

# Leczenie chorych na nowotwory z zakażeniem i neutropenią

*Bernardo Leon Rapoport*

Semin Oncol 2011, 38: 424-430.

**Dr Rapoport,**  
Medical Oncology Centre  
of Rosebank,  
Johannesburg,  
Republika Południowej Afryki.

**Adres do korespondencji:**  
Bernardo Leon Rapoport, MD,  
PO Box 2040, Parklands 2121,  
Johannesburg, South Africa,  
e-mail: brapoport@icon.co.za

Autor nie zgłasza żadnych  
korzyści finansowych.

Zakażenia są główną przyczyną chorobowości i umieralności chorych na nowotwory. Na ryzyko zakażenia wpływają intensywność i czas trwania chemioterapii. Nowotworom, zwłaszcza układu krwiotwórczego, może towarzyszyć zaburzenie funkcji układu odpornościowego. Czynniki sprzyjającymi są: umiejscowienie nowotworu, utrzymywanie cewników wprowadzonych do żył, wynikająca z choroby podstawowej neutropenia, uszkodzenia błon śluzowych, leczenie kortykosteroidami i przeciwciałami monoklonalnymi, zaburzenie czynności śledziony oraz stosowanie chemioterapii lub radioterapii. Występowanie bakteriemii udowodniono u około 25% chorych z gorączką neutropeniczną. Na wybór leku zastosowanego empirycznie wpływają czynniki uzależnione zarówno od chorego, jak i od ośrodka, w którym jest on leczony. Wytyczne i ogólne instrukcje powinny uwzględniać miejscowe uwarunkowania epidemiologiczne. Leczenie hematopoetycznymi czynnikami wzrostu należy zarezerwować dla chorych z gorączką i neutropenią oraz chorych obciążonych dużym ryzykiem wystąpienia powikłań zakażenia i nieskuteczności leczenia. Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) opracowało wskaźnik ryzyka (risk index), który pomaga oszacować ryzyko wystąpienia powikłań oraz wynik leczenia.

Zakażenia są główną przyczyną chorobowości i umieralności chorych na nowotwory. Ryzyko ich wystąpienia zależy od rodzaju nowotworu, a także od intensywności i czasu trwania chemioterapii immunosupresyjnej. Zasadnicze znaczenie ma ocena ilościowych i jakościowych zaburzeń układu odpornościowego oraz swoistych drobnoustrojów chorobotwórczych w połączeniu z wywiadem chorobowym, wynikami badania przedmiotowego, a także badań obrazowych i laboratoryjnych. W niniejszym artykule omówiono ogólnie zakażenia występujące w przebiegu nowotworów, czynniki sprzyjające ich rozwojowi oraz postępowanie z chorymi z gorączką neutropeniczną.

## CZYNNIKI SPRZYJAJĄCE ROZWOJOWI ZAKAŻENIA

Chorzy na nowotwory tworzą niejednorodną populację zarówno pod względem rodzaju nowotworu, jak i stopnia immunosupresji. Rozwojowi zakażenia może sprzyjać wiele czynników.

Nowotwory układu krwiotwórczego

W przebiegu nowotworów układu krwiotwórczego mogą wystąpić zaburzenia układu odpornościowego powodujące zwiększoną podatność na zakażenia bakteriami otoczkowymi, głównie paciorkowcem zapalenia płuc (*Streptococcus pneumoniae*), który powoduje nawracające zakażenia zatok obocznych nosa, płuc, posocznicy oraz uogólnione zakażenie.

- W przewlekłej białaczce limfatycznej często występuje hipogammaglobulinemia,<sup>1</sup> a zmniejszenie miana IgG zwiększa ryzyko rozwoju ciężkich infekcji.<sup>1</sup>

- Szpiczak mnogi i inne dyskracje komórek plazmatycznych, mimo zwiększenie całkowitego miana immunoglobulin, powodują często hipogammaglobulinemię czynnościową. Zakażenia wywołane paciorkowcem zapalenia płuc i pałeczką grypy (*Haemophilus influenzae*) pojawiają się wcześniej w przebiegu choroby,<sup>2</sup> natomiast u chorych odpowiadających na chemioterapię częściej występują zakażenia wywołane przez gronkowiec złocisty (*Staphylococcus aureus*) i drobnoustroje Gram-ujemne. Leczenie celowane, np. bortezomibem, zwiększa ryzyko reaktywacji zakażenia wirusami opryszczki pospolitej (*Herpes simplex*) i półpaśca (*Herpes zoster*), a przeszczepienie komórek macierzystych hematopojezy zwiększa ryzyko zakażenia laseczką *Clostridium difficile*, wirusem cytomegalii (CMV) i grzybami oportunistycznymi.<sup>3</sup>

- Białaczka włochatokomórkowa: zakażenia mogą być powodowane przez nietypowe drobnoustroje chorobotwórcze, takie jak prątki z rodzaju *Mycobacterium* oraz *Listeria*.<sup>4</sup>

- U chorych na ziarnicę złośliwą (chłoniak Hodgkina) znaczne zaburzenie funkcji układu odpornościowego zwiększa ryzyko wystąpienia: toksoplazmozy, nokardiozy, pneumocystozy, kryptokokozy, zakażeń prątkami oraz wirusem półpaśca.<sup>5</sup> Większość zakażeń oportunistycznych rozwija się u chorych z postępującym nowotworem, u których zastosowano kortykosteroidy i/lub chemioterapię.<sup>6</sup>

- Odrębną grupę stanowią chorzy na chłoniaki niezziarnicze (non-Hodgkin lymphoma, NHL) związane z zakażeniem ludzkim wirusem nabytego niedoboru odporności (human immunodeficiency virus, HIV), zagrożeni rozwojem różnych zakażeń oportunistycznych.<sup>7</sup>

#### Nowotwory lite

Czynniki anatomiczne mogą sprzyjać rozwojowi zakażenia.

- Nowotwory narządów głowy i szyi mogą drażnić do szyi i dna jamy ustnej.

- Rak przełyku może zwiększać ryzyko wystąpienia zachyłkowego zapalenia płuc.

- Nowotwory rosnące w świetle oskrzeli są przyczyną nawracających zakażeń poniżej miejsca zwężenia.

- Nowotwory jamy brzusznej mogą powodować zwężenie dróg moczowo-płciowych, wątrobowo-żółciowych lub przewodu pokarmowego, sprzyjając powstaniu odmiedniczkowego zapalenia nerek, zapalenia dróg żółciowych oraz tworzeniu się ropni.

- Nowotwory piersi zwiększają ryzyko powstania ropni, spowodowanych najczęściej zakażeniem gronkowcem złocistym.

#### Radioterapia

Radioterapia przyczynia się do uszkodzenia ciągłości nabłonka, powstawania martwicy oraz upośledzenia ukrwienia tkanek, co utrudnia gojenie ran. Powikłaniami ze strony narządów trzewnych są popromienne zapalenie płuc, zapalenie przełyku i zapalenie jelit.

#### Cewniki żyłne

Cewniki i porty A wprowadzane do światła żył w celu podawania chemioterapeutyków są potencjalnych źródłem zakażenia.<sup>8</sup>

#### NEUTROPENIA

U chorych na ostrą białaczkę i zespoły mielodysplastyczne neutropenia może się rozwinąć niezależnie od chemioterapii. Powstaje ona wskutek wyparcia szpiku kostnego przez komórki nowotworowe. Chorzy, u których neutropenia jest wtórna do mieloablacyjnej chemioterapii, są obciążeni większym ryzykiem wystąpienia zakażeń zagrażających życiu ze względu na jednoczesne rozległe uszkodzenie błon śluzowych, powodowane przez cytostatyki.

W ostrej białaczce ryzyko wystąpienia infekcji jest największe,<sup>9</sup> gdy bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (absolute neutrophil count, ANC) jest mniejsza niż 100/ $\mu$ l. U wszystkich chorych z neutropenią (ANC < 100/ $\mu$ l) zakażenie pojawiło się w ciągu 3 tygodni, a ciężkie zakażenie w ciągu 6 tygodni. Prawdopodobieństwo przeżycia chorych dotkniętych ciężkim zakażeniem zależy zarówno od wyjściowej liczby granulocytów, jak i od zwiększenia liczby granulocytów obojętnochłonnych w pierwszym tygodniu leczenia.

Aspergiloza rzadko występuje u chorych na białaczkę, jeśli neutropenia utrzymuje się krócej niż 2 tygodnie.<sup>10</sup> Po 14 dniach ryzyko jej rozwoju znacznie się zwiększa. Inwazyjna aspergiloza jest główną przyczyną śmierci chorych z neutropenią utrzymującą się po przeszczepieniu komórek macierzystych hematopojezy (haematopoietic stem cells transplantation, HSCT).<sup>11</sup>

Nieobecność typowych objawów może opóźnić rozpoznanie zakażenia u chorych z granulocytopenią. Niemal wszyscy chorzy, u których ANC jest mniejsza niż 100/ $\mu$ l, gorączkują. Niemniej objawy infekcji w badaniu fizykalnym występują rzadziej u chorych z neutropenią niż przy prawidłowej liczbie granulocytów.

Funkcja immunologiczna błon śluzowych

Chemioterapia i radioterapia upośledzają funkcję immunologiczną błon śluzowych. Błona śluzowa wyściełająca przewód pokarmowy, zatoki oboczne nosa i układ oddechowy oraz układ moczowo-płciowy stanowi pierwszą linię obrony organizmu przed drobnoustrojami chorobotwórczymi. Leczenie przeciwnowotworowe uszkadza tę barierę, umożliwiając wtargnięcie lokalnej mikroflory bakteryjnej. U osób poddanych alogenicznemu HSCT na zaburzenie funkcji immunologicznej błon śluzowych wpływa również choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (graft-versus-host disease, GVHD).

Leki immunosupresyjne niezwiązane z wystąpieniem neutropenii

#### *Kortykosteroidy*

Kortykosteroidy powodują zwiększenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, przyspieszając ich uwalnianie ze szpiku kostnego i hamując ich usuwanie z krążenia. Osłabiają też przyleganie granulocytów obojętnochłonnych do śródbłonna naczyń, hamując przez to ich przemieszczanie się do obszarów zapalenia.<sup>12</sup> Kortykosteroidy wywołują obwodową monocytopenię nasilaną przez upośledzenie takich czynności monocytów jak chemotaksja, aktywność bakteriobójcza oraz wytwarzanie interleukiny 1 (IL-1) i czynnika martwicy nowotworu  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ).

Kortykosteroidy hamują aktywację limfocytów T i powodują obwodową limfocytopenię. Redystrybucja dotyczy głównie limfocytów T, ale większe dawki kortykosteroidów hamują również wytwarzanie immunoglobulin przez limfocyty B. W leczeniu chorych na nowotwory układu krwiotwórczego stosuje się kortykosteroidy w dużych dawkach, często w połączeniu z innymi lekami immunosupresyjnymi, co zwiększa ryzyko rozwoju zakażenia szerokim spektrum patogenów bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych i pierwotniakami.

#### *Przeciwciała monoklonalne*

Rytuksymab jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciw antygenowi CD20. Skuteczność rytuksymabu wykazano u chorych na różne nowotwory układu krwiotwórczego.<sup>13</sup> Leczenie rytuksymabem znacząco zwiększa częstość występowania hipogammaglobulinemii u chorych po autologicznym HSCT.<sup>14</sup> Opisano też obwodową cytotopenię, a zwłaszcza neutropenię po leczeniu rytuksymabem, ale przyczyn ich występowania nie wyjaśniono.<sup>15</sup> Długotrwałe podawanie rytuksymabu sprzyja reaktywacji wirusów. Opisano kilka przypadków reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, zaostrzenia przewlekłego wirusowego

zapalenia wątroby typu C oraz zwiększenia liczby kopii wirusa. Dochodzi również do reaktywacji adenowirusa, CMV i wirusa ospy wietrznej.<sup>16</sup>

Alemtuzumab, humanizowane przeciwciało monoklonalne przeciw antygenowi powierzchniowemu limfocytów CD52, jest stosowany w leczeniu chorych na B komórkową przewlekłą białaczkę limfocytową. Alemtuzumab eliminuje zarówno nowotworowe, jak i prawidłowe komórki CD52 dodatnie. Skumulowane działanie kolejnych kursów leczenia oraz samej choroby osłabia odpowiedź immunologiczną na niektóre patogeny bakteryjne, grzybicze i wirusowe.<sup>17</sup>

#### *Splenektomia*

Śledziona jest rezerwuarem, w którym dochodzi do szybkiej prezentacji antygeny i wytwarzania przez limfocyty B przeciwciał opsonizujących. Makrofagi śledzionowe usuwają zarówno opłaszczone, jak i nieopłaszczone przeciwciałami składniki krwi, chroniąc chorych przed zakażeniem bakteriami otoczkowymi.

Chorzy po usunięciu śledziony są zatem narażeni na ryzyko rozwoju posocznicy w następstwie zakażenia bakteriami otoczkowymi. Najczęstszym drobnoustrojem chorobotwórczym jest paciorkowiec zapalenia płuc, rzadszymi zaś pałeczka grypy i dwoinka zapalenia opon mózgowych (*Neisseria meningitidis*).<sup>18</sup>

#### *Przeszczepienie komórek macierzystych hematopoezy*

Rodzaj patogenów wywołujących infekcje po HSCT zależy od rodzaju dysfunkcji układu immunologicznego w kolejnych etapach procedury. We wczesnym okresie neutropenia jest głównym zaburzeniem odporności biorcy. Chorzy poddani przeszczepieniu są narażeni na te same patogeny bakteryjne i grzybicze, które zagrażają chorym otrzymującym mieloablacyjną chemioterapię bez HSCT. W pierwszym miesiącu po HSCT wraz z polekowym zapaleniem błon śluzowych obserwuje się występowanie ciężkich zakażeń błon śluzowych i skóry wywołanych wirusem opryszczki. Po wszczepieniu się komórek macierzystych hematopoezy gorączka i zapalenie błon śluzowych zwykle ustępują, a ryzyko rozwoju poważnych zakażeń bakteryjnych i grzybiczych zmniejsza się. Ryzyko zakażenia grzybami filamentowymi w tym okresie jest wyraźnie związane z nasileniem GVHD oraz rodzajem schematu immunosupresji.<sup>19</sup>

Diagnostyka i leczenie chorych z gorączką neutropeniczną

U chorych z gorączką neutropeniczną w przebiegu nowotworu często występuje jawne lub ukryte zakażenie. Bakteriemię udaje się udokumentować zaledwie

u 25% z nich. Objawy kliniczne mogą być ograniczone do gorączki pojawiającej się po chemioterapii. Bardzo ważne jest pamiętać, że u chorych z gorączką neutropeniczną typowe objawy zakażenia mogą być dyskretne lub nawet nie występują z powodu immunosupresji. Ze względu na duże ryzyko gwałtownej progresji do posocznicy zaleca się szybkie rozpoczęcie empirycznej antybiotykoterapii preparatem o szerokim spektrum działania.

Bakteriemia zależy od nasilenia (największe ryzyko stwarza ACN  $<100/\mu\text{l}$ ) i czasu trwania neutropenii. Gwałtowne zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych jest również czynnikiem ryzyka rozwoju zakażenia, natomiast cechy regeneracji szpiku kostnego (nawet jeśli liczba granulocytów obojętnochłonnych utrzymuje się  $<500/\mu\text{l}$ ) są korzystnym czynnikiem rokowniczym. Dlatego w nowotworach układu krwiotwórczego, a zwłaszcza w białaczkach, ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej jest znacznie większe niż w guzach litych.<sup>20</sup>

Mianem gorączki neutropenicznej określa się: 1) temperaturę ciała  $>38,3^{\circ}\text{C}$  ( $101^{\circ}\text{F}$ ) w pojedynczym pomiarze w jamie ustnej lub utrzymywanie się przez ponad godzinę temperatury  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$  ( $100,4^{\circ}\text{F}$ ), 2) ANC  $<500/\mu\text{l}$  lub  $<1000/\mu\text{l}$  z dużym ryzykiem szybkiego spadku do  $<500/\mu\text{l}$ . Konieczne jest dokładne zebranie wywiadu chorobowego, staranne przeprowadzenie badania przedmiotowego oraz wstępnej oceny laboratoryjnej. Z badań dodatkowych należy wykonać: pełną morfologię krwi z rozmazem krwinek białych, ocenę parametrów biochemicznych, w tym funkcji wątroby, posiewy próbek krwi pobranych z dwóch różnych miejsc (w tym z każdego kanału centralnego cewnika żylnego), posiew moczu i radiologiczne zdjęcie klatki piersiowej. Przed rozpoczęciem leczenia antybiotykami trzeba ocenić wszelkie możliwe ogniska zakażenia, takie jak zmiany skórne lub płwocina. Swoistymi elementami badania klinicznego przeprowadzanego u chorych z gorączką neutropeniczną są: 1) badanie okulistyczne i badanie zatok obocznych nosa, 2) szczegółowe badanie skóry i paznokci, 3) ocena miejsc wprowadzenia cewników, ran chirurgicznych oraz miejsc pobierania wycinków a także 4) ocena oraz badanie palpacyjne krocza i okolicy odbytu. Badanie skóry i paznokci może ujawnić zmiany świadczące o występowaniu zakażenia układowego (wrzodziejące zapalenie skóry wywołane zakażeniem pałeczki ropy błękitnej [*Pseudomonas aeruginosa*] lub wysypka rumieniowo-grudkowa spowodowana rozsiałą kandydozą).

Gorączkę neutropeniczną należy uznać za stan nagły i nie powinno się zwlekać z rozpoczęciem empirycznego leczenia antybiotykami, jeśli wynik posiewu pobranego materiału nie jest dostępny.<sup>21</sup> Po wstępnym badaniu

TABELA 1

Poważne powikłania gorączki neutropenicznej	
1.	Hipotensja: ciśnienie skurczowe $<90$ mm Hg lub konieczność stosowania leków presyjnych pozwalających na utrzymanie ciśnienia tętniczego krwi
2.	Niewydolność oddechowa: ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej $<60$ mm Hg w czasie oddychania powietrzem lub konieczność zastosowania sztucznej wentylacji
3.	Przyjęcie na oddział intensywnej terapii
4.	Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe
5.	Splątanie lub zaburzenia psychiczne
6.	Cechy zastoinowej niewydolności serca na radiologicznym zdjęciu klatki piersiowej wymagające leczenia
7.	Krwawienie wymagające przetoczenia krwi
8.	Zaburzenia rytmu serca lub zmiany w zapisie elektrokardiograficznym wymagające leczenia
9.	Niewydolność nerek wymagająca diagnostyki lub leczenia nawodnieniem dożylnym, dializowania albo jakiegokolwiek innej interwencji
10.	Inne powikłania uznane przez lekarza za poważne lub mające znaczenie kliniczne*

\*Wszystkie oceniane przez tego samego lekarza. Pierwotne zakażenia wirusowe lub grzybicze udokumentowane badaniami mikrobiologicznymi, występujące w trakcie epizodu gorączki, którym nie towarzyszyły żadne powikłania i które ustąpiły po leczeniu, uznano za element procesu zakaźnego i nie uznano ich za poważne działania niepożądane.

TABELA 2

System punktacji MASCC	
Cecha	Liczba punktów
Nasilenie choroby: przebieg bezobjawowy lub objawy łagodne	5
Niewystępowanie hipotensji	5
Niewystępowanie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc	4
Guz lity lub bez wcześniejszego zakażenia grzybiczego	4
Brak cech odwodnienia	3
Nasilenie choroby: objawy umiarkowane	3
Chory leczony w ambulatorium	3
Wiek $<60$ lat	2

Uwaga: Punkty przypisane zmiennej „nasilenie choroby” nie sumują się. Teoretycznie zatem maksymalna liczba punktów to 26.

przedmiotowym kluczowe znaczenie ma powtarzanie tego badania w regularnych odstępach w celu monitorowania odpowiedzi na leczenie oraz aby rozpoznać pojawienie się objawów zakażenia niewystępujących podczas badania wstępnego. W kolejnych epizodach neutropenii może dochodzić do nawrotów inwazyjnych zakażeń grzybiczych. Utrzymywaniu się neutropenii towarzyszy zwiększone ryzyko inwazyjnego zakażenia grzybiczego.

W rozpoznawaniu gorączki neutropenicznej należy zwrócić uwagę na następujące sytuacje kliniczne:

- Zapalenie okrężnicy wywołane przez laseczkę *C. difficile* u chorego zgłaszającego się z powodu gorączki neutropenicznej i biegunki może być następstwem nawrotu zapalenia okrężnicy.
- Leczenie kortykosteroidami zwiększa ryzyko zakażenia patogenami oportunistycznymi (np. *Pneumocystis carinii*).

Po chemioterapii może się rozwinąć zapalenie błon śluzowych. Zmianom o dużym nasileniu często towarzyszy infekcja wirusem opryszczki. Kandydoza jamy ustnej jest następstwem upośledzenia odporności. U chorych z długotrwałą neutropenią lub leczonych jednocześnie dużymi dawkami kortykosteroidów zakażenie grzybicze podniebienia (wywołane szczepami *Zygomycetes* lub *Aspergillus*) bywa wskazaniem do pilnej interwencji chirurgicznej. Najczęstszym objawem takiego zakażenia jest pojawienie się czarnego obszaru martwicy.

#### SCHEMATY ANTYBIOTYKOTERAPII EMPIRYCZNEJ

##### Perspektywa historyczna

We wczesnych latach 70. ubiegłego stulecia chorych z gorączką neutropeniczną w przebiegu nowotworu leczono empirycznie karbenicyliną i gentamycyną. Stosowanie leczenia skutecznego również wobec zakażenia pałeczką ropy błękitnej bardzo znacznie poprawiło przeżycie w porównaniu z obserwowanym w historycznej grupie kontrolnej. Skojarzone leczenie empiryczne zwiększa prawdopodobieństwo, że co najmniej jeden z antybiotyków okaże się aktywny wobec wyhodowanych drobnoustrojów chorobotwórczych przed wykonaniem antybiogramu. W warunkach *in vitro* wykazano synergistyczne działanie antybakteryjne skojarzenia antybiotyku β-laktamowego z aminoglikozydem gentamycyną. Od tamtej pory typowy schemat skojarzonego leczenia chorych z gorączką neutropeniczną zawiera penicylinę aktywną przeciw szczepom *Pseudomonas* oraz aminoglikozyd, w połączeniu z lekiem aktywnym wobec gronkowców, np. wankomycyny, lub bez takiego leku.

W latach 80. XX wieku zmienił się rodzaj drobnoustrojów chorobotwórczych wywołujących najczęściej zakażenia u chorych na nowotwory. Podczas gdy w latach 60. i 70. bakteriami powodowały głównie bakterie Gram-ujemne (pałeczki *Enterobacter* i pałeczka ropy błękitnej), w latach 80. i 90. zaczęły przeważać zakażenia bakteriami Gram-dodatnimi.<sup>22</sup> W przeprowadzonej niedawno metaanalizie wykazano skuteczność wczesnego empirycznego leczenia chorych z gorączką empiryczną antybiotykiem β-laktamowym o szerokim zakresie działania obejmującym pałeczki z rodzaju *Pseudomonas*. Dodanie

empirycznego aminoglikozydu zwiększa toksyczność leczenia, nie poprawia natomiast przeżycia.<sup>23-25</sup> Stosowanie antybiotyków aminoglikozydowych powinno być ograniczone do chorych niestabilnych hemodynamicznie. Ważną alternatywę dla aminoglikozydów zwłaszcza u chorych z upośledzeniem czynności nerek stanowi cyprofloksacyna (dodana do schematu wielolekowego).<sup>23-25</sup>

Uzasadnieniem dla dodania wankomycyny do schematów empirycznego leczenia chorych z gorączką neutropeniczną jest zwiększający się odsetek zakażeń bakteriami Gram-dodatnimi. Zmiana ta wynika z coraz powszechniejszego stosowania cewników żylnych i coraz częstszych zakażeń tych cewników gronkowcami koagulazo ujemnymi, będącymi główną przyczyną bakteriemii u chorych na nowotwory. Wśród powszechnie rozpoznawanych u chorych z neutropenią zakażeń bakteriami Gram-dodatnimi oporność na działanie cefalosporyn wykazują zwykle: oporny na metycylinę gronkowiec złocisty (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA), koagulazo ujemne szczepy gronkowca oraz szczepy *Enterococcus*.<sup>22</sup>

W wielu badaniach oceniano przydatność pojedynczych i wielolekowych schematów stosowanych w połączeniu lub bez wankomycyny. W największym z nich porównywano ceftiazydym z amikacyną podawane w połączeniu lub bez wankomycyny chorym z gorączką neutropeniczną.<sup>26</sup> Dodanie wankomycyny nie wpłynęło korzystnie na czas utrzymywania się gorączki ani na chorobowość lub umieralność związane z zakażeniem bakteriami Gram-dodatnimi. Należy zatem unikać rozpoczynania empirycznej antybiotykoterapii wankomycyną i innymi lekami zwalczającymi bakterie Gram-dodatnie.

Początkowe empiryczne leczenie schematami dwulekowymi może być właściwe u chorych niestabilnych lub chorych przebywających w ośrodkach, w których często występują zakażenia drobnoustrojami chorobotwórczymi opornymi na wiele leków. U wszystkich chorych z gorączką neutropeniczną należy jednak przeprowadzić stratyfikację ryzyka w chwili przyjęcia do szpitala, a u chorych obciążonych małym ryzykiem powinno się rozważyć zastosowanie monoterapii lub doustnej antybiotykoterapii skojarzonej.

Takie postępowanie powinno dotyczyć przede wszystkim chorych na nowotwory lite, z ujemnymi wynikami posiewów krwi i prawidłowym wynikiem radiologicznego zdjęcia klatki piersiowej. Chorzy, u których gorączka ustępuje i czują się coraz lepiej, mogą być wcześniej wypisani ze szpitala. Jeśli gorączce neutropenicznej nie towarzyszą powikłania, nie jest konieczne rutynowe podawanie czynników wzrostu. Antybiotykoterapię należy kontynuować do czasu ustąpienia gorączki i przywrócenia prawidłowej liczby granulocytów obojętnochłonnych. Czas prowadzenia antybiotykoterapii w tej grupie chorych budzi jednak kontrowersje.

## UTRZYMUJĄCA SIĘ GORĄCZKA U CHOROGE Z NEUTROPENIĄ

Po rozpoczęciu leczenia schematem dobranym empirycznie chory wymaga starannej obserwacji. W trakcie utrzymywania się gorączki neutropenicznej badanie przedmiotowe powinno się przeprowadzać co najmniej raz na dobę. Zmiany w początkowym schemacie antybiotykoterapii wprowadza się na podstawie nowych objawów uwidoczniionych w badaniu przedmiotowym (np. wcześniej niedostrzegane wyraźnie ognisko zakażenia), badaniach radiologicznych i posiewach.

Leczenie antybiotykami należy kontynuować przez cały czas utrzymywania się gorączki neutropenicznej. Pojawiające się nowe objawy zakażenia u chorych z neutropenią bywają dyskretne, dlatego trzeba ich intensywnie poszukiwać. Dolegliwości i objawy powinno się systematycznie oceniać codziennie.

### Często spotykane sytuacje

- Pojawienie się nowych zmian o typie plam rumieniowych bywa wskazaniem do wykonania biopsji i posiewów, ponieważ może przemawiać za skórnym lub rozsianym zakażeniem bakteryjnym albo grzybiczym.

- W miejscach wprowadzenia cewników, w ranach chirurgicznych i w miejscach, z których pobierano wyćinki, należy starannie poszukiwać cech zakażenia. Jedyne objawy zakażenia u chorych z neutropenią mogą być gorączka i miejscowa tkliwość.

- Rozsiana wysypka plamisto-grudkowa może sugerować reakcję na stosowane leki, trzeba jednak pobrać posiewy, by wykluczyć zakażenie.

- Ważnym objawem klinicznym jest zamglenie wzroku. Może wskazywać zarówno na proces toczący się w ośrodkowym układzie nerwowym, jak i na zapalenie rogówki lub gałki ocznej w przebiegu zakażenia bakteriami, wirusami bądź drożdżami. Konieczne może być dokładne badanie okulistyczne przeprowadzone przez specjalistę. Może być wskazane wykonanie rezonansu magnetycznego mózgu w połączeniu z nakłuciem lędźwiowym lub bez niego.

- U chorych otrzymujących duże dawki kortykosteroidów objawy zakażenia górnych dróg oddechowych w trakcie utrzymującej się neutropenii (powyżej 10 dni) mogą być następstwem zakażenia grzybiczego. Tomografia komputerowa ma większą czułość i umożliwia pewniejsze rozpoznanie choroby niż radiologiczne zdjęcie klatki piersiowej. Jeśli to możliwe, powinno się wykonać biopsję aspiracyjną uwidoczniionych zmian, zwłaszcza gdy utrzymują się radiologiczne cechy naciekania płuca.

- U chorych z podejrzeniem zakażenia jelit lub okolicy odbytu zastosowany schemat antybiotykoterapii

o szerokim zakresie działania powinien uwzględniać leki działające przeciw bakteriom beztlenowym, np. metronidazol.

### Nadkażenie w trakcie neutropenii

Utrzymywanie się gorączki jest wskazaniem do wykonania częstych posiewów krwi pobranej z różnych miejsc, by uniknąć opóźnienia w podaniu celowanej antybiotykoterapii.

### Empiryczne leczenie przeciwgrzybicze

Przed wprowadzeniem standardowego empirycznego leczenia przeciwgrzybiczego umieralność z powodu zakażeń grzybiczych (często rozpoznawanych dopiero podczas badania pośmiertnego) u chorych na nowotwory była duża. Prospektywne badania randomizowane wykazały, że empiryczne leczenie amfoterycyną B zmniejszało częstość występowania zakażeń grzybiczych u leczonych antybiotykami chorych z neutropenią i utrzymującą się gorączką.<sup>27</sup> Ponieważ zakażenia grzybicze rzadko rozwijają się w pierwszym tygodniu gorączki neutropenicznej, empiryczne leczenie amfoterycyną B (w dawce 0,5-0,6 mg/kg/24 h) typowo rozpoczyna się między 4 a 7 dniem. Empiryczne leczenie przeciwgrzybicze należy kontynuować przez cały czas trwania neutropenii. W niektórych sytuacjach klinicznych, a także wówczas, gdy konwencjonalna amfoterycyna B okazuje się zbyt toksyczna, aktywniejsze mogą się okazać lipidowe preparaty amfoterycyny B oraz azole przeciwgrzybicze.<sup>28</sup>

### Ambulatoryjne leczenie antybiotykami chorych z gorączką neutropeniczną

Dawniej gorączka neutropeniczna powodowała dużą umieralność, konieczne było zatem pilne rozpoczęcie leczenia antybiotykami i przyjęcie chorego do szpitala. Pobyt w szpitalu trwał zwykle do czasu ustąpienia neutropenii. W późniejszych badaniach wykazano, że chorych z gorączką neutropeniczną można stratyfikować w zależności od ryzyka.

W celu oceny ryzyka Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) opracowało wskaźnik ryzyka (risk index), na podstawie którego można przewidzieć częstość występowania powikłań (tab. 1).<sup>29</sup> Wskaźnik ten składa się z siedmiu niezależnych czynników prognostycznych, z których każdy ocenia się w chwili rozpoznania gorączki neutropenicznej i przydziela odpowiednią liczbę punktów. Wskaźnik MASCC wynoszący  $\geq 21$  cechuje chorych obciążonych małym ryzykiem, których można leczyć antybiotykami w warunkach ambulatorium (tab. 2). Wiarygodność

oceny za pomocą tego wskaźnika badano również w populacjach chorych leczonych w innych ośrodkach.<sup>30-32</sup>

Największe obawy związane z wczesnym wypisaniem ze szpitala lub leczeniem chorego z gorączką neutropeniczną w warunkach ambulatoryjnych budzi możliwość wystąpienia zagrażających życiu powikłań, które można opanować dzięki wczesnemu rozpoznaniu i leczeniu. Wyniki większości badań oceniających ambulatoryjną antybiotykoterapię są zachęcające w grupie chorych obciążonych małym ryzykiem.<sup>30-34</sup> Badania te cechują jednak poważne ograniczenia. W żadnym z nich nie uczestniczyło więcej niż 200 chorych, zatem moc badań jest zbyt mała, by wykryć niewielkie różnice między grupami. Ambulatoryjna antybiotykoterapia jest wprawdzie powszechnie wykorzystywana, ale nie można jej uznać za standardową metodę postępowania. Konieczne jest przeprowadzenie randomizowanych badań klinicznych cechujących się wystarczającą mocą statystyczną, by dokładniej określić, u których chorych ambulatoryjne leczenie gorączki neutropenicznej jest bezpieczne, a także ustalić optymalne schematy antybiotykoterapii (podawanej doustnie lub dożylnie) dla różnych podgrup chorych.

Chorzy z posocznicą o ciężkim przebiegu lub będący we wstrząsie septycznym wymagają intensywnego leczenia, w tym intensywnego nawodnienia i dożylnego podania antybiotyków o szerokim zakresie działania. Należy poważnie rozważyć wczesne włączenie leków przeciwgrzybiczych, zwłaszcza u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego. Modyfikacje leczenia powinny się opierać na wynikach posiewów i analizy wrażliwości drobnoustrojów.

#### Czynniki wzrostu układu krwiotwórczego

Czynniki wzrostu układu krwiotwórczego to rodzina cytokin regulujących proliferację, różnicowanie i żywotność komórek progenitorowych hematopoezy oraz dojrzałych elementów morfotycznych krwi. Czynnikiem stymulującym kolonie granulocytów (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) (filgrastym lub lenograstym) reguluje wytwarzanie, dojrzewanie i czynność granulocytów obojętnochłonnych.<sup>35</sup> Podanie G-CSF ludziom powoduje zależne od dawki zwiększenie liczby krążących granulocytów obojętnochłonnych, któremu towarzyszy ekspansja linii mieloidalnej w szpiku oraz przyspieszenie wytwarzania granulocytów obojętnochłonnych dzięki skróceniu czasu dojrzewania komórki macierzystej do dojrzałego granulocyta. Chociaż działania niepożądane są zwykle łagodne, niektórzy chorzy skarżą się na bóle kostne. Rzadko natomiast obserwuje się gorączkę i zwiększenie masy ciała. Pegfilgrastym jest G-CSF

o przedłużonym czasie działania.<sup>35,36</sup> Bezpieczeństwo i skuteczność pegfilgrastymu podawanego w pojedynczej dawce na każdy kurs chemioterapii oceniano w badaniach klinicznych z udziałem chorych otrzymujących chemioterapię mielosupresyjną z powodu raka piersi, raka płuca, NHL lub ziarnicy złośliwej. Okazał się on również skuteczny jak G-CSF.

Stosowanie G-CSF jest korzystne, przyspiesza bowiem odnowę granulocytów obojętnochłonnych, skraca czas utrzymywania się gorączki i pobytu chorego w szpitalu. Koszt G-CSF jest nadal duży, a podawanie go nie zmniejsza umieralności wywołanej leczeniem. Kontrowersje wzbudziły wyniki przeprowadzonego niedawno badania, w którym rezultaty stosowania G-CSF u starszych chorych z NHL okazały się całkiem odmienne. Profilaktyczne podawanie G-CSF zmniejszało częstość występowania wtórnej do mielotoksycznej chemioterapii neutropenii, gorączki neutropenicznej oraz zakażeń u chorych w tej grupie. Wydaje się, że u chorych w podeszłym wieku z zaawansowanym agresywnym NHL stosowanie schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon, CHOP-14) w rytmie co 14 dni, możliwe dzięki zastosowaniu G-CSF, prowadzi do poprawy przeżycia wolnego od zdarzeń niepożądanych (ryzyko względne [relative risk, RR] 0,66,  $p=0,003$ ) oraz całkowitego przeżycia (RR 0,58,  $p < 0,001$ ) w porównaniu z leczeniem schematem CHOP co 21 dni.<sup>37</sup>

American Society of Clinical Oncology (ASCO) oraz European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ustaliły autorytatywne wytyczne dotyczące profilaktycznego i leczniczego stosowania G-CSF w praktyce klinicznej.<sup>38,39</sup> W uaktualnionych wytycznych ASCO uznano, że profilaktyczne stosowanie G-CSF podczas chemioterapii, w której ryzyko wystąpienia gorączki neutropenicznej nie przekracza 20%, nie jest ekonomicznie uzasadnione.

Podczas stosowania chemioterapii o mniejszej mielotoksyczności profilaktyczne podawanie G-CSF zaleca się jedynie chorym z obecnymi czynnikami ryzyka, jak np. zmniejszona zdolność regeneracyjna szpiku, lub jeżeli podczas poprzednich kursów tej samej chemioterapii obserwowano epizody gorączki neutropenicznej. W wielu sytuacjach nie wykazano korzyści z utrzymania dużych dawek cytostatyków, zatem redukcja dawek leków może być uzasadnioną alternatywą.

Zgodnie z wytycznymi EORTC G-CSF powinno się stosować podczas chemioterapii związanej z występowaniem gorączki neutropenicznej u 10-20% chorych.<sup>39</sup> Należy też zwracać szczególną uwagę na zależne od chorego czynniki zwiększające ryzyko pojawienia się gorączki neutropenicznej. EORTC zaleca profilaktycznie stosowanie G-CSF w sytuacjach,

w których gęstość i intensywność dawek chemioterapii dają szansę na poprawę całkowitego przeżycia. Można również stosować G-CSF, jeżeli zredukowanie dawek lub gęstości cykli chemioterapii wiąże się z pogorszeniem wyników leczenia.

© 2011, 2012 Elsevier Inc. All rights reserved. This article from *Seminars in Oncology* 2011,38:424-430 Management of the Cancer Patient with Infection and Neutropenia by Bernardo Leon Rapoport is translated and reprinted with permission of Elsevier.

## PIŚMIENNICTWO

- 1 Morrison VA. Infectious complications in patients with chronic lymphocytic leukemia: pathogenesis, spectrum of infection, and approaches to prophylaxis. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:365-70.
- 2 Savage DG, Lindenbaum J, Garrett TJ. Biphasic pattern of bacterial infection in multiple myeloma. *Ann Intern Med* 1982;96:47-50.
- 3 Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma. *Semin Hematol* 2009;46:277-88.
- 4 Kraut EH. Clinical manifestations and infectious complications of hairy-cell leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003;16:33-40.
- 5 Fisher RI, DeVita VT Jr, Bostick F, et al. Persistent immunologic abnormalities in long-term survivors of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1980;92:595-9.
- 6 Lavoie JC, Connors JM, Phillips GL, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin lymphoma: long-term outcome in the first 100 patients treated in Vancouver. *Blood* 2005;106:1473-8.
- 7 Bower M, Palmieri C, Dhillon T. AIDS-related malignancies: changing epidemiology and the impact of highly active antiretroviral therapy. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:14-9.
- 8 Vesica S, Baumgärtner AK, Jacobs VR, et al. Management of venous port systems in oncology: a review of current evidence. *Ann Oncol* 2008;19:9-15.
- 9 Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64:328-40.
- 10 Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, Strom BL, Lusk EJ, Cassileth PA. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1984;100:345-51.
- 11 Bhatti Z, Shaukat A, Almyroudis NG, Segal BH. Review of epidemiology, diagnosis, and treatment of invasive mould infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Mycopathologia* 2006;162:1-15.
- 12 Löwenberg M, Stahn C, Hommes DW, Buttgerit F. Novel insights into mechanisms of glucocorticoid action and the development of new glucocorticoid receptor ligands. *Steroids* 2008;73:1025-9.
- 13 Cvetković RS, Perry CM. Rituximab: a review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs* 2006;66:791-820.
- 14 Shortt J, Spencer A. Adjuvant rituximab causes prolonged hypogammaglobulinaemia following autologous stem cell transplant for non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:597-8.
- 15 Cattaneo C, Spedini P, Casari S, et al. Delayed-onset peripheral blood cytopenia after rituximab: frequency and risk factor assessment in a consecutive series of 77 treatments. *Leuk Lymphoma* 2006;47:965-6.
- 16 Aksoy S, Harputluoglu H, Kilickap S, et al. Rituximab-related viral infections in lymphoma patients. *Leuk Lymphoma* 2007;48:1257-8.
- 17 Elter T, Vehrerschild JJ, Gribben J, Cornely OA, Engert A, Hallek M. Management of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. *Ann Hematol* 2009;88:121-32.
- 18 Cadili A, de Gara C. Complications of splenectomy. *Am J Med* 2008;121:371-5.
- 19 Parody R, Martino R, Rovira M, et al. Severe infections after unrelated donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults: comparison of cord blood transplantation with peripheral blood and bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:734-48.
- 20 Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med* 1971;284:1061-5.
- 21 Klastersky J. The changing face of febrile neutropenia from monotherapy to moulds to mucositis. Why empirical therapy? *J Antimicrob Chemother* 2009;63:14-5.
- 22 Paul M, Borok S, Fraser A, Vidal L, Cohen M, Leibovici L. Additional anti-gram-positive antibiotic treatment for febrile neutropenic cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;20:CD003914.
- 23 Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:176-89.
- 24 Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy *versus* beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1111-19.
- 25 Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, Leibovici L. Beta lactam *versus* beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3:CD003038.
- 26 Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. *J Infect Dis* 1991;63:951-8.
- 27 Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982;72:101-11.
- 28 Moen MD, Lyseng-Williamson KA, Scott LJ. Liposomal amphotericin B: a review of its use as empirical therapy in febrile neutropenia and in the treatment of invasive fungal infections. *Drugs* 2009;69:361-92.
- 29 Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Clin Oncol* 2000;18:3038-51.
- 30 Uys A, Rapoport BL, Anderson R. Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) Risk-Index score. *Support Care Cancer* 2004;12:555-60.
- 31 Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, et al. Out-patient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *J Clin Oncol* 2006;24:4129-34.
- 32 Innes H, Lim SL, Hall A, Chan SY, Bhalla N, Marshall E. Management of febrile neutropenia in solid tumours and lymphomas using the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) Risk Index: feasibility and safety in routine clinical practice. *Support Care Cancer* 2008;16:485-91.
- 33 Rolston KV, Rubenstein EB, Freifeld A. Early empiric antibiotic therapy for febrile neutropenia patients at low risk. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:223-37.
- 34 Rapoport BL, Sussmann O, Herrera MV, et al. Ceftriaxone plus once daily aminoglycoside with filgrastim for treatment of febrile neutropenia: early hospital discharge *vs.* standard in-patient care. *Chemotherapy* 1999;45:466-76.
- 35 Renwick W, Pettengell R, Green M. Use of filgrastim and pegfilgrastim to support delivery of chemotherapy: twenty years of clinical experience. *Biodrugs* 2009;23:175-86.
- 36 Crawford J. Safety and efficacy of pegfilgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Pharmacotherapy* 2003;23:155-9S.
- 37 Pfeundschiuh M, Truemper L, Kloess M, et al. 2-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004;104:634-41.
- 38 Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24:3187-205.
- 39 Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Guidelines Working Party. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006;42:2433-53.