Υπαραχνοειδής χορήγηση τοπικού αναισθητικού
- Επισκληρίδια χορήγηση οπιοειδούς (διακεκομένη, συνεχής)
- Υπαραχνοειδής χορήγηση οπιοειδούς
- Επισκληρίδια χορήγηση συνδυασμού τοπικού αναισθητικού και οπιοειδούς.
- Διήθηση μεσοπλευρίων νεύρων.

κιμασθεί και τα αντιπροσταγλανδινικά φάρμακα σε ορισμένες περιπτώσεις, αλλά δεν απέκτησαν δημοσιότητα και δεν φαίνεται να είναι ισοδύναμα με τα οπιοειδή στην αντιμετώπιση του έντονου πόνου, αν και συνεισφέρουν αρκετά.^{10, 11, 12}

Τα οπιοειδή που χρησιμοποιούνται για συστηματική χορήγηση, πρέπει να χορηγούνται σε δόσεις εφόδου για να επιτευχθεί η Ελαχίστη Αποτελεσματική Αναλγητική Συγκέντρωση (Minimal Effective Analgesic Concentration-MEAC), η οποία διατηρεί την αναλγησία ευκολότερα. Η χορήγηση οπιοειδούς χωρίς δόση εφόδου δεν επιτυγχάνει MEAC τουλάχιστον για 3 χρόνους ημίσειας ζωής, και αυτό εκθέτει τον ασθενή σε μια περίοδο επανειλημμένων ενέσεων χωρίς ανακούφιση από τον πόνο.³ Οι δόσεις εφόδου των συνήθως χορηγούμενων οπιοειδών φαίνονται στον Πίνακα 2.¹⁴

Οι δόσεις των ενδομυϊκά ή υποδόρια χορηγούμενων φαρμάκων πρέπει να καθορίζονται σε τακτά χρονικά διαστήματα ανάλογα με την πρόσληψη, ανακατανομή και απέκκριση του φαρμάκου, διότι ο πόνος και οι συνέπειές του είναι ευκολότερο να προλαμβάνονται παρά να θεραπεύονται.¹⁵

ΠΙΝΑΚΑΣ 2
Δόσεις εφόδου διαφόρων συνήθως
χορηγούμενων οπιοειδών

ΦΑΡΜΑΚΑ	ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΔΟΣΗ ΕΦΟΔΟΥ	ΤΜΗΜΑΤΙΚΕΣ ΕΠΑΝΑ-ΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΕΣ ΔΟΣΕΙΣ
μορφίνη	0,08-0,12 mg/kg	0,03 mg/kg/10 min
μπεριδίνη	1,00-1,50 mg/kg	0,30 mg/kg/10 min
κωδεΐνη	0,50-1,00 mg/kg	1/3 δόσης εφόδου ανά 15 min
μεθαδόνη	0,08-0,12 mg/kg	0,03 mg/kg/15 min
πενταζοκίνη	0,50-1,00 mg/kg	1/3 δόσης εφόδου ανά 15min
ναλμπουφίνη	0,08-0,15 mg/kg	0,03 mg/kg/10 min
βουτορφανόλη	0,02-0,04 mg/kg	0,01 mg/kg/10 min
βουπρενορφίνη	έως 0,2 mg/kg	1/4 δόσης εφόδου ανά 10 min

Η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση οπιοειδών είναι σχετικά απλή μέθοδος, που δεν χρησιμοποιείται συχνά, επειδή δεν υπάρχει πάντοτε διαθέσιμη τεχνολογία. Με την τεχνική αυτή χορηγούμε δόση εφόδου μέχρι να επιτευχθεί αναλγησία και στη συνέχεια διατηρούμε ένα θεραπευτικό επίπεδο οπιοειδούς στο πλάσμα με συνεχή έγχυση.^{16, 17, 18} Η ταχύτης της έγχυσης καθορίζεται λαμβάνοντας υπόψη τα ακόλουθα:

1. Χρήση συνήθως οπιοειδών με χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 3 ώρες.
2. Η δόση συντήρησης είναι το μισό της δόσης εφόδου.
3. Η ωριαία απαίτηση είναι το πηλίκο της δόσης συντήρησης προς το χρόνο ημίσειας ζωής.

Για παράδειγμα ένας ασθενής χρειάζεται για αναλγησία 7,5 mg μορφίνης σαν δόση εφόδου. Η δόση συντήρησης θα είναι $7,5/2 = 3,75$ mg. Επειδή ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 3 ώρες, η ωριαία απαίτηση σε μορφίνη θα είναι $3,75/3 = 1,25$ mg.

Η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση οπιοειδούς παρέχει πραγματική και ασφαλής μετεγχειρητική αναλγησία. Έχει το πλεονέκτημα της απλής εφαρμογής της και δεν απαιτεί ακριβές συσκευές, που περιορίζουν τον αριθμό των ασθενών που μπορούν να τη χρησιμοποιούν συγχρόως.

Η αναλγησία η ελεγχόμενη από τον ασθενή (Patient Controlled Analgesia - PCA) ανήκει στην προηγμένη τεχνολογία των τελευταίων ετών. Είναι μια τεχνική για τη χορήγηση μικρών δόσεων οπιοειδών ενδοφλεβίως ή και επισκληρίδιως ανάλογα με τις απαιτήσεις του ασθενούς. Επιτρέπει σε κάθε ασθενή να ελέγχει τη χορήγηση ναρκωτικού με τέτοιο τρόπο, ώστε να αριστοποιεί την αναλγησία, ενώ ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο των ανεπιθύμητων ενεργειών.¹⁹ Υπάρχουν συσκευές PCA σε κλινική χρήση, που σχεδιάσθηκαν γι' αυτό το σκοπό, αλλά με σοβαρό μειονέκτημα το υψηλό κόστος. Η παρεχόμενη αναλγησία είναι ικανοποιητική, ανεξάρτητη από τη διαθεσιμότητα νοσηλευτών, και ρυθμιζόμενη σύμφωνα με τις ανάγκες των ασθενών.^{20, 21, 22, 23} Παρόλα αυτά δεν λείπουν εντελώς ούτε τα προβλήματα ούτε οι ανεπιθύμητες ενέργειες από την εφαρμογή αυτής της τεχνικής.²⁴

Για την αποφυγή προβλημάτων είναι πολύ σημαντικό να υπάρχουν σαφείς οδηγίες προς το προσωπικό, το οποίο πρέπει να είναι καλά εκπαιδευμένο, δηλαδή να καθορίζονται:

- το είδος του οπιοειδούς.

- η δόση που θα απελευθερώνεται όταν ο ασθενής πιέσει το πλήκτρο.
- το μεσοδιάστημα που θα πρέπει να μεσολαβεί μεταξύ δύο δόσεων.

- η μέγιστη επιτρεπόμενη δόση ανά ώρα ή 4ωρο.
- οδηγίες για αλλαγή της δόσης αν η αναλγησία είναι ανεπαρκής.
- οδηγίες για παρακολούθηση του ασθενούς.
- αντιμετώπιση κοινών-απλών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Πολύ συχνά επίσης τα οπιοειδή χορηγούνται από την ενδορραχιαία και την επισκληρίδια οδό. Το 1979 ο Wang ανέφερε ανακούφιση από τον πόνο σε καρκινοπαθείς με τη χορήγηση υπαραχνοειδώς μορφίνης.²⁵ Ο Behar είχε παρόμοια αποτελέσματα με τη χορήγηση μορφίνης στον επισκληρίδιο χώρο.²⁶ Ακολούθως αρκετοί συγγραφείς επιβεβαίωσαν την εκλεκτική και μεγάλης διάρκειας αναλγησία αυτής της οδού με διάφορες μεθόδους και τεχνικές.^{2, 3, 5, 27, 28, 29} (Πίνακας 1). Η επιλογή της κάθε μεθόδου εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως η θέση του χειρουργικού πεδίου, η αναμενόμενη διάρκεια της επέμβασης, και ο βαθμός του μετεγχειρητικού πόνου. Για παράδειγμα, σε ασθενείς που υφίστανται χειρουργική επέμβαση με ραχιαία αναισθησία, μπορεί εύκολα να χορηγηθεί και οπιοειδές υπαραχνοειδώς, με αποτέλεσμα καλή αναλγησία ιδιαίτερα όταν αυτή δεν χρειάζεται για περισσότερο από 24 ώρες.

Η επισκληρίδια χορήγηση μορφίνης χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο για τον έλεγχο του μετεγχειρητικού πόνου. Οι λόγοι είναι κυρίως α) η δημοτικότητα της μεθόδου διεγχειρητικά, μόνης ή σε συνδυασμό με ελαφρά γενική αναισθησία, β) η σχετικά απλή τοποθέτηση καθετήρα στον επισκληρίδιο χώρο για μακράς διάρκειας χορήγηση αναλγησίας, και γ) η απουσία του πονοκεφάλου που μπορεί να παρατηρηθεί μετά από παρακέντηση του υπαραχνοειδούς χώρου. Αρκετοί συγγραφείς υποστηρίζουν τα πλεονεκτήματα της επισκληρίδιας χορήγησης μορφίνης απέναντι σε άλλες μεθόδους.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7} Και αυτή η μέθοδος δεν στερείται επιπλοκών, με κυριότερη την καταστολή του αναπνευστικού.³⁰ Ο κίνδυνος εμφάνισης τέτοιων επιπλοκών είναι μικρότερος απ' ό,τι στην υπαραχνοειδή χορήγηση, αλλά ως ληφθεί υπόψη ότι ένας επισκληρίδιος καθετήρας είναι δυνατόν να μεταναστεύσει τυχαία στον υπαραχνοειδή χώρο και η επαγρύπνηση ως είναι πάντα η ίδια. Οι χρόνοι, που υπάρχει ο μεγαλύτερος κίνδυνος για τη μορφίνη, είναι οι πρώτες 2 ώρες μετά την έγχυση καθώς και μεταξύ 6ης και 12ης ώρας.^{31, 32} Το προσωπικό πρέπει να είναι εκπαιδευμένο στον έλεγχο της συχνότητας και του βάθους της αναπνοής, της γενικής κατάστασης και του επιπέδου συνείδησης σε συχνά χρονικά διαστήματα. Οι συσκευές παρακολούθησης της αναπνοής με τους σχετικούς συναγερμούς δεν είναι απαραίτητες και δεν αντικαθιστούν το σωστά εκπαιδευμένο νοσηλευτικό προσωπικό.³³

Η Μονάδα Εντατικής Θεραπείας θεωρείται κατάλληλος χώρος για νοσηλεία ασθενών με επισκληρίδια αναλγησία και ιδιαίτερα των ασθενών υψηλού κινδύνου (μεγάλη ηλικία, βαρεία γενική κατάσταση, εκτεταμένες επεμβάσεις). Ωστόσο πρέπει να υπάρχουν πάντα οι σαφείς οδηγίες σχετικά με τις δόσεις, τα μεσοδιαστήματα κλπ. που προαναφέρθηκαν, καθώς και το όνομα του γιατρού που θα κληθεί αν θεωρηθεί αναγκαίο.

Η Μονάδα Μετεγχειρητικής Αναλγησίας είναι δη-

μιούργημα των τελευταίων ετών³⁴ και έχει σαν αντικείμενο την ανακούφιση από το μετεγχειρητικό πόνο διαφόρων ασθενών σε διάφορα Τμήματα ενός Νοσοκομείου. Στο Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΘΕΑ-GENEIO» το Αναλγησιολογικό Τμήμα και η Μ.Ε.Θ. εφαρμόζουν την επισκληρίδια μετεγχειρητική αναλγησία από το 1986 και συστηματικότερα από το 1988 με αποτελέσματα, που μπορούν να θεωρηθούν από πολύ καλά μέχρι άριστα.^{35, 36}

Τέλος η διήθηση μεσοπλευριών νεύρων είναι μια άλλη μέθοδος αναλγησίας με εφαρμογές κυρίως σε θωρακοτομές αλλά και επεμβάσεις άνω κοιλίας.^{37, 38} Η τεχνική μπορεί να είναι απλά κρυοαναλγησία, ή καθετηριασμός

μεσοπλευρίου διαστήματος με καθετήρα για έγχυση αναλγητικού και μετεγχειρητικά.^{39, 40} Στην κρυοαναλγησία γίνεται νευρόλυση δύο νεύρων πάνω και δύο κάτω από το χειρουργικό τραύμα με παγωμένο φυσιολογικό ορό με άμεση όραση πριν το κλείσιμο του θωρακικού τοιχώματος. Τα τελευταία χρόνια στο ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ νοσοκομείο αντί του παγωμένου ορού χρησιμοποιείται κρύο διάλυμα βουπιθακαΐνης με εξίσου καλά αποτελέσματα. Με άμεση όραση πριν το κλείσιμο του θωρακικού τοιχώματος γίνεται και η τοποθέτηση καθετήρα στο μεσοπλευρικό διάστημα της θωρακοτομής και από εκεί γίνεται έγχυση τοπικού αναισθητικού (βουπιθακαΐνης) τόσο πριν το κλείσιμο του τραύματος όσο και μετεγχειρητικά.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Moss G, Regal ME, Lichtig L: Reducing postoperative pain, narcotics and length of hospitalization. *Surgery* 1986, 99: 206-210.
- Rawal N, Sjostrand U, Dahlstrom B, Nydahl P, Ostelius J: Epidural morphine for postoperative pain relief: a comparative study with intramuscular narcotic and intercostal nerve block. *Anesth Analg* 1982, 61: 93-98.
- Rawal N, Sjostrand U, Christofferson E, Dahlstrom B, Arvill A, Rydman H: Comparison of intramuscular and epidural morphine for postoperative analgesia in the grossly obese: Influence on postoperative ambulation and pulmonary function. *Anesth Analg* 1984, 63: 583-592.
- Modig J, Borg T, Karlstrom G, Maripuu E, Sahlstedt B: Thromboembolism after total hip replacement: Role of epidural and general anesthesia. *Anesth Analg* 1983, 62: 174-180.
- Yeager M, Glass D, Raymond N, Brinck-Johnsen T: Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. *Anesthesiology* 1987, 66: 729-736.
- Pflug AE, Halter JB: Effect of spinal anesthesia on adrenergic tone and the neuroendocrine responses to surgical stress in humans. *Anesthesiology* 1981, 55: 120-126.
- Brandt MR, fernandes A, Mordhorst R, Kehlet H: Epidural analgesia improves postoperative nitrogen balance. *Br. Med J* 1978, 1: 1106-1108.
- Smith JAR: Immunological problems in cancer surgery. In: *Trauma, Stress and Immunity in Anaesthesia and Surgery*. Watkins J, Salo M (eds), Butterworth Co Ltd, 1982, pp292-310.
- Cousins MJ: Postoperative pain management. *ASA Annual Refresher Course Lectures* 1987, 141:1-7.
- Lindgren U, Djupsjo H: Diclofenac for pain after hip surgery. *Acta Orthopaed Scand* 1985, 56: 28-31.
- Reasbeck PG, Rice ML, Reasbeck JC: Double-blind controlled trial of indomethacin as an adjunct to narcotic analgesia after major abdominal surgery. *Lancet* 1982, 2: 115-118.
- Dueholm S, Forrest M, Hjortso E, Lemvig E: Pain relief following herniotomy: a double-blind randomised comparison between naproxen and placebo. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989, 33: 391-394.
- Gibaldi M, Perrier D: *Pharmacokinetics*. New York, Marcel Dekker, 1975.
- Edwards-Thomas W: Optimizing opioid treatment of postoperative pain. *J of Pain and Symptom Management* 1990, 5: (Suppl) 24-36.
- Bent JM, Paterson JL, Mashiter K, Hall GM: Effects of high-dose fentanyl anaesthesia on the established metabolic and endocrine response to surgery. *Anaesthesia* 1984, 39:19-23.
- Nimmo WS, Todd JG: Fentanyl by constant rate IV infusion for postoperative analgesia. *Br J Anaesth* 1985, 50: 1125-1130.
- Duthie DJR, McLean AD, Nimmo WS: The pharmacokinetics of fentanyl during constant rate IV infusion for the relief of pain after surgery. *Br. J Anaesth* 1986, 58: 950-956.
- Nimmo WS, Duthie DJR: Pain relief after surgery. *Anaesth Intens Care* 1987, 15: 68-71.
- Harmer M, Rosen M, Vickers MP: *Patient-Controlled Analgesia*. Blackwell Scientific Publications, London, 1985.
- Eisenach JC, Grice SC, PM: PCA following cesarean section: A comparison study with epidural and intramuscular narcotics. *Anesthesiology* 1988, 68: 444-448.
- Harrison D, Raymond S, Lawrence M, Chung J: Epidural narcotic and PCA for post-cesarean section pain relief. *Anesthesiology* 1988, 454-457.
- Robinson J, Rosen M, Evans J, Revil S, David H, Rees GAD: Self-administered intravenous and intramuscular pethidine. A control trial in labour. *Anaesthesia* 1980, 35: 763-770.
- Ferrante EM, Olav EJ, Rocco AG, Gallo J: A statistical model for pain in patient-controlled analgesia and conventional intramuscular opioid regimens. *Anesth Analg* 1988, 67: 457-461.
- White PF: Mishaps with patient controlled analgesia. *Anesthesiology* 1987, 66: 81-83.
- Wang G, Nauss L, Thomas J: Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology* 1979, 50: 149-151.
- Behar M, Olshwang D, Magora F, Davidson J: Epidural morphine in treatment of pain. *Lancet* 1979,

- 1:527-529.
27. Rawal N, Sjostrand U, Dahlstrom B: Postoperative pain relief by epidural morphine. *Anesth Analg* 1981, 60:726-731.
28. Bromage P, Camporesi E, Chestnut D: Epidural narcotics for postoperative analgesia. *Anesth Analg* 1980, 59: 473-480.
29. Stenseth R, Sellevold O, Breivick H: Epidural morphine for postoperative pain: experience with 1085 patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985, 29: 148-156.
30. Crews JC: Epidural opioid analgesia. In: JW Hoyt (ed), *Critical Care Clinics: Pain management in the ICU*. WB Saunders Co, 1990 (April), pp 315-342.
31. Camporesi EM, Nielsen CH, Bromage PR, et al: Ventilatory CO₂ sensitivity after intravenous and epidural morphine in volunteers. *Anesth Analg* 1983, 62:633-640.
32. Gustafsson LL, Schlidt B, Jacobson K: Adverse effects of extradural and intrathecal opiates: Reports of a nationwide survey in Sweden. *Br J Anaesth* 1982, 54: 479-485.
33. Mott JM, Eisele JH: A survey of monitoring practices following spinal opiate administration. *Anesth Analg* 1986, 65: S1-S170.
34. Ready B, Oden R, Chadwick H, Benedetti C, Rooke G, Caplan R, Wild L: Development of an anesthesiology-based postoperative pain management service. *Anesthesiology* 1988, 68:100-106.
35. Αντωνιάδου Σ, Σφακιωτάκη Θ, Ταμβίσκου Ε, Γκουτζίομητρου Ε, Μπαλαμούτσος Ν: Επισκληρίδια χορήγηση μορφίνης για μετεγχειρητική αναλγησία. ΠΡΑΚΤΙΚΑ 1ου Συνεδρίου Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής 1990, σελ. 141-143.
36. Αντωνιάδου Σ, Σφακιωτάκη Θ, Μυλωνά Θ, Μπαλαμούτσος Ν: Ηλικία και ανάγκες σε επισκληρίδια μορφίνη για μετεγχειρητική αναλγησία. ΠΡΑΚΤΙΚΑ 1ου Συνεδρίου Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής 1990, σελ. 147-149.
37. Rawal N, Sjostrand UH, Dahlstrom B, Nydahl PA, Ostelius J: Epidural morphine for postoperative pain relief: a comparative study with intramuscular narcotic and intercostal nerve block. *Anesth Analg* 1982, 61: 93-98.
38. Hecker BR, Bjurstrom R, Schoene RB: Effect of intercostal nerve blockade on respiratory mechanics and CO₂ chemosensitivity at rest and exercise. *Anesthesiology* 1989, 70: 13-18.
39. Μπαλαμούτσος Ν, Χατζηγεωργίου Ν, Κανακούδης Φ, και συν: Διήθηση μεσοπλευρίων νεύρων με παγωμένο ορό για μετεγχειρητική αναλγησία σε θωρακοτομές. ΠΡΑΚΤΙΚΑ 2ου Πανελληνίου Ογκολογικού Συνεδρίου 1983, σελ. 523-527.
40. Χατζηκρανιώτης Α, Κωνσταντινίδου Α, Κανακούδης Φ, και συν: Χορήγηση βουπιθακαΐνης από μεσοπλεύριο καθετήρα για μετεγχειρητική αναλγησία σε θωρακοτομές. ΠΡΑΚΤΙΚΑ 1ου Συνεδρίου Αναισθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής 1990, σελ. 150-152.

Διατροφή Μετεγχειρητικά

ΣΥΜΕΛΛΑ ΑΝΤΩΝΙΑΔΟΥ

Η κακή διατροφή και η απώλεια βάρους συνυπάρχουν σε περισσότερο από 60% των ασθενών με νεοπλασματική νόσο.¹ Αυτή η εξάντληση των αποθεμάτων του καρκινοπαθούς έχει άμεση σχέση με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Έχουν παρατηρηθεί μικρότεροι περίοδοι επιβίωσης σε καρκινοπαθείς με απώλεια βάρους, συγκριτικά με ασθενείς με παρόμοιους όγκους αλλά χωρίς απώλεια βάρους.¹ Στην πραγματικότητα ο θάνατος πολλών καρκινοπαθών δεν οφείλεται άμεσα στο νεόπλασμα, αλλά στη σοβαρή εξάντληση των αποθεμάτων των ασθενών αυτών. Αν και η ανορεξία συμβάλλει σημαντικά στην ανάπτυξη νεοπλασματικής καχεξίας, η χορήγηση θρεπτικών ουσιών δεν φαίνεται να βελτιώνει ούτε την αντοχή των ασθενών στη χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία,² ούτε την επιβίωσή τους.³

Ήδη από τις αρχές του 1900 υπήρχε ο προβληματισμός του διαφορετικού μεταβολισμού στον καρκινοπαθή. Μελέτες σε καρκινοπαθείς και πειραματικά μοντέλα ζώων επιβεβαίωσαν ότι ο διάμεσος μεταβολισμός μεταβάλλεται σημαντικά. Η νεοπλασματική καχεξία, η οποία δεν διορθώνεται με θρεπτική υποστήριξη, είναι άμεσο αποτέλεσμα αυτών των διαταραχών του διάμεσου μεταβολισμού.⁴

Η μεταβολική κατάσταση ενός καρκινοπαθούς είναι αποτέλεσμα του μεταβολισμού του ασθενούς από τη μια μεριά και του μεταβολισμού του όγκου από την άλλη. Στον πίνακα 1 φαίνονται συνοπτικά οι μεταβολικές διαταραχές των καρκινοπαθών σε σχέση με τα διάφορα υποστρώματα.

Παρά την επίμονη έρευνα, δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με την **κατανάλωση ενέργειας** των καρκινοπαθών. Πολλές μελέτες υποστηρίζουν την αυξημένη κατανάλωση ενέργειας σε ηρεμία (resting energy expenditure, REE)^{5, 6, 7} ενώ άλλες δεν βρίσκουν μεταβολή.^{8, 9} ή υποστηρίζουν ότι είναι ελαττωμένη.⁸ Η ανομοιογένεια των νεοπλασμάτων¹⁰ και η αδυναμία της μελέτης ασθενών με συγκρίσιμη θρεπτική κατάσταση αποτελεί το κυριότερο πρόβλημα σ' αυτές τις μελέτες. Επιπρόσθετα, η μεταβολική κατάσταση του όγκου μπορεί να διαφέρει από την του οργάνου-ξενιστή, στο ότι ο όγκος βρίσκεται σε αναβολικό στάδιο, ενώ το όργανο-ξενιστής σε αναβολικό ή καταβολικό στάδιο. Αυτή η αδυναμία να διαχωρίσουμε τον ξενιστή από τον όγκο είναι σοβαρό μειονέκτημα στον υπολογισμό του συνολικού μεταβολισμού.

Σ' ότι αφορά το **μεταβολισμό των πρωτεϊνών**, το ισοζύγιο αζώτου διατηρείται συνήθως καλά, παρά τη μεγάλη απώλεια βάρους.¹¹ Αυτό έρχεται σε αντίθεση με την ασι-

τία και άλλες παθολογικές καταστάσεις, στις οποίες παρατηρείται αρνητικό ισοζύγιο αζώτου, όταν η πρόσληψη τροφής είναι ανεπαρκής για την κάλυψη των θερμιδικών αναγκών. Στον καρκινοπαθή η συχνά παρατηρούμενη μυϊκή αδυναμία οφείλεται στην απώλεια αζώτου από τους σκελετικούς μύες, με αντίστοιχη πρόσληψη του απωλεσθέντος αζώτου από τον αυξανόμενο όγκο. Έχει δειχθεί ότι όγκος που περιέχει λιγότερο από το 6% του συνολικού αζώτου του σώματος, είναι υπεύθυνος για το 25% της συνολικής σύνθεσης πρωτεϊνών του σώματος.¹² Το απελευθερούμενο από τους σκελετικούς μύες άζωτο όμως χρησιμοποιείται και από άλλα όργανα του καρκινοπαθούς που ίσως συμβάλλουν στη διατήρηση θετικού ισοζυγίου αζώτου. Η υπερτροφία του ήπατος και του σπληνός, που συνυπάρχει με την κακοήθεια, έχει σαν αποτέλεσμα κάποια αυξημένη πρωτεϊνική σύνθεση.¹³ Άλλη πιθανή αύξηση της χρήσης αζώτου είναι η αυξημένη σύνθεση πρωτεϊνών του πλάσματος που παρατηρείται στους καρκινοπαθείς.¹⁴ Γενικά η ποσότητα του αζώτου που καταναλίσκεται στους καρκινοπαθείς εξαρτάται από το είδος του όγκου, τον όγκο του πλάσματος του ξενιστή και το βαθμό του stress του ασθενούς.^{14, 15}

Συνοπτικά, ο πρωτεϊνικός μεταβολισμός του καρκινοπαθούς σαν σύνολο είναι περίπλοκος, επειδή οι μεταβολικές απαιτήσεις του όγκου και των οργανικών συστημάτων του ξενιστή μπορεί να διαφέρουν σημαντικά. Ενώ δεν υπάρχει συνολική απώλεια αζώτου από το σύμπλεγμα ξενιστού-όγκου, εντούτοις ο ξενιστής πάσχει από μεγάλη απώλεια πρωτεϊνών. Συνεπώς η ύπαρξη και η έκταση της μυϊκής αδυναμίας είναι ο καλύτερος δείκτης της εξάντλησης των αποθεμάτων των πρωτεϊνών του ξενιστή από το συνολικό ισοζύγιο αζώτου.

Οι σπουδαιότερες διαταραχές του **μεταβολισμού των υδατανθράκων** στους καρκινοπαθείς είναι η ελαττωμένη αντοχή στη γλυκόζη και μια συνολική αύξηση του μεταβολισμού αυτής, περιλαμβανομένης της παραγωγής^{16, 17} και της ανακύκλωσης.¹⁸ Η ελαττωμένη αντοχή εκδηλώνεται με παρατεταμένη αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα μετά από την χορήγησή της.^{16, 17, 19} Σ' αυτό συμβάλλει η διαταραχή στην παραγωγή ινσουλίνης,¹⁶ καθώς και η αυξημένη ενδογενής παραγωγή γλυκόζης.^{16, 17} Στους καρκινοπαθείς η αύξηση αυτή της παραγωγής γλυκόζης δεν αναστέλλεται με τη χορήγηση γλυκόζης, σε αντίθεση με τα υγιή άτομα.¹⁸

Η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης οφείλεται σε νεογλυκογένεση ειδικά στο ήπαρ και τους νεφρούς κυρίως από γλυκερόλη, γαλακτικά και αλανίνη.^{13, 20} Η γλυκερό-

ΠΙΝΑΚΑΣ Ι
Μεταβολικές διαταραχές καρκινοπαθών

ΥΠΟΣΤΡΩΜΑ	ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ
Ενέργεια	Πιθανή αύξηση κατανάλωσης σχετικά με πρόσληψη
Πρωτείνες	Αναβολικό στάδιο: όγκος, ήπαρ, σπλήνα Καταβολικό στάδιο: σκελετικοί μύες
Υδατάνθρακες	Αντοχή στη γλυκκόζη Αυξημένη παραγωγή γλυκόζης Αυξημένη ανακύκλωση γλυκόζης
Λίπη	Υπερλιπιδαιμία Ελαττωμένη κάθαρση λίπους Αυξημένη λιπόλυση Ελαττωμένη λιπογένεση.

λη αποθηκεύεται στο λιπώδη ιστό και απελευθερώνεται κατά την αστία με τη λιπόλυση. Η αλανίνη παράγεται και απελευθερώνεται από τους σκελετικούς μύες. Τέλος τα γαλακτικά παράγονται από τους μύες και τα ερυθροκύτταρα, αλλά και από το νεοπλασματικό ιστό με αναερόβια γλυκόλυση.²¹ Επιπλέον η απελευθέρωση γαλακτικών από τους μύες και άλλους ιστούς είναι αυξημένη στους καρκινοπαθείς,²² γι' αυτό και είναι δυνατόν να παρατηρηθεί γαλακτική οξέωση, ιδιαίτερα μετά από φορτίο γλυκόζης.²³

Συνοπτικά, στους καρκινοπαθείς τα υποστρώματα για νεογλυκογένεση παράγονται σε πολύ μεγαλύτερες ποσότητες, με τις μεταβολές στη λιπόλυση και το μεταβολισμό των υδατανθράκων και πρωτεϊνών, καθώς και με την αναερόβια γλυκόλυση στο αυξανόμενο νεόπλασμα. Το αίτιο αυτών των διαταραχών δεν είναι ακόμη απόλυτα εξακριβωμένο.

Διαταραχή παρατηρείται και στο **μεταβολισμό των λιπών** των καρκινοπαθών με τη μορφή της αυξημένης λιπόλυσης, ώστε να έχουμε στο πλάσμα υψηλά επίπεδα γλυκερόλης, χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων και ελεύθερων λιπαρών οξέων.^{19, 22, 24} Η χρησιμοποίηση γλυκόζης για λιπογένεση ελαττώνεται και η αποκατάσταση των αποθεμάτων του λίπους με θρεπτική υποστήριξη δεν φαίνεται να βελτιώνει την επιβίωση των καρκινοπαθών.⁴

Φαίνεται λοιπόν, ότι ο μεταβολισμός του καρκινοπαθούς μεταβάλλεται σημαντικά, κι αυτό συμβάλλει στην προοδευτική του κατάρρευση. Εξαιτίας των μεταβολών οι καρκινοπαθείς δεν μπορούν να χρησιμοποιήσουν τη θρεπτική υποστήριξη που τους παρέχεται, ώστε να βελτιώσουν την αντοχή τους στη θεραπεία και να αυξήσουν την επιβίωσή τους. Εξάλλου έχει βρεθεί σε πειραματικά μοντέλα ζώων, ότι η υπερβολική χορήγηση πρωτεϊνών και θερμίδων αυξάνει τον όγκο και επιταχύνει την εξέλιξη.²⁵ Ιδιαίτερα βλαπτική είναι η υπερβολική χορήγηση πρωτεϊνών χωρίς παράλληλη αύξηση των θερμίδων. Από μελέτες σε ανθρώπους δημιουργήθηκαν ενδείξεις για την πιθανή συμβολή της ολικής παρεντερικής διατροφής στην ανάπτυξη του όγκου.^{2, 26}

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει μελέτες με στόχο

τον προσδιορισμό μεταβολιτών, που χρειάζονται οι όγκοι. Έτσι βρέθηκε ότι η γλουταμίνη είναι η προτιμώμενη πηγή αζώτου από διάφορους όγκους.²⁴ Επίσης η acivicin, ένας μη ειδικός ανταγωνιστής όγκων, όταν χορηγηθεί με ινσουλίνη ή διεγέρτες των β-υποδοχέων, εμποδίζει την ανάπτυξη του όγκου και βοηθάει στην αποκατάσταση της μυϊκής μάζας στους επίμυες.²⁷ Η αργινίνη δρα σαν διεγερτικό του αμυντικού συστήματος και προστιθέμενο σε εντερική διατροφή ενισχύει την άμυνα του καρκινοπαθούς σε μεγάλες επεμβάσεις.²⁸ Τα αποτελέσματα αυτών των πειραματικών εργασιών δίνουν ελπίδες για υποστήριξη των καρκινοπαθών μελλοντικά.

Η εκτίμηση της θρέψης πρέπει να αποτελεί μέρος της γενικής ιατρικής αντιμετώπισης του καρκινοπαθούς. Στον πίνακα 2 αναφέρονται οι ενδείξεις για τη κατάσταση της θρέψης, που χρησιμοποιούνται κλινικά και αποτελούν κριτήρια για έρευνα. Συνδυασμοί αυτών των παραμέτρων χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της θρέψης και την πρόληψη των επιπλοκών που προέρχονται από την κακή θρέψη.²⁹ Γενικά το ιστορικό και η φυσική εξέταση παραμένουν οι καλύτεροι δείκτες της θρεπτικής κατάστασης των ασθενών και της ανάγκης για διατροφή.³⁰ Πάντως ιστορικό απώλειας μεγαλύτερη από 5% του βάρους σώματος, μεγάλη ελάττωση της πρόσληψης τροφής, ή προβλεπόμενη μεγάλη διάρκειας δυσλειτουργία του γαστρεντερικού (μεγάλη κοιλιακή επέμβαση, χημειοθεραπεία με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες) είναι ενδείξεις για τεχνητή διατροφή του ασθενούς. Εργαστηριακά ευρήματα που επίσης είναι ενδείξεις για τεχνητή διατροφή περιλαμβάνουν χαμηλά επίπεδα λευκοματίνης, τρανσφερίνης, Ca, Mg, P, Zn και βιταμινών.

Υπάρχουν 3 κύριες οδοί θρεπτικής υποστήριξης: η διατροφή από το στόμα, η εντερική και η παρεντερική.

Η από το στόμα διατροφή ενδείκνυται σε οποιοδήποτε ασθενή, που είναι δυνατό να προσλάβει ικανοποιητική ποσότητα τροφής, αλλά η γενική του κατάσταση απαιτεί ειδικό διαιτολόγιο. Τέτοιοι ασθενείς μπορούν να θεωρηθούν αυτοί που έκαναν επέμβαση στο γαστρεντερικό (συμπεριλαμβανομένου του στοματοφάρυγγα), καθώς και ασθενείς με ήπια ή σοβαρή χρόνια εντερίτιδα από α-

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

Κριτήρια για την εκτίμηση της κατάστασης θρέψης των ασθενών

Ιστορικό και φυσική εξέταση

Απώλεια βάρους
 Ιστορικό δυσαπορρόφησης
 Αδυναμία
 Μυϊκή αδυναμία
 Στοιχεία ανεπάρκειας ειδικών θρεπτικών συστατικών.

Ανθρωπομετρικές μετρήσεις

Πάχος δερματικής πτυχής (μέτρηση λίπους σώματος)
 Περίμετρος μιών βραχίονα (μέτρηση σκελετικής μυϊκής μάζας)
 Ιδανικό βάρος %

Εργαστηριακές μετρήσεις

Δείκτης κρεατινίνης/ύψους (μέτρηση σκελετικής μυϊκής μάζας)
 Πρωτεΐνες πλάσματος (λευκωματίνη, προαλβουμίνη, τρανσφερίνη)
 Επίπεδα ιχνοστοιχείων, βιταμινών και ηλεκτρολυτών στο αίμα

Ανοσολογικές μετρήσεις

Αντίδραση σε δερματικές δοκιμασίες
 Απόλυτος αριθμός λεμφοκυττάρων
 Ανοσφαιρίνες πλάσματος

Μελέτη ισοζυγίου

Ισοζύγιο αζώτου
 Ισοζύγιο ιχνοστοιχείων και ηλεκτρολυτών
 Κατανάλωση ενέργειας

κτινοβολίες ή ανεπάρκεια παγκρέατος.

Η εντερική διατροφή ενδείκνυται σε ασθενείς που δεν είναι σε θέση να προσλάβουν ικανοποιητική ποσότητα τροφής, αλλά η λειτουργία του γαστρεντερικού συστήματος είναι επαρκής για επεξεργασία τροφών. Τέτοινοι ασθενείς είναι αυτοί με ριζικές επεμβάσεις του στοματοφάρυγγα, με μερική απόφραξη του γαστρεντερικού σωλήνα, με σύνδρομο βραχέος εντέρου, ασθενείς σε κώμα ή με ανορεξία. Κύριος στόχος και πλεονέκτημα της εντερικής έναντι της παρεντερικής διατροφής είναι ο συνεχής «ερεθισμός» του βλεννογόνου του εντέρου ώστε να μην ατροφεί.³¹ Τα διαλύματα εντερικής διατροφής διακρίνονται σε ομογενοποιημένα, πολυμερή, μονομερή ή στοιχεία και σε διαλύματα ειδικής διαίτας, ανάλογα με τη μορφή των θρεπτικών συστατικών που περιέχουν. Οι ασθενείς με ανέπαφο γαστρεντερικό σωλήνα (καρκίνος κεφαλής-τραχήλου, οισοφάγου, κώμα) ανέχονται πολύ καλά τις ομογενοποιημένες δίαιτες. Αντίθετα ασθενείς με διαταραχές στην πέψη (παγκρεατική ανεπάρκεια, χρόνια εντερίτιδα από ακτινοβολία, γαστρεκτομή, βραχύ έντερο) λαμβάνουν μονομερείς δίαιτες.³² Η χορήγηση εντερικής διατροφής γίνεται με τη διακεκομένη ή τη συνεχή μέθο-

δο. Η διακεκομένη μιμείται το φυσιολογικό τρόπο διατροφής με περιοδική έκκριση των γαστρεντερικών ορμονών.

Η παρεντερική διατροφή ενδείκνυται σε ασθενείς των οποίων ο γαστρεντερικός σωλήνας δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για διατροφή. Σ' αυτή την κατηγορία περιλαμβάνονται οι ασθενείς με παρατεταμένο ειλεό (μετεγχειρητικό ή φαρμακευτικό), εντερική απόφραξη, διάχυτη φλεγμονή του εντερικού βλεννογόνου από χημειοθεραπευτικά ή ακτινοβολία, παρατεταμένη διάρροια, σοβαρή δυσαπορρόφηση, εντερικά συρίγγια, ναυτία, εμέτους. Συνήθως χρησιμοποιούνται διάλυτοι ή τρίαυλοι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες, που διευκολύνουν τη χορήγηση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων και υγρών παράλληλα με τα διαλύματα παρεντερικής διατροφής. Τα διαλύματα αυτά περιέχουν όλα τα στοιχεία διατροφής που είναι απαραίτητα στον άνθρωπο, δηλαδή αμινοξέα, λίπος, γλυκόζη, ηλεκτρολύτες, ιχνοστοιχεία, βιταμίνες και υγρά. Δεν υπάρχουν διαλύματα ειδικά για καρκινοπαθείς. Σε ειδικές καταστάσεις, όπως νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ειδικά διαλύματα με άλλοτε αδιάφορα και άλλοτε ικανοποιητικά αποτελέσματα.^{33, 34}

Σαν πηγές θερμίδων στην ολική παρεντερική διατροφή χρησιμοποιούνται διαλύματα δεξτρόζης και λίπους. Η χορήγηση 50% των θερμίδων σε λίπος διευκολύνει την κατάσταση σε ασθενείς με αυξημένη αντοχή στη γλυκόζη, όπως είναι συνήθως οι καρκινοπαθείς. Πρέπει όμως να έχουμε υπόψη μας ότι τα ενδοφλέβια διαλύματα λιπιδίων είναι ανοσοκατασταλτικά *in vitro* και πιθανόν να διαταράσσουν τη λειτουργικότητα των κοκκιοκυττάρων και των λεμφοκυττάρων *in vivo*.^{35, 36}

Μερικοί όγκοι, όπως το μικροκυτταρικό καρκίνωμα των πνευμόνων, προκαλούν μία κατάσταση αυξημένης κατανάλωσης ενέργειας σε ηρεμία (REE), οπότε απαιτούνται περισσότερες θερμίδες.³⁷ Οι απαραίτητοι ηλεκτρολύτες περιέχονται στα διαλύματα ολικής παρεντερικής διατροφής. Όταν όμως υπάρχουν αυξημένες απώλειες από διάρροια, έμετο, εντερικά συρίγγια, τότε πρέπει να φροντίζουμε για την αντικατάστασή τους. Ορισμένα χημειοθεραπευτικά (σισπλατίνη, αμφοτερικίνη Β) προκαλούν μεγάλη απώλεια μαγνησίου και καλίου. Ασθενείς με διάρροια και έμετο χάνουν μεγάλες ποσότητες ψευδαργύρου και καλίου, ενώ ασθενείς με προβλήματα δυσαπορρόφησης λίπους έχουν απώλειες μαγνησίου και ασβεστίου. Οι διάφοροι ηλεκτρολύτες και τα ιχνοστοιχεία πρέπει να προστίθενται στα διαλύματα ολικής παρεντερικής διατροφής στις ποσότητες που είναι απαραίτητες, διότι παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατροφή και το μεταβολισμό του ανθρώπου.^{38, 39} Επίσης απαραίτητη είναι και η προσθήκη βιταμινών, σύμφωνα με τις ημερήσιες ανάγκες.

Η παρεντερική θρεπτική υποστήριξη πρέπει να παρακολουθείται συστηματικά και με προσοχή, ιδιαίτερα στους καρκινοπαθείς στους οποίους η παρεντερική διατροφή γίνεται συνήθως με συνυπάρχουσες διαταραχές από τους νεφρούς, το ήπαρ και την καρδιά. Η αποτελεσματικότητα της θρεπτικής υποστήριξης φαίνεται από την αποκατάσταση των μεταβολικών ελλειμμάτων, όπως του αρνητικού ισοζυγίου αζώτου. Η αποκατάσταση της λευκωματίνης του ορού, ακόμη και μετά την παρατεταμένη ολική παρεντερική διατροφή, είναι αδύνατη, αν δε

θεραπευθεί η υποκείμενη κακοήθεια.⁴⁰ Παρόλα αυτά είναι βέβαιο, ότι η διατροφή αποτελεί υποστηρικτική θεραπεία στην αντιμετώπιση των καρκινοπαθών. Για τη

διατήρησή τους στη ζωή είναι απαραίτητη η αποτελεσματική αντινεοπλασματική θεραπεία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al: Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med* 1980; 69: 491-497.
2. Shamberger RC, Brennan MF, Goodgame JT, et al: A prospective, randomized study of adjuvant parenteral nutrition in the treatment of sarcomas: Results of metabolic and survival studies. *Surgery* 1984; 96:1-13.
3. Brennan MF: Total parenteral nutrition in the cancer patient. *N Engl J Med* 1981; 305: 375-382.
4. Robin AP, Nyhus CM: Problems in General Surgery: Nutrition and the surgical patient. Katherine J. Arnold R: Intermediary metabolism in the cancer bearing host: Implications for clinical practice. Vol 8, No 1, March 1991, Lippincott, pp 97-100.
5. Arbict JM, Lees DE, Corsey R, Brennan MF: Resting energy expenditure in controls and cancer patients with localized and diffuse disease. *Ann Surg* 1984; 199: 292-298.
6. Warnold I, Lundholm K, Schersten T: Energy balance and body composition in cancer patients. *Cancer Res* 1978; 38: 1801-1807.
7. Young VR: Energy metabolism and requirements in the cancer patient. *Cancer Res* 1977; 37: 2336-2347.
8. Dempsey DT, Feuer ID, Knox LS, et al: Energy expenditure in malnourished gastrointestinal cancer patients. *Cancer* 1984; 53:1265-1273.
9. Hancell DT, Davies JW, Burns HJG: The relationship between resting energy expenditure and weight loss in benign and malignant disease. *Ann Surg* 1986; 203: 240-245.
10. Hollander PM, Ebert EC, Roberts AI, Deceraux DF: Effects of tumor type and burden on carcass lipid depletion in mice. *Surgery* 1986; 100: 292-297.
11. Carmichael MJ, Clague MB, Keir MJ, Johnston IDA: Whole body protein turnover, synthesis and breakdown in patients with colorectal carcinoma. *Br. J Surg* 1980; 67: 736-739.
12. Stein TP, Oram-Smith JC, Leskiw MJ, et al: Tumor-caused changes in host protein synthesis under different dietary situations. *Cancer Res* 1976; 36: 3936-3940.
13. Lundholm K, Edstrom S, Karlberg I, et al: Relationship of food intake, body composition and tumor growth to host metabolism in non growing mice with sarcoma. *Cancer Res* 1980; 40: 2516-2522.
14. Karlberg HI, Kern KA, Fischer JE: Albumin turnover in sarcoma-bearing rats in relation to cancer cachexia. *Am J Surg* 1983; 145: 95-101.
15. Tayek JA, Blackburn GL, Bistrian BR: A; erations in whole body, muscle, liver and tumors tissue protein synthesis and degradation in Novikoff hepatoma and Yoshida sarcoma tumor growth studied in vitro. *Cancer Res* 1988; 48: 1554-1558.
16. Holroyde CP, Skutches CL, Boden G, Reicherel GA: Glucose metabolism in cachectic patients with colorectal cancer. *Cancer Res* 1984; 44: 5910-5913.
17. Heber D, Byerly LO, Ohlebowksi RT: Metabolic abnormalities in the cancer patient. *Cancer* 1985; 55: 225-229.
18. Eden E, Edstrom S, Bennegarel K et al: Glucose flux in relation to energy expenditure in malnourished patients with and without cancer during periods of fasting and feeding. *Cancer Res* 1984; 44: 1718-1724.
19. Norton JA, Maher M, Wesley R, et al: Glucose intolerance in sarcoma patients. *Cancer* 1984; 54: 3022-3027.
20. Roh MS, Ekman L, Jeevanandam M, Brennan MF: Gluconeogenesis in tumor-influenced hepatocytes. *Surgery* 1984; 96: 247-250.
21. Gullino PM, Grantham FH, Courtney AH: Glucose consumption by transplanted tumors in vivo. *Cancer Res* 1967; 27: 1031-1040.
22. Bennegard K, Eden E, Ekmen L, et al: Metabolic balance across the leg in weight-losing cancer patients compared to depleted patients without cancer. *Cancer Res* 1982; 42: 4293-4299.
23. Goodgame JT, Pizzo P, Brennan MF: Iatrogenic lactic acidosis: Association with hypertonic glucose administration in a patient with cancer. *Cancer* 1978; 42: 800-803.
24. Eden N, Edstrom S, Bennegard K, et al: Glycerol dynamics in weight-losing cancer patients. *Surgery* 1985; 97: 176-184.
25. Popp MB, wagner SC, Brito OJ: Host and tumor responses to increasing levels of intravenous nutritional support. *Surgery* 1983; 94: 300-306.
26. Nixon DW, Moffit C, Lawson DH, et al: Total parenteral nutrition as an adjunct to chemotherapy of metastatic colorectal cancer. *Cancer Treat Rep* 1981; 65: 121-128.
27. Chance WT, Cao L, Fischer JE: Insulin and acivicin improve host nutrition on cell cycle kinetics of head and neck cancer. *Ann Surg* 1988; 208: 524-531.
28. Daly JM, Reynolds J, Thorn A, et al: Immune and metabolic effects of arginine in the surgical patient. *Ann Surg* 1988; 208: 512-523.
29. Mullen JP, Buzby GP, Mathew DC, et al: Reduction of operative morbidity and mortality by combined preoperative and postoperative nutritional support. *Ann Surg* 1980; 192: 604-613.
30. Baker JP, Detsky AS, Wesson DE: Nutritional assessment. A comparison of clinical judgment and objective measurements. *N Engl J Med* 1982; 306: 969-975.
31. Alverdy J, Chi HS, Sheldon G: The effect of parenteral nutrition on gastrointestinal immunity. The importance of enteral stimulation. *Ann Surg* 1985; 202: 681-684.
32. Keohane PP, Altrill H, Love M, et al: Relation be-

- tween osmolarity of diet and gastrointestinal side effects in enteral nutrition. *Br Med J* 1984; 288: 678-682.
33. Abel RM, Beek CH, Abbott WM: Acute renal failure treatment with intravenous aminoacids and glucose. *N. Engl J Med* 1973; 288: 695-699.
 34. Fischer JE, Rosen HM, Ebeid AM, et al: The effect of normalization of plasma aminoacids on hepatic encephalopathy in man. *Surgery* 1976; 80: 77-91.
 35. Salo M: Inhibition of immunoglobulin synthesis in vitro by intravenous lipid emulsion (Intralipid). *JPEN* 1990; 14: 459-462.
 36. Ota DM, Jessup JM, Babcock GF, et al: Immune function during intravenous administration of a soybean oil emulsion. *JPEN* 1985; 9: 23-27.
 37. Russel D, Shike M, Marliss ED, et al: Effects of total parenteral nutrition and chemotherapy on the metabolic derangements in small cell lung cancer. *Cancer Res* 1984; 44: 1706-1711.
 38. Καλφαρέντζος Φ. Τεχνητή διατροφή: Διαταραχή θρέψης σε νοσοκομειακούς ασθενείς. Εκδόσεις Λίτσας, 1η έκδοση, 1986, σελ. 83.
 39. Weisman C: Nutritional support. In: Baker JP, Lemoine M: Nutritional support in the critically ill patient; If, when, how and what. *Critical Care Clinics* 1987; 8 (1): 97-113.
 40. Nixon DW, Heynsfield SB, Cohen, et al: Protein calorie undernutrition in hospitalized cancer patients. *Am J Med* 1980; 68: 683-689.
-

Λοιμώξεις Καρκινοπαθών στη ΜΕΘ

ΣΥΜΕΛΑ ΑΝΤΩΝΙΑΔΟΥ

Α. Γενικά

Υπάρχει μεγάλη συσχέτιση μεταξύ κακοήθειας, άμυνας του οργανισμού και φλεγμονώδους αιτιολογίας νοσηρότητας και θνησιμότητας.^{1, 2, 3} Με τις πρόσφατες προόδους στην αντιμετώπιση του καρκίνου, που οδηγεί σε βελτίωση των περιόδων ελευθέρων νόσου, οι φλεγμονώδεις επιπλοκές έχουν γίνει ανασταλτικοί φραγμοί στην επιβίωση. Σε αρρώστους, που ο απόλυτος αριθμός των πολυμορφοκυττάρων τους είναι $< 1000/\text{mm}^3$, θεωρείται σήμερα ότι η φλεγμονή είναι η πιο κοινή αιτία θανάτου.

Στους καρκινοπαθείς η άμυνα του ξενιστή διαταράσσεται με διάφορους γνωστούς ή όχι μηχανισμούς, οι κυριότεροι των οποίων αφορούν α) τα πολυμορφοκύτταρα β) τα μονοκύτταρα και μακροφάγα γ) τα Β-λεμφοκύτταρα και τα παραγόμενα αντισώματα δ) τα Τ-λεμφοκύτταρα και ε) το σύστημα συμπληρώματος.

Το δέρμα και οι βλεννογόνοι αποτελούν τις πρωταρχικές θέσεις άμυνας του οργανισμού ενάντια στην εισβολή ενδογενών και εξωγενών μικροοργανισμών. Η ακεραιότητα αυτού του φυσικού φραγμού μπορεί να διασπασθεί από τον όγκο ή τη θεραπεία του. Στα επιθηλιακά και τα των βλεννογόνων κύτταρα υπάρχουν ειδικοί και μη ειδικοί υποδοχείς στους οποίους συνδέονται οι διάφοροι μικροοργανισμοί.⁴ Αυτοί οι υποδοχείς τροποποιούνται από τη νόσο ή/ και τη θεραπεία με αποτέλεσμα να επιτρέπουν τον αποικισμό του ανοσοκατασταμένου καρκινοπαθούς με νέα παθογόνα μικρόβια.⁵ Τέτοιες μεταβολές στους βλεννογόνους και το δέρμα δημιουργούν εστίες μικροβιακού αποικισμού, τοπικής φλεγμονής και συστηματικής εισβολής.

Για τα πολυμορφοκύτταρα, εκτός από τις ποσοτικές, έχουν περιγραφεί και ποιοτικές μεταβολές, ιδιαίτερα σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες. Υπάρχει δηλαδή μειωμένη ικανότητα για χημειοταξία και φαγοκυττάρωση, ελάττωση της μικροβιοκτόνου δράσης με σύγχρονη απουσία της «αναπνευστικής βούρτσας» που βοηθάει στη φαγοκυττάρωση και απομάκρυνση των μικροοργανισμών.⁶ Η χημειοθεραπεία προκαλεί ελάττωση της λειτουργίας των πολυμορφοκυττάρων. Τα κορτικοειδή, που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των κακοήθων νόσων, ελαττώνουν τη φαγοκυττάρωση και τη μετανάστευση των ουδετεροφίλων. Έχει δειχθεί ότι ο συνδυασμός πρεδνιζόνης με θινκριστίνη και ασπαραγινάση ή με 6-μερκαπτοουρίνη και μεθοτρεξάτη προκαλεί σημαντική ελάττωση στη φαγοκυτταρική και μικροβιοκτόνο ικανότητα των κυττάρων αυτών.⁷ Επίσης στους 3 μήνες μετά από ακτινοβολία κρανίου και σπονδυλικής στήλης λευχαιμικών ασθενών έχει βρεθεί σημαντική ελάττωση της μικροβιοκτόνου ικανότητας, γεγονός που συμβάλλει στις

φλεγμονώδεις επιπλοκές αυτής της περιόδου.⁸ Τα οπιοειδή, όπως η μορφίνη, μπορεί να προκαλέσουν μια δόσοεξαρτώμενη καταστολή των πολυμορφοκυττάρων και να αναζωπυρώσουν φλεγμονές σε πειραματικά μοντέλα.⁹

Ο σπλήνας παίζει σοβαρό ρόλο στον όλο μηχανισμό της άμυνας του οργανισμού. Ασθενείς που έχουν υποστεί σπληνεκτομή, έχουν ελαττωμένη παραγωγή αντισωμάτων, ανεπαρκή ποσά τουφτσίνης (πεπτίδιο που προάγει τη φαγοκυττάρωση), και ελαττωμένη IgM ανοσοσφαιρίνη και προπερδίνη.¹⁰ Συνεπώς αυτοί οι ασθενείς κινδυνεύουν σοβαρά από σηψαιμία από βακτηρίδια, από κόκκους και ιδιαίτερα από *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* και *Haemophilus influenzae*, καθώς επίσης και από *Babesia microti*.^{11, 12, 13} Η σηψαιμία σε τέτοιους ασθενείς είναι χαρακτηριστικά βαρεία με μεγάλο αριθμό μικροοργανισμών στο αίμα. Γενικά η σπληνεκτομή θεωρείται σαν ένας σημαντικός ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για τους καρκινοπαθείς, παρόλο που δεν φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο για τις περισσότερες μη μικροβιακές φλεγμονές.¹⁴

Η κυτταροτοξική χημειοθεραπεία επηρεάζει τη λειτουργία των Β- και Τ- λεμφοκυττάρων και ελαττώνει την οφωνινοποίηση, με αποτέλεσμα την ανεπαρκή συγκόλληση και λύση των βακτηριδίων καθώς και μειωμένη ικανότητα αδρανοποίησης των τοξινών τους.¹⁵ Η σπουδαιότητα της διαταραχής της χημικής ανοσίας έχει γίνει προφανής από διάφορες κλινικές μελέτες,^{16, 17, 18, 19} όπου αποδεικνύεται η μεγάλη συχνότητα εμφάνισης πυώδων φλεγμονών λόγω χαμηλής παραγωγής αντισωμάτων, ακόμα κι όταν οι ασθενείς δεν είναι ουδετεροπενικοί.

Η κακή διατροφή και η καχεξία, που είναι συχνό εύρημα στους καρκινοπαθείς, καθώς και η τυχόν συνυπάρχουσα θεραπευτική αντιμετώπιση έχουν σαν επακόλουθο: α) την απώλεια της ακεραιότητας του δέρματος και των βλεννογόνων β) τη διαταραχή της φαγοκυτταρικής λειτουργίας γ) την καταστολή κινητοποίησης των μακροφάγων δ) την καταστολή του μυελού των οστών από φάρμακα, όσο και την ελάττωση της κυτταρικής βλάβης των βλεννογόνων.²⁰

Β. - ΣΥΝΗΘΕΙΣ ΠΑΘΟΓΟΝΟΙ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟΠΑΘΗ ΑΣΘΕΝΗ

Το φάσμα των μικροοργανισμών που προκαλούν συχνότερα λοιμώξεις στους καρκινοπαθείς έχει αλλάξει κατά την διάρκεια των τριών τελευταίων δεκαετιών. Στη δεκαετία του 1950 και στις αρχές της δεκαετίας του 1960, ο

πιο συχνά απομονωόμενος μικροοργανισμός σε τέτοιους ασθενείς ήταν ο *Staphylococcus aureus*. Αφού χρησιμοποιήθηκαν οι αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες και οι ανθεκτικές στις β-λακταμάσες, το αποτέλεσμα ήταν να καταπολεμείται αποτελεσματικά ο *Staphylococcus aureus*, αλλά τη θέση των κύρια παθογόνων μικροοργανισμών πήραν Gram (-) βακτηρίδια, όπως *E. coli*, *Klebsiella* spp και *Pseudomonas aeruginosa*.^{1, 2, 3}

Αναλυτικότερα οι μικροβιακές φλεγμονές, που είναι πιο συχνές σε ασθενείς με διαταραχές του αμυντικού συστήματος, οφείλονται στα εξής μικρόβια:

1. *Pseudomonas aeruginosa*. Απομονώνεται σχεδόν πάντα από ασθενείς με απόλυτο αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων < 500/mm.³ Γενικά όμως κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας οι φλεγμονές από αυτόν τον μικροοργανισμό ελαττώθηκαν ανεξήγητα σε πολλά νοσοκομεία, γεγονός που επηρεάζει και την επιλογή και την πιθανή επιτυχία της αρχικής εμπειρικής αντιβιοτικής.²¹ Αντίθετα έχει παρατηρηθεί σε καρκινοπαθείς αύξηση των φλεγμονών από άλλα είδη *Pseudomonas*, όπως *P. maltophilia*, *P. ceracia*, *P. stutzeri*. Οι λοιμώξεις αυτές εμφανίζονται είτε σαν νοσοκομειακές λοιμώξεις, είτε σαν αποτέλεσμα ανθεκτικότητας κατά των αντιβιοτικών.²²
2. *Staphylococci* και κυρίως ο *S. epidermidis*. Ο *S. aureus* και οι πηκτάση (-) *Staphylococci* είναι τα κύρια παθογόνα μικρόβια σε ασθενείς με κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες.^{23, 24} Αν και σε ορισμένα μέρη υπάρχει πρόβλημα με τον ανθεκτικό στη μεθικιλίνη *S. aureus*, γενικά η εξάπλωσή του έχει περιορισθεί με τον προσεκτικό έλεγχο και ειδικότερα με το πλύσιμο των χεριών του προσωπικού.^{25, 26} Κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, οι πηκτάση (-) *Staphylococci* γίνονται όλο και πιο ανθεκτικοί στα αντιβιοτικά και στις β-λακτάμες. Στην περίπτωση αυτή η βανκομυκίνη παραμένει φάρμακο εκλογής. Υποστηρίζεται ότι αυτός ο μικροοργανισμός έχει μικρή λοιμογόνο δύναμη και δεν προκαλεί σοβαρές λοιμώξεις, αν και έχουν αναφερθεί και βαρείες επιπλοκές όπως πνευμονία, ενδοκαρδίτιδα, μηνιγγίτιδα.^{27, 28}
3. *Streptococci* A- αιμολυτικοί (πχ *S. viridans*), καθώς και *Corynebacteria* μερικά από τα οποία είναι ανθεκτικά σε πολλά αντιβιοτικά, μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές φλεγμονές ιδιαίτερα σε ασθενείς με ουδετεροπενία μακράς διάρκειας.^{29, 30, 31}
4. Ενδοκυττάρια βακτηρίδια *Listeria* spp και *Salmonella* συνήθως συνυπάρχουν με διαταραχές της κυτταρικής ανοσίας (νόσος Hodgkin και θεραπεία με στεροειδή).²¹
5. Εγκυστωμένους πυογόνους μικροοργανισμούς, όπως *Streptococcus pneumoniae* και *Haemophilus influenzae*, που συνήθως συνυπάρχουν με διαταραχές της χυμικής ανοσίας (πολλαπλούν μυέλωμα, χρόνια λεμφογενής λευχαιμία).²¹
6. Άλλοι μικροοργανισμοί, όπως *Enterobacter* spp, *Citrobacter* spp, *Acinetobacter* spp και *S. marcescens*, που αναπτύσσονται πιθανώς σαν αποτελέσματα της κακής χρήσης των αντιβιοτικών.²¹

Οι αναερόβιοι μικροοργανισμοί είναι υπεύθυνοι για το 5% των φλεγμονών στόματος και περιπρωκτικής χώρας, αν και ο ρόλος τους στους καρκινοπαθείς είναι μικρότερος. Συχνά απομονώνονται τα *Clostridia perfringens* και *septicum*, καθώς και το *C. tertium*, το οποίο παρόλο

που παλαιότερα θεωρούνταν σαν επιμόλυνση συνοδεύεται από συμπτώματα βαρείας φλεγμονής.³² Μόνο το 50% των απομονωμένων στελεχών του *C. tertium* είναι ευαίσθητα σε συνήθεις αντιαναερόβιους παράγοντες, όπως η μετρονιδαζόλη και η κλινδαμυκίνη. Το υπόλοιπο 50% είναι ευαίσθητο στη βανκομυκίνη.

Άλλη κατηγορία φλεγμονών λιγότερο συχνών από τις μικροβιακές είναι οι φλεγμονές με μύκητες. Η διαταραχή των T-λεμφοκυττάρων έχει σαν αποτέλεσμα φλεγμονές με *Cryptococcus* spp και *Candida* spp.^{33, 34} ενώ η ουδετεροπενία και η λευκοκυτταρική δυσλειτουργία προδιαθέτει σε φλεγμονές με *Candida* spp *Aspergillus* spp, *Mucormycetes* spp και *Petriellidium bodii*.³⁵ Η θεραπεία με στεροειδή προδιαθέτει σε φλεγμονές με *Nocardia* spp, *Candida* spp, *Aspergillus* spp και *Cryptococcus* spp.^{33, 36} και η παρεντερική διατροφή σε φλεγμονές με *Candida* spp και *Torulopsis glabrata*.³⁷ Τέλος τα αντιβιοτικά ευρέως φάσματος προδιαθέτουν σε φλεγμονές με *Candida* spp, *Aspergillus* spp και *Mucormycetes* spp.²¹

Η μυκητίαση σπάνια είναι η πρώτη φλεγμονή που παρατηρείται στους καρκινοπαθείς. Γενικά συμβαίνει αργότερα κατά τη διάρκεια της νόσου, μετά από αρχική μικροβιακή φλεγμονή ή σε ασθενείς με υποτροπή. Συχνά έχουν χορηγηθεί αντιβιοτικά ευρέως φάσματος δίχως αποτέλεσμα για μη διαγνωσμένη νόσο (πχ αγνώστου αιτιολογίας πυρετό και πνευμονία). Ασθενείς με διαταραχές της κυτταρικής ανοσίας μπορεί να εμφανίσουν σαν αρχική εκδήλωση φλεγμονή με *Cryptococcus* spp.^{38, 39}

Φλεγμονές από *Mycobacteria* δεν είναι συχνές στους καρκινοπαθείς, αν και έχουν απομονωθεί *M. chelonae* και *M. fortuitum* από κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες καρκινοπαθών.⁴⁰

Οι ιογενείς φλεγμονές αντιπροσωπεύουν μια σημαντική αιτία νοσηρότητας στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Οι *Herpes simplex virus* (HSV), *Varicella-Zoster virus* (VZV) και ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV) είναι ιδιαίτερα σημαντικοί.⁴¹ Εξάλλου ασθενείς που έχουν προσβληθεί πρωτοπαθώς από CMV έχουν μεγάλη πιθανότητα ανάπτυξης βαρειών φλεγμονών.⁴²

Τα πρωτόζωα προκαλούν νόσο σε ασθενείς με διαταραχή της κυτταρικής ανοσίας ή υποσπληνισμό. Η *Pneumocystis carinii* προκαλεί διάχυτη πνευμονίτιδα σε λευχαιμικούς ασθενείς^{43, 44} με χαρακτηριστική ακτινογραφία θώρακος. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με βρογχοσκόπηση και βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ή βιοψία πνεύμονος.⁴⁵ Το *Toxoplasma gondii* προκαλεί εστιακή εγκεφαλίτιδα και σε ασθενείς με νεόπλασμα του λεμφικού ιστού μπορεί να προκαλέσει διάχυτη νόσο.⁴⁶ Η εγκεφαλίτιδα είναι βαρεία με χαρακτηριστική εικόνα πολλαπλών οζιδίων στο CT-scan και η διάγνωση επιβεβαιώνεται με βιοψία. Η *Babesia microti* τέλος προκαλεί νόσο σαν την ελονοσία σε σπληνεκτομηθέντες ασθενείς.¹¹

Γ. Αρχική εκτίμηση και αντιμετώπιση του καρκινοπαθούς με πυρετό

Στους καρκινοπαθείς ο πυρετός είναι συχνό φαινόμενο και συνήθως οφείλεται σε νέκρωση του όγκου, φλεγμονή, μεταγγίσεις, χημειοθεραπευτικά ή αντιμικροβιακά φάρμακα, και τοπική δευτεροπαθή από θρομβοκυτταροπενία αιμορραγία. Το 55-70% των επεισοδίων του πυρε-

τού των καρκινοπαθών έχουν σαν αίτιο τη φλεγμονή, ιδιαίτερα στους ουδετεροπενικούς ασθενείς. Ο κίνδυνος είναι πολύ μεγάλος όταν ο αριθμός των πολυμορφοπυρήνων στο περιφερικό αίμα είναι μικρότερος από 500/mm³.⁴⁷ Η ιντερλευκίνη-1 (IL-1) είναι η κύρια υπεύθυνη για τον πυρετό μεσολαβώντας για την έναρξη μεταβολικών, ενδοκρινικών και ανοσολογικών λειτουργιών, κοινών στην απάντηση της οξείας φάσης της φλεγμονής.⁴⁸

Η αρχική εκτίμηση και αντιμετώπιση των ασθενών εξαρτάται από την υποκείμενη κακοήθεια και τη θεραπεία που υπέστησαν. Για παράδειγμα η ελαττωμένη κυτταρική ανοσία εκθέτει τον ασθενή με νόσο Hodgkin σε αυξημένο κίνδυνο φλεγμονής με μικροοργανισμούς, όπως *Listeria* spp, *Salmonella* spp, *Herpes-Zoster virus* ή μηνιγγίτιδα από *Cryptococcus neoformans*.^{133, 39, 41, 49}

Η πλειονότητα των φλεγμονών στους ανοσοκατασταλμένους καρκινοπαθείς οφείλεται στην ενδογενή μικροβιακή χλωρίδα, η οποία βρίσκεται πρόσβαση προς τα όργανα στόχους από πύλες εισόδου όπως ο στοματοφάρυγγας, οι πνεύμονες, το γαστρεντερικό σύστημα, το δέρμα. Άρρωστοι με ουδετεροπενία δεν αναπτύσσουν τα χαρακτηριστικά σημεία φλεγμονής που παρατηρούνται σε ασθενείς με φυσιολογικό αριθμό λευκοκυττάρων. Πυουρία παρατηρείται μόνο σε 11% των ασθενών με ουρολοίμωξη και σε ασθενείς με πνευμονία δεν παρατηρούνται διηθήσεις στην ακτινογραφία θώρακος.²¹

Όλοι οι ουδετεροπενικοί καρκινοπαθείς συνήθως παίρνουν εμπειρική αντιβίωση, όταν παρουσιάσουν πυρετό. Μερικοί αρχίζουν προληπτική αντιβίωση όταν ο αριθμός των λευκοκυττάρων είναι <1000/mm³, αλλά ο περισσότεροι θεωρούν σαν επικίνδυνο το όριο των 500 λευκοκυττάρων /mm³. Όταν τα πολυμορφοπύρηνα είναι <100/mm³, ο κίνδυνος μικροβιαμίας είναι πολύ μεγάλος. Το επίπεδο του πυρετού που καθορίζει την έναρξη εμπειρικής θεραπείας έχει καθορισθεί αυθαίρετα. Γενικά 38,2-38,3°C ή μια μόνη μέτρηση >38,5°C σε συνδυασμό με αριθμό πολυμορφοπυρήνων <500/mm³ θεωρούνται ικανοποιητικά κριτήρια για την έναρξη εμπειρικής αντιβιοτικής θεραπείας. Αποτέλεσμα τέτοιας στρατηγικής είναι η ελάττωση της συχνότητας εμφάνισης μικροβιαμίας και τοπικών φλεγμονών,⁵⁰ καθώς και ελαττωμένη θνησιμότητα.⁵¹

Σαν θεραπεία εκλογής θεωρείται ο συνδυασμός αντιβιοτικών, μερικά από τα οποία φαίνονται στον ΠΙΝΑΚΑ 1. Αποδεκτοί συνδυασμοί περιλαμβάνουν μια αμινογλυκοσίδη και μια β-λακτάμη (κεφαλοσπορίνη ή ημισυνθετική πενικιλίνη) ή διπλό συνδυασμό β-λακτάμης (μια κεφαλοσπορίνη και μια ημισυνθετική πενικιλίνη).^{52, 53} Με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται ευρέος φάσματος δραστηριότητα εναντίον παθογόνων μικροοργανισμών, βελτιώνεται η μικροβιοκτόνος δραστηριότητα του ορού με τη συνεργό δράση και αποφεύγεται η ταχεία ανάπτυξη ανθεκτικότητας σε ένα αντιβιοτικό.

Ο συνδυασμός των αντιβιοτικών εξαρτάται περισσότερο από τις ιδιαίτερες επιδημιολογικές μελέτες του κάθε νοσοκομείου. Ο συνδυασμός gentamicin και ticarcillin μπορεί να είναι επιτυχής για την αρχική εμπειρική θεραπεία σε κέντρα όπου υπάρχει διασπορά Gram (-) βακτηριδίων. Η προσθήκη μιας κεφαλοσπορίνης στον συνδυασμό αυτό προσθέτει επιπλέον δραστηριότητα απέναντι σε *S. aureus* και *K. pneumoniae*. Πολλές Μ.Ε.Θ. έχουν τα δικά τους ανθεκτικά Gram (-) μικρόβια και ακολου-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1
Συνδυασμός αντιβιοτικών για εμπειρική αρχική θεραπεία.

ΑΜΙΝΟΓΛΥΚΟΣΙΔΕΣ	ΗΜΙΣΥΝΘΕΤΙΚΕΣ ΠΕΝΙΚΙΛΙΝΕΣ	ΚΕΦΑΛΟΣΠΟΡΙΝΕΣ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	
Gentamicin	Carbenicillin	Cephalothin	Aztreonam
Tobramycin	Ticarcillin	Cefazolin	Cefazidim
Amikacin	Mezlocillin	Moxalactam	Imipenem
Netilmicin	Piperacillin	Cefotaxime	
	Azlocillin	Cefoperazone	

θούν ανάλογη στρατηγική. Έτσι αν σε μια Μ.Ε.Θ. είναι πρόβλημα ο ανθεκτικός σε μεθικιλίνη *S. aureus*, όπως συμβαίνει ειδικά σε χειρουργικούς ογκολογικούς αρρώστους, τότε προστίθεται θανκομυκίνη στην αρχική εμπειρική θεραπεία.

Από την έρευνα που γίνεται στο ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΟ ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ σε τακτά χρονικά διαστήματα από την Επιτροπή Ενδονοσοκομειακών Λοιμώξεων, για το 1ο 6μηνο του 1991 απομονώθηκαν οι εξής μικροοργανισμοί κατά σειρά προτεραιότητας: *E. coli*, *Pseudomonas* spp, *S. aureus*, πηκτάση (-) *Staphylococci*, *Acinetobacter* spp, *Klebsiella* spp και *Enterobacter* spp. Ειδικά στη Μ.Ε.Θ. οι μικροοργανισμοί που απομονώθηκαν ήταν αποκλειστικά *Pseudomonas* spp, *Acinetobacter* spp και πηκτάση (-) *Staphylococci*. Από τη δοκιμασία ευαισθησίας στα χημειοθεραπευτικά φάνηκε ότι περισσότερο αποτελεσματικά για τους συγκεκριμένους μικροοργανισμούς ήταν το imipenem, η amikacin, οι κεφαλοσπορίνες 2ης και 3ης γενιάς, οι κινολόνες και η θανκομυκίνη για πηκτάση (+) και (-) *staphylococcus*.

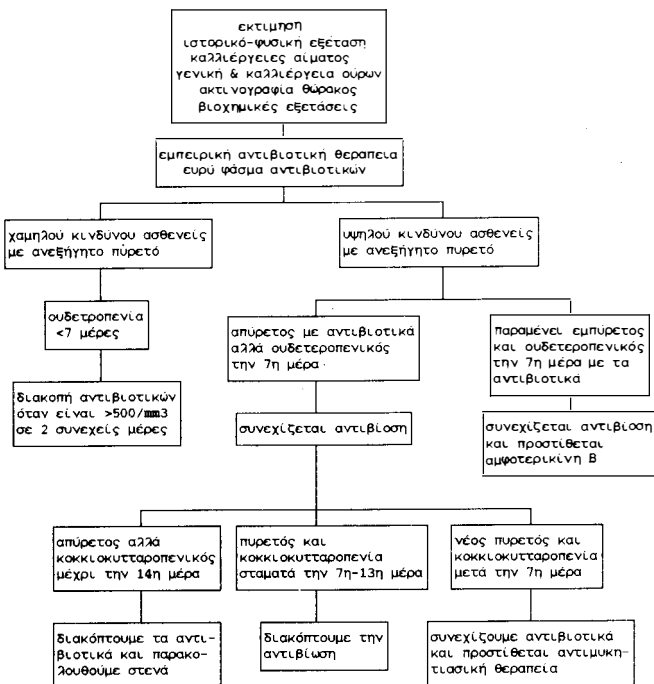
Η σύνθεση δύο νέων αντιβιοτικών, της ceftazidime και του imipenem, μας επιτρέπει τη χρησιμοποίηση ενός μόνο αντιβιοτικού αρχικά.⁵⁴ Μια πρόσφατη μελέτη από το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου απέδειξε ότι η ceftazidime ήταν ισοδύναμη με τον συνδυασμό cephalothin, gentamicin και carbenicillin σαν αρχική εμπειρική θεραπεία σε 550 πυρετικά επεισόδια ουδετεροπενικών ασθενών.⁵⁵ Η εκλογή ενός μόνο αντιβιοτικού αντί για συνδυασμό σαν αρχική εμπειρική θεραπεία εξαρτάται από την αποτελεσματικότητά της και βεβαίως ξανά από τον αποικισμό της κάθε Μ.Ε.Θ. Όταν από τις καλλιέργειες απομονώνονται ανθεκτικοί μικροοργανισμοί η στρατηγική της μονοθεραπείας αντικαθίσταται από συνδυασμό αντιβιοτικών.

Στους συγκεκριμένους ασθενείς αρκετές φορές ούτε ο συνδυασμός ούτε η μονοθεραπεία είναι αρκετά για να καλύψουν όλο το φάσμα των απαντούμενων ανθεκτικών μικροβίων, ιών, μυκήτων και άλλων παθογόνων μικροοργανισμών. Γενικά οι ουδετεροπενικοί ασθενείς που νοσηλεύονται στη Μ.Ε.Θ. με σοβαρή (<100 κύτταρα ανά mm³) και μεγάλης διάρκειας (7-14 μέρες ή και περισσότερο) ουδετεροπενία ανήκουν στους ασθενείς υψηλού κινδύνου. Νέα επεισόδια πυρετού σε τέτοιους ασθενείς θα οφείλονται σε μύκητες, ιούς ή ανθεκτικά μικρόβια. Απαραίτητη γίνεται η τροποποίηση της αρχικής εμπειρικής θεραπείας, όπως φαίνεται στον ΠΙΝΑΚΑ 2. Το πιο σημαντικό είναι η εμπειρική χορήγηση αμφοτερικίνης Β, η οποία ελαττώνει τη συχνότητα των αιματηρών μυκητια-

ΠΙΝΑΚΑΣ 2
Τροποποιήσεις της αρχικής εμπειρικής θεραπείας

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ	ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ	ΠΙΘΑΝΕΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ
Μικροβιαμία	<i>S. epidermidis</i> <i>Enterococcus</i> <i>Corynebacterium Jk</i> Ανθεκτικά Gram (-)	προσθήκη βανκομυκίνης
Φλεγμονή από καθετήρα	<i>S. epidermidis</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Corynebacterium JK</i> , Gram (-), <i>Candida</i> spp	προσθήκη βανκομυκίνης, αλλαγή ανάλογα με τη δοκιμασία ευαισθησίας, αμφοτερικίνη Β
Σοβαρή στοματίτις, νεκρωτική ουλίτις	Peptococci, Peptostreptococci, <i>Bacteroides</i> spp <i>Herpes Simplex Virus</i> , <i>Candida</i> spp	προσθήκη κλινδαμυκίνης ή μετρονιδαζόλης προσθήκη acyclovir IV, cotrimoxazol P.O., ή αμφοτερικίνη Β IV
●Ισοφαγίτις	<i>Candida</i> spp, <i>Herpes Simplex Virus</i> , Gram (-)	προσθήκη αμφοτερικίνης Β IV, acyclovir IV, βανκομυκίνης
Πνευμονία (διάχυτη ή διάμεση)	<i>P. carinii</i> , <i>Mycoplasma</i> spp, <i>L. pneumophila</i>	cotrimoxazol Ερυθρομυκίνη
Τοπικές διηθήσεις	Enterobacteriaceae, <i>P. aeruginosa</i> , <i>P. maltophilia</i> , <i>Aspergillus</i> spp, <i>Mucoraceae</i> spp	Βιοψία για διάγνωση, αν όχι αμφοτερικίνη Β
Επίμονος πυρετός με ουδετεροπενία	<i>Candida</i> spp, <i>Aspergillus</i> spp	προσθήκη Αμφοτερικίνης Β εμπειρικά

ΠΙΝΑΚΑΣ 3
Αντιμετώπιση πυρετού σε ασθενείς με ουδετεροπενία



σικών φλεγμονών, ειδικά αυτών που οφείλονται σε *Candida albicans*.⁵⁶ Άλλες συνήθεις τροποποιήσεις περιλαμβάνουν την προσθήκη κλινδαμυκίνης για περιοδοντικές και περιπρωκτικές φλεγμονές, τη χορήγηση acyclovir για στοματίτιδα από απλό έρπητα και την προσθήκη βανκομυκίνης για την αντιμετώπιση μικροβιαμίας από *S. epidermidis* ανθεκτικό στις β-λακτάμες.²⁸ Η βανκομυκίνη δεν πρέπει να χορηγείται από την αρχή, αλλά μόνο μετά από απομόνωση του πηκτάση (-) *Staphylococcus* από καλλιέργεια. Η διάρκεια της θεραπείας και η στρατηγική αντιμετώπισης τέτοιων ασθενών φαίνονται στον ΠΙΝΑΚΑ 3.

Οι πιο συχνές φλεγμονές που παρατηρούνται στη Μ.Ε.Θ. έχουν σχέση με τους κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες και τους πνεύμονες.

Οι συνήθεις μικροοργανισμοί που απομονώνονται από κεντρικούς φλεβικούς καθετήρες είναι πηκτάση (-) *Staphylococci* και Gram (-) βακτηρίδια.⁵⁷ Συνιστάται η α-

ΠΙΝΑΚΑΣ 4
Διαφορική διάγνωση πνευμονίας σε καρκινοπαθείς.

Εντοπισμένη διήθηση

1. Χωρίς ουδετεροπενία

Μικρόβια: -*S. pneumoniae*
-*Haemophilus*
-*Mycobacteria*

Μύκητες: -*Cryptococcus*
-*Histoplasma*
-*Coccidioides*

Ιοί: RSV, αδενοϊοί

Υποκείμενος όγκος

Φάρμακα (αντινεοπλασματικά)

Ακτινοβολία

Διάχυτη Διήθηση

1. Χωρίς ουδετεροπενία

Παράσιτα: -*P. carinii*
-*T. gondii*
-*Strongyloides*

Μικρόβια: -*Mycobacteria*
-*Nocardia*
-*Legionella*
-*Chlamydia*
-*Mycoplasma*

Ιοί: -*H. Simplex*

-*V. Zoster*

-CMV

-*H. influenzae*

-αδενοϊοί

Μύκητες: -*Aspergillus*

-*Zygomycetes*

-*Cryptococcus*

Ακτινοβολία

Φάρμακα

2. Με ουδετεροπενία

Μικρόβια: -Gram (-) & (+)
-*Mycobacteria*
-*Nocardia*

Μύκητες: -*Aspergillus*
-*Candida*
-*Cryptococcus*
-*Histoplasma*

Ιοί: -*H. Simplex*

-*V. Zoster*

Φάρμακα

Ακτινοβολία

2. Με ουδετεροπενία

Μικρόβια: -Gram (-) & (+)
-*Legionella*
-*Mycobacteria*
-*Nocardia*

Μύκητες: -*Aspergillus*
-*Candida*
-*Cryptococcus*
-*Histoplasma*

Ιοί: -*H. Simplex*

-*V. Zoster*

Παράσιτα: -*P. carinii*

-*T. gondii*

-*Strongyloides*

Φάρμακα

Ακτινοβολία

φαίρεση του καθετήρα, όταν η μικροβιαμία επιμένει για περισσότερο από 48 ώρες μετά την έναρξη της κατάλληλης θεραπείας ή όταν υποτροπιάζει μετά από θεραπεία 10-14 ημερών με βανκομυκίνη. Άμεση αφαίρεση του κεντρικού καθετήρα απαιτείται μετά από απομόνωση *Candida spp* σε καλλιέργεια αίματος ή μικροβιαμία με βακίλλους.⁵⁸ Υποδόριες φλεγμονές με συρίγγια δεν απαντούν σε αντιβίωση μέχρι να αφαιρεθεί ο καθετήρας. Αντίθετα φλεγμονές στο σημείο εξόδου του καθετήρα απαντούν πολύ καλά στα αντιβιοτικά χωρίς να χρειασθεί να αφαιρεθούν.⁵⁹

Οι πνεύμονες είναι η πιο κοινή εντόπιση φλεγμονής στους καρκινοπαθείς. Οι περισσότερες πνευμονίες οφείλονται σε εισρόφιση της μικροβιακής χλωρίδας των ανωτέρων αναπνευστικών οδών. Οι ασθενείς αυτοί μπορούν να τοποθετηθούν σε μια από τις τέσσερις κατηγορίες του ΠΙΝΑΚΑ 4, ανάλογα με τον τύπο της διήθησης και το βαθμό ουδετεροπενίας. Ασθενείς με πυρετό και νέα

εντοπισμένη πνευμονική διήθηση παίρνουν εμπειρική αντιβίωση με στενή παρακολούθηση. Αν υπάρχει κλινική βελτίωση σε 48-72 ώρες από την έναρξη της θεραπείας, η θεραπεία συνεχίζεται για 2 εβδομάδες. Αν δεν υπάρξει απάντηση σε 48-72 ώρες, τότε γίνεται βιοψία πνεύμονος ανοικτή ή με βρογχοσκόπηση αν και η βρογχοκυψελιδική έκπλυση είναι η καλύτερα ανεκτή από τους ουδετεροπενικούς ασθενείς.^{45, 60}

Τέλος ασθενείς με παγκυτταροπενία και διάχυτες πνευμονικές διηθήσεις μπορεί να έχουν πνευμονία από *Pneumocystis carinii* ή *Mycoplasma puri* ή *Legionella spp*.⁶¹ Επειδή οι αιματηρές διαγνωστικές μέθοδοι αντενδείκνυται, γίνεται θεραπεία με cotrimoxazol και ερυθρομυκίνη. Αν εμφανισθεί νέα εστιακή διήθηση σε άρρωστο που ήδη παίρνει αντιβιοτικά ευρέος φάσματος, προστίθεται αμφοτερικίνη Β, επειδή η πιο πιθανή αιτία είναι μια μυκητιασική πνευμονία.⁶²

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bodey G: Infection in cancer patients: A continuing association. *Am J Med* 1986, 81: (Suppl 1A) 11-26.
2. Sculier JP, Weerts D, Klastersky J: Causes of death in febrile granulocytopenic cancer patients receiving empiric antibiotic therapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984, 20: 55-60.
3. Pizzo PA: Granulocytopenia and cancer therapy: Past problems, current solutions, future challenges. *Cancer* 1984, 54: 2649-2661.
4. Beachey EH: Bacterial adherence: Adhesin-receptor interactions mediating the attachment of bacteria to mucosal surfaces. *J Infect Dis* 1981, 143: 325-345.
5. Fainstain V, Rodriguez V, Turk et al: Patterns of oropharyngeal and fecal flora in patients with leukemia. *J Infect Dis* 1981, 144: 10-18.
6. Curnette JT, Boxer LA: Clinically significant phagocytic cell defects. In: Remington J, Swatz. (eds). *Current clinical topics in infection diseases*. New York, McGraw Hill, 1985, pp 103-156.
7. Pickering LK, Ericson CD, Kohl S: Effect of chemotherapeutic agents on metabolic and bactericidal activity of polymorphonuclear leukocytes. *Cancer* 1978, 42: 1741-1746.
8. Baehner RL, Neiburger RG, Johnson DG, et al: Transient bactericidal defect of peripheral blood phagocytes from children with acute lymphoblastic leukemia receiving craniospinal irradiation. *N Engl J Med* 1973, 289:1209-1213.
9. Tubaro E, Borelli G, Croce C, et al: Effect of morphine on resistance to infection. *J. Infect Dis* 1983, 148: 656-666.
10. Rosse WF: The spleen as a filter. *N. Engl J Med* 1987, 317: 705-706.
11. Sun T, Tenebaum MJ, Greensoan J, et al: Morphologic and clinical observations in human infection with babesia microti. *J Infect Dis* 1983, 148: 239-248.
12. Donaldson SS, Glastein E, Vosti KL: Bacterial infections in pediatric Hodgkin's disease. Relationship to radiation, chemotherapy and splenectomy. *Cancer* 1978, 41: 1949-1958.
13. Chilcote RR, Baehner RL, Hammond D, et al: Septicemia and meningitis in children splenectomized for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1976, 295: 798-800.
14. Schimpff SC, Conell MJ, Green WH, et al: Infections in 92 splenectomized patients with Hodgkin's disease. A clinical review. *Am J Med* 1975, 59: 695-701.
15. Nossal GJV: Current concepts: Immunology: The basic components of the immune system. *N Engl J Med* 1987, 316: 1320-1325.
16. Zinner SH, McCabe WR: Effect of IgM and IgG antibody in patients with bacteremia due to Gram-negative bacilli. *J. Infect Dis* 1976, 133: 37-45.
17. Siber GR, Weitzman SA, Aisenberg AC, et al: Impaired antibody response to pneumococcal vaccine after treatment for Hodgkin's disease. *N. Engl J Med* 1978, 299: 442-448.
18. Pier G, Thomas DM: Characterization of the human immune response to a polysaccharide vaccine from *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Infect Dis* 1983, 148: 206-213.
19. Cooper M: B-lymphocytes: Normal development and function. *N. Engl J Med* 1987, 317: 1452-1456.
20. Shamberger RC, Pizzo PA, Goodgame JT, et al: The effect of total parenteral nutrition on chemotherapy induced myelosuppression: A randomized study. *Am J Med* 1983, 74:40-48.
21. Pizzo PA, Myers J: Infections in the cancer patient. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds): *Cancer, Principles and Practice of Oncology*, 3rd edition, JB Lippincott Co, Philadelphia, 1989, pp 2088-2124.
22. Todeschini G, Rubin M, Gill V, et al: Non aeruginosa bacteremia in cancer patients. Review of 10 years' experience at the National Cancer Institute. *Proceedings of the 27th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, New York, 1987, p265-276
23. Wade JC, Schimpff SC, Newman KA, et al: Staphylococcus epidermidis: An increasing cause of infection in patients with granulocytopenia. *Ann Inter Med*

- 1982, 97: 503-508.
24. Lowder JN, Lazarus HM, Herzig RH: Bacteremias and fungemias in oncologic patients with central venous catheters. Changing spectrum of infection. *Ann Inter Med* 1982, 142: 1456-1459.
 25. Myers JP, Linneman CC: Bacteremia due to methicillin-resistant staphylococcus aureus. *J Infect Dis* 1982, 145: 532-536.
 26. Haley RW, Hightower AW, Khabbar RF, et al: The emergence of methicillin-resistant staphylococcus aureus in United States' hospitals. *Ann Inter Med* 1982, 97: 297-308.
 27. Lowsy FD, Hammer SM: Staphylococcus epidermidis infection. *Ann Inter Med* 1983, 99: 834-839.
 28. Rubin M, Hathron JW, Marshall D, et al: Gram positive infections and the use of vancomycin in 550 episodes of fever and neutropenia. *Ann Inter Med* 1988, 108: 30-35.
 29. Cohen J, Donnelly JP, Worsley AM, et al: Septicemia caused by viridans streptococci in neutropenic patients with leukaemia. *Lancet* 1983, 2: 1452-1454.
 30. Hande KR, Witebsky FG, Brown MS, et al: Sepsis with a new species of corynebacterium. *Ann Inter Med* 1976, 85: 423-426.
 31. Gill VJ, Menning C, Lamson M, et al: Antibiotic-resistant group JK bacteria in hospitals. *J Clin Microbiol* 1982, 13: 472-477.
 32. Thaler M, Gill V, Pizzo PA: Emergence of clostridium tertium as a pathogen in neutropenic patients. *Am J Med* 1986, 81: 596-600.
 33. Kaplan MS, Rosen PP, Armstrong D: Cryptococcosis in a cancer hospital. Clinical and pathological correlates in forty-six patients. *Cancer* 1977, 39: 2265-2274.
 34. Dubois PJ, Myerowitz RL, Allen CM: Patho-radiologic correlation of pulmonary candidiasis in immunosuppressed patients. *Cancer* 1977, 40: 1026-1036.
 35. Yu VL, Muder RR, Poorsattal A: Significance of isolation of aspergillus from the respiratory tract in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. Results from a three-year prospective study. *Ann Inter Med* 1986, 81: 249-251.
 36. Allo MP, Miller J, Townsend T, et al: Primary cutaneous aspergillosis associated with Hickman intravenous catheters. *N Engl J Med* 1987, 317: 1105-1108.
 37. Valdivieso M, Luna M, Bodey GP, et al: Fungemia due to torulopsis glabrata in the compromised host. *Cancer* 1976, 38: 1750-1756.
 38. Macher AM: Acquired immunodeficiency syndrome: epidemiologic, clinical, immunologic and therapeutic considerations. *Ann Inter Med* 1984, 100: 92-106.
 39. Bennett JE, Dismukes WE, Duna RJ, et al: Amphotericin B flucytosine in cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* 1979, 301: 126-131.
 40. Hoy JF, Rolston KVI, Hopfer R, et al: Mycobacterium fortuitum bacteremia in patients with cancer and long-term catheters. *Am J Med* 1987, 83: 213-217.
 41. Goodman R, Jaffe N, Filler R, et al: Herpes Zoster in children with stage I-II Hodgkin's disease. *Radiology* 1976, 118: 429-431.
 42. Rand KH, Pollard RB, Merigan TC: Increased pulmonary superinfections in cardiac transplant patients undergoing primary cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 1978, 298: 951-953.
 43. Hughes WT: Pneumocystis Carinii pneumonia. *N Engl J Med* 1977, 297: 1381-1383.
 44. Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, et al: Pneumocystis Carinii pneumonia. A comparison of clinical features in patients with AIDS and patients with other immune disease. *Ann Inter Med* 1984, 100: 663-671.
 45. Diane ES, Muhammad BZ, Steven IH, et al: Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates in the immunosuppressed host. *Ann Inter Med* 1984, 101: 1-7.
 46. Ruskin J, Remington JS: Toxoplasmosis in the compromised host. *Ann Inter Med* 1976, 84: 193-199.
 47. Browder AA, Hoff JA, Petersdorf RG: The significance of fever in neoplastic disease. *Ann Inter Med* 1961, 55: 932-942.
 48. Dinarello CA, Cannon JG, Mier JW, et al: Multiple biologic activities of human recombinant interleukin-1. *J Clin Invest* 1986, 77: 1734-1739.
 49. Gantz NM, Myerwitz RL, Medeiros AA, et al: Listeriosis in immunosuppressed patients, a cluster of eight cases. *Am J Med* 1975, 58: 637-639.
 50. Klustersky J, Meunier F, Provost JM: Significance of antimicrobial synergism for outcome of Gram-negative sepsis. *Am J Med Sci* 1977, 273: 157-167.
 51. Love JL, Schimpff SC, Schiffer CA, et al: Improved prognosis for the granulocytopenic patients with Gram-negative bacteremia. *Am J Med* 1980, 68: 643-648.
 52. The EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group: Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy of Gram-negative bacteremia in patients with granulocytopenia. *N Engl J Med* 1987, 317: 1692-1698.
 53. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A: Empiric therapy with carbenicillin and gentamycin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med* 1971, 284: 1061-1065.
 54. Wade JC, Standiford HC, Drusano GL, et al: Potential of imipenem as single-agent empiric antibiotic therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med* 1985, 78 (Suppl 5A): 62-72.
 55. Pizzo PA, Hethorn JW, Hiemenz JW, et al: A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and granulocytopenia. *N Engl J Med* 1986, 315: 552-558.
 56. Stein RS, Kayser J, Flexner JM: Clinical value of amphotericin B in patients with acute myelogenous leukemia. *Cancer* 1980, 50: 2247-2251.
 57. Lazarus HM, Lowder JN, Herzig RH: Occlusion and infection in Broviac catheters during intensive cancer therapy. *Cancer* 1982, 52: 2342-2348.
 58. Cotton DJ, Gill VJ, Marshall DJ, et al: Clinical features and therapeutic interventions in 17 cases of bacillus bacteremia in an immunosuppressed patient population. *J Clin Microbiol* 1987, 25: 672-674.
 59. Press OW, Ramsey PG, Latsen EB, et al: Hickman catheter infections in patients with malignancies. *Medicine* 1984, 63: 189-200.
 60. Burt ME, Fly MW, Webber BL, et al: Prospective

- evaluation of aspiration needle, cutting needle, trans-bronchial, and open-lung biopsy in patients with pulmonary infiltrates. *Ann Thorac Surg* 1981, 32: 146-153.
61. Kugler JW, Armitage JO, Helms CM, et al: Nosocomial Legionnaires' disease: Occurrence in recipients of bone-marrow transplants. *Am J Med* 1983, 74: 281-288.
62. Commers J, Robichand KJ, Pizzo PA, et al: New pulmonary infiltrates in granulocytopenic patients treated with antibiotics. *Pediatr Infect Dis* 1984, 3: 423-428.
-