

# PRAKTICKÝ POHĽAD NA DIAGNOSTIKU A LIEČBU INFEKCIÍ ONKOLOGICKÝCH PACIENTOV

Luboš Drgoňa

Katedra klinickej onkológie SZU a Oddelenie klinickej hematológie a transfúziológie NOÚ, Bratislava

Via pract., 2007, roč. 4 (S2): 24–30

## Úvod

Infekcie patria medzi najčastejšie komplikácie onkologického ochorenia i onkologickej liečby. Pacienti s onkologickým ochorením sú v porovnaní so zdravou populáciou ohrození infekčnými komplikáciami oveľa častejšie, infekcia môže prebiehať modifikovane, bez typických prejavov zápalu (napr. len horúčka u neutropenických pacientov), niekedy veľmi prudko až pod obrazom sepsy alebo septického šoku. Taktiež spektrum patogénov, s ktorými je potrebné počítať, je širšie a u najrizikovejších skupín pacientov nie sú zriedkavé infekcie vyvolané baktériami, vírusmi a hubami, ktoré pre zdravého človeka nepredstavujú žiadne riziko. V nasledujúcich riadkoch uvádzame stručnú charakteristiku infekcií u onkologických pacientov, ich rizikové faktory, najčastejšie patogény, klinické prejavy, diagnostiku a liečbu infekcií, možnosti ich prevencie. Prehľad sa snaží zhrnúť aj najdôležitejšie kroky, ktoré možno urobiť v ambulancii praktického lekára a zvládnuť infekčnú komplikáciu samostatne alebo v súčinnosti s onkológom.

## Rizikové faktory vzniku infekcie a jej priebehu

Pacienti s nádorovými chorobami sú heterogénnou skupinou s rôznym stupňom imunodeficitu, rozdielnou onkologickou liečbou, jej vedľajšími účinkami, komorbiditou a ďalšími faktormi ovplyvňujúcimi vznik a priebeh infekcie. Poznanie rizikových – predisponujúcich faktorov je potrebné najmä preto, že umožňuje predpokladať etiológiu, a tým lepšie cieliť diagnostické a terapeutické úsilie. Jedným z najdô-

ležitejších a najčastejších rizikových faktorov je neutropénia (granulocytopenia), často sú prítomné aj kvalitatívne poruchy fagocytózy (poruchy chemotaxie, ingescie a i.), pričom dĺžka a hĺbka neutropénie sú určujúce pri ďalšej stratégii. Závažná neutropénia je v prípade poklesu absolútneho počtu neutrofilov pod  $1\,000 \times 10^9/l$ . Poruchy špecifickej i nešpecifickej imunity sú často kombinované. Poruchy bunkovej imunity sprevádzajú najčastejšie chorých s Hodgkinovým lymfómom, non-Hodgkinovými lymfómami, pacientov po transplantácii krvotvorných buniek, pacientov s pokročilou nádorovou chorobou, pacientov užívajúcich imunosupresíva a niektoré cytostatiká. Poruchy humorálnej imunity (nedostatočná alebo defektná tvorba protilátok) sa objavujú najčastejšie u chorých s myelómom, chronickou lymfatickou leukémiou – navyše, rádioterapia, chemoterapia a steroidy tento deficit ešte prehľbujú. Zvyčajne sa pridružujú aj funkčné abnormality – chybá opsonizácia a fagocytóza. Nekontrolované (t. j. na onkologickú liečbu nereagujúce), pokročilé nádorové ochorenie je častejšie spojené s infekčnými komplikáciami než ochorenie dobre reagujúce na protinádorovú liečbu. Poškodenie orgánových systémov (obličky, pečeň, pľúca), alterovaný mentálny stav prípadne preexistujúca neurologická porucha a hemodynamická instabilita môžu navyše komplikovať priebeh infekcie. Liečba niektorými cytostatikami môže viesť k častejšiemu výskytu špecifických infekcií. Liečba fludarabínfosfátom, alemtuzumabom môže viesť k pneumocystovej pneumónii alebo listerióze častejšie než u iných chorých. Cytostatiká spôsobujúce ťažké poškodenie sliznice ústnej dutiny a mukózy

zažívacieho traktu (cytozínarabinozid, metotrexát) môžu predisponovať pacienta na invazívnu infekciu spôsobenú grampozitívnou flórou ústnej dutiny (streptokoky) alebo črevnou flórou. Podávanie kortikosteroidov – dlhšie obdobie alebo vyššie dávky – môže okrem maskovania priebehu infekcie (afebrilný priebeh) zvyšovať riziko pacienta na hubovú infekciu (aspergilóza, kandidóza). Nemožno zabúdať ani na sociálne rizikové faktory (dostupnosť zdravotnej starostlivosti, rodiny, liekov, compliance a pod.).

### Špecifiká infekcií u pacientov so solídnymi tumormi

Väčšina pacientov so solídnymi nádormi nie je v čase infekcie neutropenická (výnimkou sú pacienti po intenzívnej chemoterapii – napr. karcinóm prsníka, germinatívne tumory, sarkómy), prítomné však môžu byť iné rizikové faktory (tabuľka 1). Operácie, reoperácie, rany, nekrotizujúce tumory,

obštrukčné prejavy, fistuly, komplikácie po rádioterapii sú oveľa častejšie u pacientov so solídnymi nádormi. V tejto skupine onkologických pacientov sú častejšie prítomné močové katétre, drenáže alebo sú iným spôsobom narušené prirodzené bariéry. Výskyt infekcií krvného prúdu je u nich menej častý než u pacientov s hematologickými malignitami, ale klinicky a mikrobiologicky dokumentované infekcie sú častejšie. Veľmi často sú infekcie polymikrobiálne (Gram-pozitívne aj Gram-negatívne). „Nádorová horúčka“ ako paraneoplastický prejav aktívneho nádorového ochorenia môže byť mylné hodnotená ako infekcia. U 4 – 8 % pacientov býva jedinou príčinou horúčky.

Lokalizácia primárneho tumoru a prípadných metastatických ložísk a ich veľkosť ovplyvňujú aj miesto prípadnej infekcie. Patogény vyvolávajúce infekcie v tejto skupine pacientov sú súčasťou rezidentnej mikroflóry pacienta alebo ide o nozokomiál-

**Tabuľka 1. Onkologickí pacienti s vysokým rizikom infekčných komplikácií (zvyčajne liečení v nemocnici a sledovaní špecialistom).**

<b>Základné ochorenie</b>	hematologická malignita nekontrolované základné onkologické ochorenie
<b>Liečba a asociované faktory</b>	chemoterapia vo vysokých dávkach transplantácia krvotvorných buniek celotelová rádioterapia mukotoxická chemoterapia nukleozidové analógy steroidy (celková dávka viac než 700 mg) aktuálny veľký chirurgický výkon, prípadne reoperácia splenektómia centrálny venózný katéter, močový katéter, tracheostómia a pod.
<b>Neutropénia</b>	dlhšia než 7 – 10 dní
<b>Komorbidity</b>	poškodenie alebo choroba pľúc, srdca, obličiek, CNS predchádzajúca vážna infekcia, zlý nutričný stav, diabetes mellitus

**Tabuľka 2. Najčastejšie patogény podľa predisponujúceho rizikového faktora.**

<b>Neutropénia</b>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> (koaguláza negatívne), <i>alfa-hemolytické streptokoky</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus spp...</i>
<b>Poruchy bunkovej imunity</b>	<i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Cytomegalovírus</i> , <i>Herpes simplex vírus</i> , <i>Varicella zoster vírus</i> , <i>Pneumocystis jiroveci</i> , <i>Toxoplasma gondii...</i>
<b>Poruchy humorálnej imunity</b>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , vírusy hepatitídy...

ne baktérie. Ranové infekcie a katérové infekcie sú najčastejšie spôsobené stafylokokmi, ale objavujú sa aj patogény ako pseudomonády, acinetobaktery, kvasinky (tabuľka 2).

V porovnaní s pacientmi s hematologickými malignitami majú pacienti so solídnymi tumorami častejšie infekcie chirurgických rán, kože a mäkkých tkanív, intraabdominálne infekcie, obštrukčné a aspiračné pneumónie, empyémy, abscesy rôznej lokalizácie, pyelonefritídy, katérové močové infekcie, infekcie CNS (meningitídy, „shuntové“ infekcie). Infekcie spôsobené kvasinkami a plesňami sú zriedkavejšie než u pacientov s hematologickými malignitami, hoci kolonizácia *Candida spp.* býva častá, samotná slizničná kolonizácia nie je dôvodom k systémovej liečbe.

Liečba by mala byť cieľená, na základe dostupných mikrobiologických výsledkov.

## Klinické prejavy

Infekcie môžu prebiehať pod rovnakým klinickým obrazom ako u neontologického pacienta, existujú však povšimnutiahodné rozdiely. Jednou s najčastejších infekčných komplikácií je **febrilná neutropénia**.

Febrilná neutropénia je klinický syndróm charakterizujúci pacientov (najčastejšie po protinádorovej liečbe) s horúčkou a s počtom neutrofilov = granulocytov  $< 500 \times 10^9/l$  alebo  $< 1\,000 \times 10^9/l$  s predpokladom poklesu pod  $500 \times 10^9/l$ . Definície horúčky sú rôzne podľa rôznych inštitúcií, štandardne však možno za horúčku považovať výstup telesnej teploty nad  $38\text{ }^\circ\text{C}$  trvajúci minimálne 1 hodinu alebo 2 nezávislé výstupy telesnej teploty nad  $38\text{ }^\circ\text{C}$  v priebehu 12 hodín alebo jednorazový výstup horúčky nad  $38,5\text{ }^\circ\text{C}$ .

Neutropénia je jedným z nezávislých rizikových faktorov infekčných komplikácií v onkológii. Klasické známky a prejavy infekcie u takéhoto pacienta sú zmenené a často môžu úplne chýbať, schopnosť „vytvoriť“ zápalové ložisko u pacienta s počtom neutrofilov pod  $100 \times 10^9/l$  je niekedy veľmi iluzórna, napríklad klasický röntgenový obraz pneumónie sa

môže u neutropenického pacienta objaviť až neskôr. U približne 50 % pacientov s febrilnou neutropéniou zostane horúčka jediným prejavom infekcie, u druhej polovice sa podarí infekciu klinicky alebo mikrobiologicky dokumentovať (určí sa diagnóza pneumónie, močovej infekcie, infekcie kože a mäkkých tkanív a pod.), a to s alebo bez identifikácie vyvolávajúceho patogénu).

## Febrilná neutropénia

Febrilná neutropénia sa najčastejšie vyskytuje u pacientov po chemoterapii. Praktický lekár býva často prvým, kto zachytí neutropéniu pri rutinnej kontrole krvného obrazu po cytostatickej liečbe. Vtedy je potrebné sa cieľene spýtať pacienta na prítomnosť horúčky alebo iných možných príznakov infekcie (kašeľ, dyspnoe, dysúria, hnačky a pod.). Ak sa potvrdí prítomnosť febrilnej neutropénie, je možné pacienta odoslať na onkologické pracovisko alebo existuje možnosť starostlivosti v ambulancii praktického lekára. Pacienti s febrilnou neutropéniou predstavujú heterogénnu populáciu, preto je dôležité hodnotiť celkové riziko morbidity a mortality u každého pacienta individuálne. Predpoveď rizika komplikácií počas FN je záležitosť intuície a skúseností. Existujú schémy a kritériá, podľa ktorých je možné stanovenie rizika objektivizovať. Pacienti s nízkym rizikom komplikácií sú pri zachovaní niektorých štandardných postupov úspešne riešení praktickými lekármi ambulantne, riziko vážnych komplikácií je v tomto prípade  $< 5\%$ .

Posúdenie rizika priebehu febrilnej neutropénie je možné aj pomocou skórovacích systémov; pre praktické účely postačuje nasledovná **definícia pacienta s nízkorizikovou febrilnou neutropéniou**: predpokladaná dĺžka neutropénie  $< 7$  dní, pacient so solídnym tumorom, pacient s lymfómom bez agresívnej chemoterapie, vek  $< 65$  rokov, neprítomnosť vážnej mukozitídy, zachovaný perorálny príjem pacienta, bez vážnej komorbidity, neprítomnosť pneumónie, bakteriémie, inej vážnej lokalizovanej infekcie, spolupráca pacienta a rodiny.

## Vyšetrenia v ambulancii praktického lekára u pacienta s febrilnou neutropéniou

Vyšetrenia pacienta s febrilnou neutropéniou:

- fyzikálne vyšetrenie (koža, sliznice, ústna dutina, lymfatické uzliny, pľúca, srdce, brucho, dolné končatiny, TK a P),
- KO + diferenciál (absolútny počet neutrofilov),
- základné biochemické vyšetrenie (kreat, ALT, ALP, Na, K),
- RTG hrudníka PA projekcia.

Kontakt s ošetroujúcim onkológom je vhodný – ponúka možnosť spoločného posúdenia rizika a vhodnosti ambulantnej liečby infekcie. V prípade vhodnosti ambulantnej liečby febrilnej neutropénie sa používajú nasledovné **terapeutické režimy**:

- kombinácia amoxicylín/klavulanátu (2 x 1 g, 3 x 625 mg) a ciprofloxacínu (2 x 500 – 750 mg) p. o.,
- monoterapia levofloxacinom 500 mg 1 x denne alebo moxifloxacinom 400 mg 1 x denne p. o.,
- v prípade alergie na betalaktámy je vhodné použiť namiesto betalaktámu klindamycín p. o.

Dĺžka liečby je individuálna, pri krátkodobej neutropénii a priaznivom priebehu infekcie (vymiznutie horúčky) stačí 5 – 7 dňová ATB liečba. V prípade perzistencie prejavov infekcie alebo zhoršenia stavu je vhodné pacienta konzultovať.

Účinnosť ambulantnej perorálnej liečby v tejto skupine pacientov (t. j. s nízkym rizikom komplikácií) sa pohybuje nad 90 %.

## Všeobecné opatrenia pre pacientov s febrilnou neutropéniou

Všeobecné opatrenia pre pacientov liečených ambulantne pre febrilnú neutropéniu zahŕňajú režimové opatrenia ako obmedzenie návštev (najmä infekčných ľudí), vyhýbanie sa pobytu vo väčšej spoločnosti, vylúčenie práce v prašnom prostredí (napr. v záhrade), zabránenie vzniku drobných kožných poranení. Koža by nemala byť vysušená. Dôležité je dbať na dostatok tekutín, primeranú stravu (pacienti s mukozitídou preferujú kašovitú alebo tekutú stravu), je potrebné pacienta upozorniť na zubné náhrady a protézy (môžu indukovať mukozitídu alebo ju zhoršiť) a ich ošetrova-

nie. Vhodné je pravidelné vyplachovanie ústnej dutiny dezinfekčným roztokom. Podporné prípravky (vitamíny, výživové doplnky, probiotiká, imunomodulácia) by mal pacient konzultovať s lekárom, nakoľko ich efekt môže byť individuálny, avšak z hľadiska ovplyvnenia neutropénie alebo infekcie je ich účinnosť sporná (ale zvyčajne neškodná).

## Prevenia a podporná terapia

Nasledujúce postupy môžu u imunodeficientných onkologických pacientov znížiť výskyt alebo zmierniť prejavy špecifických infekcií:

- **očkovanie** (chrípka, pneumokoky, *Haemophilus influenzae*) – očkuje sa v období mimo chemoterapie, bezpečnosť vakcinácie u onkologických pacientov je rovnako dobrá ako u zdravej populácie, schopnosť indukcie protilátkovej odpovede býva nižšia, ale aj tak ide o veľmi efektívny spôsob ochrany onkologického pacienta pred týmito infekciami. Načasovanie vakcinácie je vhodné v spolupráci praktického lekára a onkológa,
- **rastové faktory** (G-CSF – granulocyty stimulujúci rastový faktor) sú určené pacientom pre primárnu a sekundárnu prevenciu febrilnej neutropénie. Indikácie sú limitované a o ich podaní rozhoduje ošetrojúci onkológ na základe definovaných kritérií. Praktický lekár môže byť oslovený kvôli aplikácii (s. c. injekcia podávanie 1 x denne, prípadne jednorazovo, zvyčajne do ramena) a prípadnej kontrole efektu (KO),
- **ATB profylaxia** – preventívne podávanie antibiotík rizikovým pacientom. Renesanciu prežívajú chinolóny (ciprofloxacín, levofloxacin) u pacientov s lymfómami, leukémiami a niektorými solídnymi tumormi. Kotrimoxazol sa podáva pacientom so zvýšeným rizikom pneumocystových infekcií. ATB profylaxia je špecifický krok indikovaný pracoviskom, na ktorom prebieha onkologická liečba.  
Infekcie bez sprievodnej neutropénie prebiehajú podobne ako infekcie u bežnej populácie pacientov (pozri vyššie uvedené špecifiká). Diagnostika a liečba vážnych vírusových a mykotických infekcií patrí na špecializované pracoviská. Vzhľadom k zvyklostiam na

Slovensku je treba spomenúť, že *herpes zoster* – pomerne častá komplikácia u onkologických pacientov – sa lieči najmä virostatikami (zvyčajne acyklovir, valacyklovir) a nielen podpornou liečbou.

**h. doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc.**

Katedra klinickej onkológie SZU  
a Oddelenie klinickej hematológie a transfúziológie NOÚ,  
Klenová 1, 833 10 Bratislava  
e-mail: lubos.drgona@nou.sk

---

### Literatúra

1. Glauser MP, Pizzo PA (editors). Management of infections in immunocompromised patients, W. B. Saunders Co, 2000: 473 s.
2. Hughes WT et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis, 2002; 34: 730–751.
3. Rolston KVI. Outpatient management of febrile, neutropenic patients. Infections in medicine, 1995; 12: 12–15.
4. Link H et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients. Ann Hematol, 2003; 82 (suppl. 2): S105–S117.