

88 Retrospektivní analýza pacientů hospitalizovaných pro febrilní neutropenii v Masarykově onkologickém ústavu.**Vyžadují pacienti se solidními tumory specifický přístup v profylaxi a v léčbě febrilní neutropenie?**Svoboda M.^{1,2}, Navrátil J.², Holánek M.¹, Zvariková M.¹, Minaříková D.¹, Kleinová J.¹, Vyzula R.^{1,2}

1) Masarykův onkologický ústav v Brně

2) Lékařská fakulta Masarykovy univerzity v Brně

Neutropenie je nejvýznamnější nežádoucí účinek systémové protinádorové léčby, limitující její podávání. Komplikace vzniklé v důsledku neutropenie jsou spojeny s nárůstem morbidity, mortality, finančních nákladů na podpůrnou léčbu a při kurativním záměru protinádorové léčby mohou nepříznivě ovlivnit její celkový výsledek. **Za komplikace neutropenie považujeme: I) febrilní neutropenii, II) snížení relativní intenzity dávky (RDI) chemoterapie.**

Febrilní neutropenie (FN) je potenciálně život ohrožující stav, neboť může být komplikována rozvojem závažné infekce, sepse a orgánového selhání. Na druhé straně i nekomplikovaná FN může nepříznivě ovlivnit onkologickou léčbu, pakliže jsou v důsledku FN přijata opatření, která vedou ke snížení RDI. Febrilní neutropenie je definována jako stav, kdy dochází ke vzniku teploty a/nebo jiných známek infekce v době poklesu počtu neutrofilů v periferní krvi pod $0,5 \times 10^9/l$ (nebo $1,0 \times 10^9/l$ s předpokladem dalšího poklesu). Teplotou se rozumí vzestup tělesné teploty na nejméně $38,3^\circ C$ (orální teplota); nebo teplota $38^\circ C$ a vyšší, přetrvávající déle než 1 hodinu; nebo vzestup teploty na nejméně $38^\circ C$ dvakrát během 24 hodin.

Riziko vzniku FN je individuální, výrazně však narůstá s výskytem rizikových faktorů, které mohou být spjaty s pacientem, nebo souviset s aplikovanou léčbou. Febrilní neutropenie vzniká nejčastěji (až 74% epizod) v průběhu prvních dvou sérií chemoterapie. Proběhlá epizoda FN je samostatným rizikovým faktorem k výskytu dalších epizod FN v průběhu dané chemoterapie. S novou epizodou FN se zvyšuje i pravděpodobnost vzniku komplikací jejího průběhu, včetně dalšího prodloužení intervalů mezi jednotlivými aplikacemi chemoterapie a/nebo redukce intenzity dávky chemoterapie.

Rizikové faktory vzniku febrilní neutropenie dělíme na faktory související s protinádorovou léčbou a se stavem pacienta.**a) faktory související s protinádorovou léčbou:**

- myelotoxické chemoterapeutické režimy vedoucí k nadíru neutrofilů $<0,5 \times 10^9/l$ a k délce trvání neutropenie $G4 > 5$ dní (pravděpodobnost vzniku teploty stoupá o přibližně 10% s každým dnem, kdy je hodnota neutrofilů $<0,5 \times 10^9/l$)
- samostatným rizikovým faktorem je nadir neutrofilů $0,25 \times 10^9/l$ a lymfocytů $0,7 \times 10^9/l$
- konkomitantní radioterapie
- závažné poškození slizničních a kožních bariér

b) faktory související se stavem pacienta:

- přítomnost dvou a více závažných komorbidit (CHOPN, diabetes mellitus, srdeční selhávání nebo hemodynamicky nestabilní pacient (hypotenze, arytmie), špatný nutriční stav, přítomnost anemického syndromu, nízký PS – performance status, nedostatečné renální funkce ($GFR < 30 \text{ ml/s}$), infiltrace kostní dřene nebo předchozí radioterapie na rozsáhlou část osového skeletu, primární imunodefekt)
- věk 65 let
- přítomnost otevřené rány a/nebo akutní infekce
- sepse/závažná infekce v období uplynulých 4 týdnů
- nedostatečná compliance pacienta

Podobně dělíme i rizikové faktory vzniku závažných komplikací v průběhu febrilní neutropenie, kde k faktorům souvisejícím se stavem pacienta řadíme i vznik febrilní neutropenie v průběhu hospitalizace.

Materiál a metody: do studie bylo zařazeno 144 pacientů, hospitalizovaných pro febrilní neutropenii v letech 2005 až 2007 v Masarykově onkologickém ústavu. Retrospektivní analýza byla založena na vyhodnocení anonymizovaných základních klinických údajů charakterizujících: 1. rizikové faktory vzniku febrilní neutropenie u daného pacienta, včetně rozsahu maligního onemocnění a jeho stávající léčby; 2. klinický stav pacienta a laboratorní parametry v době vzniku febrilní neutropenie a v době přijetí pacienta k hospitalizaci; 3. léčbu febrilní neutropenie a případně vznik komplikací v jejím průběhu; 4. výsledky kultivačních vyšetření; 5. vliv epizody febrilní neutropenie na další vývoj protinádorové léčby pacienta. Za účelem zhodnocení kvality péče o pacienty s febrilní neutropenií byl sestaven index kvality péče, tzv. „ICQ“ index (Index of Care Quality). Index nabývá maximální hodnoty 20 bodů, z toho 10 bodů může být přiděleno za komplexnost údajů uvedených ve zdravotnické dokumentaci v době přijetí pacienta k hospitalizaci a dalších 10 bodů může být získáno za správný postup při zahájení a v průběhu léčby pacienta s febrilní neutropenií, který odpovídá „Doporučenému postupu profylaxe a léčby febrilní neutropenie v MOÚ“. Zvlášť

PODPŮRNÁ LÉČBA A TERAPIE KOMPLIKACÍ V ONKOLOGII

se hodnotí například: provedení RTG vyšetření plic, správná monitorace krevního tlaku, pulsu, teploty a bilance tekutin, dostatečné odběry biologického materiálu k mikrobiologickým kultivačním vyšetřením, provedení edukace pacienta o febrilní neutropenii.

Výsledek: z dosud provedené subanalýzy zahrnující 66 epizod febrilní neutropenie (FN) vyplynuly následující údaje. Nejčastěji byly s febrilní neutropenií hospitalizovány pacientky s karcinomem prsu (20%) a s tumory vaječníků a dělohy, následujícíce pacienty se zárodečnými tumory (18%) a tumory gastrointestinálního traktu (15%). V 50% případech se jednalo o FN vzniklou po prvním cyklu chemoterapie a u 53% pacientů se jednalo o kurativní léčbu. Počet dnů od zahájení léčby do vzniku FN byl v průměru 10 dnů. U žen proběhla většina hospitalizací pro FN (69%) V 68% případech se jednalo o neutropenii s počtem neutrofilů pod $0,5 \times 10^9/l$ (stupeň G4). Pacienti nad 60 let tvořili 36% souboru a nejčastěji se vyskytujícím rizikovým faktorem vzniku komplikací byla mukositida (55%), následovaná hypotenzí a/nebo přítomností tachyarytmie (22%). Ve 20% případech byla léčba febrilní neutropenie zahájena monoterapií a v 80% kombinací dvou antibiotik (nejčastěji – 52% – ciprofloxacin a amoxicillin/klavulanat). V 18% případech došlo k selhání antibiotické léčby a byla nutná její změna. Antimykotická léčba byla zahájena u 44% pacientů (v 65% případech flukonazol). U 27% pacientů byla součástí podpůrné léčby aplikace transfúzí a v 15% případech plná parenterální výživa. Z analyzované části souboru vyplývá, že jako sekundární prevence FN byly nejčastěji použity růstové faktory myelopoézy (40% pacientů). Výsledky analýzy celého souboru pacientů budou součástí přednášky.

Závěr: správná strategie profylaxe a léčby febrilní neutropenie, stejně tak jako monitorace kvality péče o pacienty s febrilní neutropenií, jsou zásadními předpoklady snížení incidence febrilní neutropenie a s ní spojené morbidit a mortality. Cílem naší přednášky bude prezentovat doporučené postupy profylaxe a léčby febrilní neutropenie, a to v souvislosti s výsledky retrospektivní analýzy pacientů hospitalizovaných pro febrilní neutropenii v letech 2005 až 2007 v Masarykově onkologickém ústavu.

Literatura

1. Doporučení pro léčbu hematologických toxicit. In: Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění. 5. vydání Brno. Česká onkologická společnost ČLS JEP. 2008. ISSN: 978-80-86793-10-8.
2. Tomáška M. et al. Léčba infekcí u pacientů s maligními chorobami. In: Adam Z, et al. Obecná onkologie a podpůrná léčba, Grada 2003, pp 437-497.
3. Svoboda M. et al. Je použití lithia k profylaxi a k léčbě chemoterapií indukované neutropenie opodstatněné a bez rizika? Klinicko-experimentální studie. *Klinická onkologie*, Brno : Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, 19/2006, 6, od s. 299-304, 6 s. ISSN 0862-495X. 2006.
4. Svoboda M. et al. Importance of Monitoring the Quality of Care of Patients with Febrile Neutropenia. *Support Care Cancer*, Heidelberg, Germany : Springer-Verlag, 2007, 15s. 685-685. ISSN 0941-4355. 2007.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Myeloid Growth Factors, V.1.2007.
6. Doporučený postup léčby febrilní neutropenie v Masarykově onkologickém ústavu v Brně, verze z 10. března 2007. http://www.mou.cz/mou/upload/Rubriky/pro_odborniky/protokoly/neutropenie.pdf
7. Projekt DIOS: Hodnocení zdravotních technologií (HTA) v onkologii – intenzita dávky chemoterapie. <http://dios.registry.cz>

Webové odkazyEORTC <http://www.eortc.be>ASCO <http://www.asco.org>NCCN <http://www.nccn.org>DIOS <http://dios.registry.cz>

MOÚ: informační materiál o režimových opatřeních pro pacienty s neutropenií:

http://www.mou.cz/mou/upload/Rubriky/pro_odborniky/protokoly/info_febril_neutropenie.pdf