

תחום : מערך הילדים	תחילת תוקף :
היחידה המטואונקולוגית ילדים	תאריך עדכון : 1.1.24
השירות למחלות זיהומיות בילדים	
	מהדורה :
פרוטוקול חום ונויטרופניה בילדים המטופלים בכמותרפיה עקב ממאירות.	
<p>חום בילדים מדוכאי חיסון ובפרט בנוכחות נויטרופניה, הוא סיבוך נפוץ ומהווה אתגר מבחינה אבחנתית וטיפולית. בקרב ילדים חולי סרטן העוברים טיפולים כימותרפיים שיעור מקרי החום בנוכחות נויטרופניה הינו גבוה ועומד על 85%-95%. זיהום מוכח מתרחש ב-20-30% מהאפיזודות. בקטרמיות מהוות 10-25% מהזיהומים הללו.</p> <p>בשנים האחרונות פורסמו קווים מנחים אירופאים ואמריקאים לטיפול בחום ונויטרופניה בילדים עליהם הנחיות אלו מתבססות.</p> <p>גורמי סיכון גבוה לזיהום :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. חולים הצפויים לנויטרופניה ממושכת ≤ 7 ימים 2. חולים עם נויטרופניה עמוקה ($ANC \leq 100 \text{ cells/mm}^3$) 3. חולים שאינם יציבים קלינית. 4. אבחנה המעמידה אותו בסיכון גבוה <ul style="list-style-type: none"> ○ LL induction + consolidation, HR-ALL, relapse ALL, infantile ALL ○ AML ○ Non-Hodgkin's Lymphoma (specifically Burkitt) ○ HR-Neuroblastoma ○ Ewing Sarcoma, Osteosarcoma, HR-Rhabdomyosarcoma ○ HSCT ○ Aplastic anemia / Fanconi anemia / Bone marrow failure ○ תסמונת דאון. ○ זיהומים ממוקמים : דלקת ראות, צלוליטיס, זיהומי עצם ו/או מפרק. רגישות פרי אנלית, טיפליטיס 	כללי
<p>חום \leftarrow מדידה חד פעמית $\leq 38.3^\circ \text{C}$ או שתי מדידות של 38°C בהפרש של שעה.</p> <p>נויטרופניה- $ANC < 500/\mu\text{L}$ או הצפוי לרדת מכך ב-48 שעות הקרובות.</p> <p>נויטרופניה עמוקה – $ANC < 100/\mu\text{L}$</p> <p>נויטרופניה ממושכת – למעלה משבוע ימים</p>	הגדרה
<p>לאור העובדה שחולים בעיקר אלו שנמצאים בסיכון גבוה לזיהומים חיידיקים משמעותיים ויכולים להידרדר במהרה, יש צורך בהערכה מהירה ובטיפול מהיר. מרגע ההחלטה על הצורך בטיפול אנטיביוטי, יש להתחילו מוקדם ככל האפשר (תוך 60 דקות)</p>	קבלת החולה במלר"ד

<p>עם פנייתו של החולה למלר"ד ילדים יש להשלים :</p> <ul style="list-style-type: none"> • הערכה ראשונית כולל סימנים חיוניים • הכנסה לחדר בידוד (חדר 8) במידה ולא ניתן להכניס למיטות מרוחקות אחת מהשנייה (6 ו-7) • בנוכחות עירוי מרכזי (פורט, היקמן) - הכנסת מחט לעירוי בצורה סטרילית (צוות סיעודי במלר"ד). • חיבור הילד/ה לנוזלים לצורך שמירת הוריד/בולוס נוזלים בהתאם למצבו 	
<ul style="list-style-type: none"> • אנמנזה מפורטת • בדיקה גופנית קפדנית הכוללת מצב כללי, סימנים חיוניים, אזור כניסת העירוי המרכזי (הסרת חבישה אם קיימת), אזורי פרוצדורות, אזור פרי-אנאלי והלוע להערכה של מוקוזיטיס או נגעים החשודים כזיהום הרפטי, פריחות עוריות (זוסטר). • יש לזכור כי בשל הנויטרופניה הממצאים הגופניים יכולים להיות דלים. <p>בדיקות עזר</p> <ul style="list-style-type: none"> • ספירת דם כולל מבדלת • CROSS וסקר נוגדנים לבנק הדם • כימיה הכוללת תפקודי כליה, אלקטרוליטים מלאים, אנזימי כבד, CRP • תרביות דם בנפח מספק (ראו פירוט מטה) מכל לומן של הליין המרכזי במידה וקיים + תרבית פריפרית¹. <ul style="list-style-type: none"> ○ בילד מתחת ל- 40 ק"ג יש לקחת 2 סטים של תרביות. כל סט כולל תרבית בבקבוק הפדיאטרי (4-1 מ"ל) גם תרבית אנאירובית (נפח דם של 3-5 מ"ל). ○ בילד מעל 40 ק"ג יש לקחת 2 סטים של תרביות (אנאירובית + אירובית-סה"כ 4 בקבוקים) (נפח דם של כ-10 מ"ל לכל בקבוק). • בילדים עם סימנים ותסמינים של UTI – שتن כללית ותרבית -משותן אמצע זרם (מעל גיל שנתיים) וכל עוד לקיחת השתן אינה מעכבת את הטיפול האנטיביוטי בלמעלה מ-60 דקות. בילדים קטנים יותר בחשד גבוה לשקול לבצע SPA אם אין הוראות נגד (ביעוץ המטואונקולוג ילדים) • צילום חזה- במידה ויש סימפטומים נשימתיים 	<p>בירור ראשוני במלר"ד</p>
<ul style="list-style-type: none"> • בנוכחות סימפטומים נשימתיים ובעונה המתאימה- לקיחת דגימת אף ליורוסים נשימתיים (שפעת ו RSV – קיט מהיר ופאנל מלא) יחד עם התחלת טיפול אמפירי ב-Tamiflu במידה והילד לוקה בשפעת. • בדיקת צואה ל-PCR ולטוקסין הקלוסטרידיום- בילדים משלשלים עם חשד (מעל גיל שנתיים, אשפוזים לאחרונה או טיפול אנטיביוטי לאחרונה). 	<p>בירור נוסף במחלקה המאשפזת</p>

¹ ניתן למרוח משחה מאלחשת ולבצע את לקיחת הדם מוריד פריפרי 40-30 דקות לאחר הקבלה

טיפול אמפירי בחולה יציב	<p>Tazocin (piperacillin + tazobactam) במינון 110 מ"ג לק"ג X 4 מנות ליממה (max 4.5 gram)². בחולים עם רגישות לפניצילין- יעוץ זיהומיות ילדים</p> <p>+</p> <p>Amikacin³ במינון 15-20 מ"ג לק"ג פעם ביום (max 1.5 gram)</p>
טיפול אמפירי בחולה לא יציב	<p>Meropenem במינון 40 מ"ג לק"ג למנה X 3 מנות ליממה⁴ (max 2 gram/dose)</p> <p>+</p> <p>Amikacin במינון 15-20 מ"ג לק"ג X 1 ליממה (max 1.5 gram)</p> <p>+</p> <p>Vancomycin במינון 15-20 מ"ג לק"ג X 4 מנות ליממה (max 500 mg/dose)</p> <p>• נדרש יעוץ כונן זיהומיות ילדים</p>
טיפול בהמשך באשפוז	<p>• ניטור מלא והחלטה לגבי מקום אשפוז מתאים (מחלקת ילדים/ טיפול נמרץ ילדים)</p> <p>• בנוכחות ליין מרכזי יש לשקול את הוצאתו במקרים הבאים:</p> <p>○ צמיחה של <i>Stenotrophomonas</i>, <i>Candida</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Mycobacteria</i>, <i>maltophilia</i></p> <p>○ צמיחת חוזרות של מזהם יחיד בהינתן טיפול תואם מעל 72 שעות</p> <p>○ Tunnel infection</p> <p>○ חולה לא יציב עוד טרם תשובת תרבויות</p> <p>• לקיחת תרבויות דם חוזרות אחת ליממה לפחות בהימשכות החום/צמיחה בתרבויות/חולה לא יציב</p>
הפסקת הטיפול האנטיביוטי	<p>• בחלוף החום ועליית הספירה בהיעדר צמיחה בתרבויות לאחר 48 שעות- ניתן להפסיק טיפול אמפירי</p> <p>• <u>ב</u>חלוף החום מזה 48 שעות, בהימשכות הנויטרופניה ובהיעדר צמיחה בתרבויות- יש לשקול הפסקת טיפול אנטיביוטי אמפירי והמשך השגחה באשפוז/ העברת הטיפול האנטיביוטי ל- Ciprofloxacin במינון 15 מ"ג לק"ג X2 ליממה (max 500 mg/ dose) + Augmentin במינון 45 מ"ג לק"ג X 2 ליממה (max 875 mg/dose)</p> <p>•</p>
חום ונויטרופניה ≤96 שעות בירור	<p>• לקיחת רמת Galactomannan בדם</p> <p>• ביצוע CT חזה ובטן עליונה עם חומר ניגוד (להדגמת נגעים בטחול ובכבד)</p> <p>• לשקול בדיקת CT סינוסים בקליניקה מחשידה</p> <p>• בהדמיה התומכת באספריגילוזיס יש להיוועץ עם רופא ריאות לגבי ברונוכוסקופיה ו-BAL</p>

² מתן תוך 30 דקות

³ לרוב ינתן במחלקה המאשפוזת

⁴ מתן תוך 30 דקות

טיפול אמפירי	<ul style="list-style-type: none"> • התחלת טיפול אמפירי אנטי פטרייתי ב- Voriconazole • משקל > 50 ק"ג מנת העמסה במינון של 9 מ"ג לק"ג X 2 ליממה הראשונה ולאחר מכן 8 מ"ג לק"ג X 2 ליממה • משקל < 50 ק"ג מנת העמסה במינון של 6 מ"ג לק"ג X 1 ליממה הראשונה ולאחר מכן 4 מ"ג לק"ג X 2 ליממה
הגישה לילד אונקולוגי עם חום ללא נויטרופניה עם ליין מרכזי.	<ul style="list-style-type: none"> • הערכה ובירור במלר"ד כנ"ל • בחולה יציב עם בירור ראשוני תקין ← אשפוז ללא טיפול אנטיביוטי. אחרת יעוץ זיהומיות ילדים. במידה והילד מטופל במחלקה המטואונקולוגית של מוסד רפואי אחר ההחלטה על השחרור והטיפול האנטיביוטי האמפירי תתקבל לאחר יעוץ המטואונקולוגי עם המחלקה המטפלת • בחולה לא יציב/בירור לא תקין ← אשפוז והתחלת טיפול אנטיביוטי אמפירי Amikacin במינון 15-20 מ"ג לק"ג X 1 ליממה (max 1.5 gram) + Vancomycin במינון 15-20 מ"ג לק"ג X 4 מנות ליממה (max 500 mg/dose)
הגישה לילד אונקולוגי עם חום ללא נויטרופניה וללא עירוי מרכזי.	<ul style="list-style-type: none"> • הערכה ובירור במלר"ד כנ"ל • בחולה יציב עם בירור ראשוני תקין ← אשפוז ללא טיפול אנטיביוטי. במידה והילד מטופל במחלקה המטואונקולוגית של מוסד רפואי אחר ההחלטה על השחרור והטיפול האנטיביוטי האמפירי תתקבל לאחר יעוץ המטואונקולוגי עם המחלקה המטפלת. במקרים מסוימים בילדים המטופלים במרכז רפואי העמק תישקל אפשרות לשחרור לביתם עם מעקב הדוק של היחידה להמטואונקולוגית ילדים יחד טיפול אנטיביוטי אמפירי ב- Ciprofloxacin במינון 15 מ"ג לק"ג X2 ליממה (max 500 mg/ dose) + Augmentin במינון 45 מ"ג לק"ג X 2 ליממה (max 875 mg/dose) • בחולה לא יציב/בירור לא תקין ← אשפוז והתחלת טיפול אנטיביוטי אמפירי לפי יעוץ זיהומיות ילדים

נספח- נפח דם מומלץ בלקיחת תרבויות פדיאטריות לפי משקל

1. בקבוק פדיאטרי מותאם עד משקל 40 ק"ג. נפח דם מומלץ לפי משקל בטבלה המצורפת
2. בקבוק אירובי ובקבוק אנארובי עבור משקל 40 ק"ג ומעלה. נפח דם מומלץ כ-10 מ"ל
3. רצוי מאד לקחת שתי תרבויות בכל רווח זמן.

משקל הילד (ק"ג)	נפח דם כללי לתרביות	נפח דם לבקבוק פדיאטרי
<1	2 ml	1 ml
1-2	4 ml	2 ml
2-12	6 ml	3 ml
12-20	8 ml	4 ml
20-40	10 ml	4 ml

סימוכין

1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, 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). doi: 10.1093/cid/cir073
2. Lehrnbecher T, Averbuch D, Castagnola E, et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the use of antibiotics in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol*. 2021; 22(6): e270-e280. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30725-7
3. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, 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. doi: 10.1200/JCO.2016.71.7017
4. Huber S, Hetzer B, Crazzolara R, Orth-Höller D. The correct blood volume for paediatric blood cultures: a conundrum? *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26(2): 168-173. doi: 10.1016/j.cmi.2019.10.006