

FEBRILNÍ NEUTROPENIE U NEMOCNÝCH S PLICNÍ RAKOVINOU

FEBRILE NEUTROPENIA IN PATIENTS WITH PULMONARY MALIGNANCY

ČERTÍKOVÁ G.

KLINIKA TUBERKULÓZY A RESPIRAČNÍCH NEMOCÍ FAKULTNÍ NEMOCNICE PLZEŇ

Souhrn: Infekční komplikace u onkologických nemocných se podílí na mortalitě 55-70 %, a to i u pacientů kurabilních. Nejvýznamnějším rizikovým faktorem vzniku infekce je granulocytopenie 4. stupně WHO. Na TRN klinice FN Plzeň byla v souboru nemocných s tumory plic provedena retrospektivní analýza

– infekčních komplikací 1994–1997. Zaznamenáno 79 hospitalizací u 64 nemocných (57 mužů, 5 žen, průměrný věk 61 let).
– febrilních neutropenií za 5-leté období, 1994-1998, u 19 nemocných (16 mužů, 3 žen, průměrný věk 64 let).

Byly sledovány demografické údaje, typ tumoru, výskyt rizikových faktorů, lokalizace infekce, etiologické agens, efekt anti-biotické léčby. U infekčních komplikací 64 (81 %) febrilních stavů bylo uzavíráno jako infekčních, patogen byl prokázán v 17x (27 %), ve dvou případech bakteriémie (2,5 %). U 1/3 nemocných s febrilní neutropenií dosahovala granulocytopenie hodnot 100/mm³, trvala maximálně 6 dní. Agens bylo potvrzeno 3x (16 %), bez průkazu bakteriémie. Infekční komplikace u nemocných s tumory plic se vyznačují nižším stupněm závažnosti i četnosti. Nízké procento pacientů je bakteriemických (2,5 %). Febrilní neutropenie mají relativně nižší závažnost ve srovnání s obdobnými stavy u pacientů s hematologickými malignitami. Přesto je nutné mít na paměti, že febrilní neutropenie je spojena s vysokou mortalitou, není-li léčena urgentně širokospektrální antibiotickou léčbou.

Klíčová slova: febrilní neutropenie, infekční komplikace, imunodeficit, plicní karcinom, horečka neznámého původu

Summary: Infections participate in 55-70% on mortality in oncological patients. Granulocytopenia (Grade 4) is the most important risk factor. Retrospective study was performed in lung cancer patients in the Pulmonary Department, Faculty Hospital Plzeň. Authors analysed infectious complications (1994-1997, notified 79 cases - 64 patients, 57 males, 5 female, mean age 61 years) as well as febrile neutropenia (1994-1998, in 19 patients - 16 male, 3 female, mean age 64 years). Demographic parameters were assessed, morphological type of tumour, risk factors, infectious focus, pathogens, effect of therapy.

I. *Infectious complications:* 64(81%) of febrile episodes were caused by infection, pathogen was verified in 17 cases (27%), 2 episodes were bacteremic (2,5%).

II. *Febrile neutropenia:* 1/3 of patients developed granulocytopenia 100/mm³, the maximal duration of neutropenia was 6 days. Pathogen was verified in 3 cases (16%), none positive bacteremia. Positive outcome of antibiotic treatment more than 98%, 2 patients died with progression of malignancy. The frequency and severity of infectious complications in lung cancer patients is relatively low, with incidence of bacteremia less than 5%. Comparing with patients suffering from haematological malignancies, episodes of febrile neutropenia in lung cancer patients is rare and accompanied with favourable prognosis. Despite of that, it should be repeated, that febrile neutropenia is, without appropriate antibiotic therapy, life-threatening status.

Key words: febrile neutropenia, infectious complications, immunodeficiency, lung cancer, fever of unknown origin

Úvod

Infekční komplikace představují 55-70% podíl na mortalitě u pacientů s nádorovým onemocněním, a to nejen u pacientů v terminálním stavu, ale též u pacientů kurabilních. Onkologičtí pacienti mají vyšší riziko vzniku infekce, což je dáno kombinací následujících faktorů:

- granulocytopenie
- imunodeficit
- porušení kontinuity přirozených bariér
- obstrukce „vias naturales“
- porucha přirozené mikroflóry
- kachexie

ad a/ Intenzita chemoterapeutických režimů s ohledem na dávku zvolených cytostatik je limitována v první řadě projevy hematologické toxicity vyššího stupně. Útlum kostní dřeně se v časně fázi manifestuje především granulocytopenií. Objeví-li se granulocytopenie 4.stupně WHO v souvislosti z horečkou, označujeme tento stav jako febrilní neutropenii.

ad b/ Imunodeficiencie (humorální, buněčná) bývá u onkologických nemocných obvykle kombinované geneze. Na jejím vzniku se podílí jak vlastní malignita, tak zejména její léčba (chemoterapie, radioterapie, léčba kortikosteroidy).

ad c/ Poškození kontinuity bariér může způsobovat tumor svým

vlastním růstem a nekrózou. Častěji je toto zapříčiněno okolnostmi, souvisejícími s vlastní léčbou nádorového onemocnění - aplikace intravenózních (i jiných) katétrů, poškozením sliznic po chemoterapii či aktinoterapii, operační rána atp.

ad d/ Obstrukce fyziologických „cest“ se uplatňuje při vzniku pneumonie u plicní rakoviny, cholangitidy u pankreatických tumorů atd. Obstrukce je rovněž příčinou relapsu infekce po ukončení úspěšné antibiotické léčby. Z plicních karcinomů především epidermoidní karcinom svou centrální lokalizací predisponuje k obstrukci bronchiálního stromu.

Z těchto uvedených rizikových faktorů má největší význam při vzniku infekce granulocytopenie. Stav, kdy je přítomna leukopenie či granulocytopenie 4. stupně WHO spojená s horečkou, se nazývá febrilní neutropenie.

Definice: Febrilní neutropenie je definována jako jednorázová orální teplota více než 38,3C, nebo více než 38,0C trvající nejméně 1 hodinu, spojená s poklesem absolutního počtu neutrofilů pod 500/mm³ nebo méně než 1,000/ mm³ s predikovaným poklesem pod 500/mm³.

Závažnost febrilní neutropenie je dána:

I. *hloubkou neutropenie* (viz tabulka 1)

Febrilní neutropenie, jak je uvedeno výše, je definována poklesem granulocytů pod 500/mm³. „Relativní“ neutropenie (1. až

Tabulka č. 1. WHO klasifikace hematologické toxicity WBC.

1 000 mm ³	stupeň 1	stupeň 2	stupeň 3	stupeň 4
Leukocyty	3,0–3,9	2,0–2,9	1,0–1,9	méně než 1,0
Granulocyty	1,5–1,9	1,0–1,4	0,5–0,9	méně než 0,5

Tabulka č. 2. Demografické údaje – 79 případů (hospitalizací), z toho vícekrát u 11 nemocných.

Celkem	62 nemocných	
mužů	57	
žen	5	
Medián věku	61 let	
Typ tumoru:		
Malobuněčný ca	8	13 %
Epidermoidní	30	48 %
Anaplastický	4	6 %
Dediferencovaný	6	19 %
Adenokarcinom	12	10 %
Bronchioloalveolární	1	2 %
Nestanovena dg.	1	2 %

3. stupně WHO) není spojena s vyšším rizikem vzniku infekce ve srovnání s rizikem u onkologických nemocných bez projevů hematologické toxicity. Vysokou závažností se pak vyznačují febrilní neutropenie spojené s poklesem absolutní hodnoty granulocytů pod 100/mm³.

2. délkou trvání

Při delším trvání neutropenie stoupá četnost zejména mykologických infekcí, jak prokázal Bodey (1966) na křivce četností invazivní aspergilózy. Po třech týdnech trvání neutropenie docházelo k prudkému vzestupu počtu případů tohoto závažného onemocnění.

3. pohybem hladin neutrofilů

Dochází-li během antibiotické léčby k vzestupu hladin neutrofilů, je dosaženo léčebné odpovědi dvakrát častěji, než v případě, kdy hladina neutrofilů zůstává během léčby neměnná. Rovněž mortalita je tam, kde je trend vzestupu počtu granulocytů, více jak třikrát nižší. Nejhorší prognózu mají stavy, kdy v průběhu léčby dochází k poklesu absolutních hodnot neutrofilů.

4. základním onkologickým onemocněním

Febrilní neutropenie u pacientů s hematologickými malignitami se vyznačuje vyšším stupněm závažnosti než febrilní neutropenie u nemocných se solidními tumory. Prognóza pacienta je závislá rovněž na aktivitě vlastní malignity. Progrese základního onkologického onemocnění je u neutropenika spjata s výrazně horší prognózou.

High risk, low risk. V závislosti na těchto základních čtyřech faktorech se pak pacienti dělí mezi tzv. „high“ a „low“ risk skupiny pacientů. Diagnostický a léčebný postup u těchto dvou skupin pacientů je v určitých ohledech odlišný. Pacienti s bronchogenním karcinomem se obvykle řadí ke skupině „low“ risk pacientů.

Zdroj infekce je nejčastěji exogenní (zdravotnický personál, okolní prostředí, strava), méně často je zdroj infekce endogenní - kolonizovaný nemocný.

Klinický obraz febrilní neutropenie má řadu odlišností od běžného infekčního stavu. Často chybí klasické symptomy zánětu, jako je třesavka, bolest, erytém, otok, neboť pacient není schopen vytvořit zánětlivý infiltrát a tak lokalizovat infekci. Není-li zřejmé infekční ložisko, mluvíme o tzv. horečce neznámého původu – „fever of unknown origin“. Pizzo et. al. hodnotil 1001 febrilních epizod u onkologických pacientů a zjis-

Tabulka č. 3. Rizikové faktory vzniku infekce / 79 případů

Neutropenie (pod 500/mm ³)	11	14 %
Kortikosteroidy	21	27 %
Léze sliznic/diabetes	8	10 %
Chemoterapie	46	58 %
Aktinoterapie	19	24 %
Kachexie	6	8 %
Obstrukce tumorem	20	32 %

Tabulka č. 4. Příčiny vzniku horeček

Infekce celkem	64	81,0 %
<i>mikrobiologicky definovaná</i>	17	26,6 %
<i>klinicky definovaná</i>	47	73,4 %
Febrilie nejasné etiologie	8	10,1 %
Neinfekční příčiny	9	8,9 %
Celkem případů	79	100,0 %

Tabulka č. 5. Dokumentovaná infekce – febrilní stavy 1994-1997

1. Bakteriémie	2	2,5 %
2. Bakteriální-nonbakteriémická	9	11,0 %
3. Virová	1	1,3 %
4. Fungální	1	1,3 %
5. Protozoální	0	0,0 %
6. Smíšená	2	2,5 %
<i>Mikrobiologicky definovaná celkem</i>	17	26,6 %

Tabulka č. 6. Antibiotická léčba „ fever of unknown origin“

Iniciální léčba:

1. Vankomycin (je-li suspekce na G+ sepsi) + ceftazidim
2. *Monoterapie:* Ceftazidim nebo karbapenemy
3. *Kombinovaná léčba:* Aminoglykosid + antipseudomonální beta-laktam

Pokračování léčby:

Nemocný je 3. den léčby afebrilní:

- Agens nezjištěno: změna na p.o. ATB – chinolon, cefixim
- Agens verifikováno: přizpůsobit ATB léčbu

Perzistující horečky, přehodnocení 4.-5. den

- Stav beze změny: pokračovat ve zvolené ATB léčbě
- Progrese: změna antibiotické léčby
- Febrilní 5.-7.den: přidat Amfotericin B

Délka trvání antibiotické léčby

Afebrilní od 3. dne:

- Neu ≥ 500/mm³ 7 dní celkem
- Neu < 500/mm³ 5-7 dní od ústupu horeček

Perzistující horečka více než 3 dny:

- Neu ≥ 500/mm³ 4-5 dní, poté přehodnotit
- Neu > 500/mm³ 2 týdny, není-li infekční ložisko STOP

til, že 55% nemocných s dokumentovanou bakteriémií nemělo kromě horečky jiné známky infekce. Nejčastěji se infekční komplikace u neutropenických pacientů manifestuje septickým stavem, méně často je vyvinutý obraz orgánového postižení, nejčastěji pneumonie.

Vstupní vyšetření by mělo zahrnovat: vyšetření krevního obrazu, biochemické vyšetření, skiagram hrudníku a mikrobiologické vyšetření – moče, sputa, stolice při průjmech, stěrů z infekčních ložisek, hemokultury (minimálně 3 páry – aerobní, anaerobní), odebrané v rozmezí 15-30 minut před zahájením antibiotické léčby. Mikrobiologická vyšetření se pak opa-

kují dle potřeby, minimálně 2x týdně. U pacientů, kde je suspekce na mykotickou infekci, by měl být proveden odběr hemokultur rovněž do speciálních odběrek na mykologické vyšetření. Jednoznačnou výpovědní hodnotu s ohledem na vyvolávající agens má pouze vyšetření hemokultury. Vyšetření sputa může být zavádějící. Pacient často není schopen odkašlat, navíc získaná flóra nemusí odpovídat situaci v dolních cestách dýchacích a v alveolech. Diagnostický význam má pouze nález mikroorganismů, které se za žádných okolností nevyskytují jako kolonizující – například Legionella, Pneumocystis carinii, Mycobacterium tuberculosis.

Surveillance odběry z neinfekčních lokalit (moč, dutina ústní atp.) mají za cíl identifikovat endogenní potencionálně rezistentní kmeny, než se stanou invazivní a způsobí systémovou infekci. Dle literatury mají takovéto odběry vysokou negativní prediktivní hodnotu (91-94 %), zatímco pozitivní prediktivní hodnota je nízká (25-54 %) (3).

V případech plicního postižení je cenným vyšetřením bronchoalveolární laváž (BAL), kdy získanou tekutinu (BAT) odesíláme na kultivační vyšetření jak běžné, tak oportunní flóry. V případě nejasné diagnózy, kdy přetrvává klinický a radiologický nález, je na místě zvažovat invazivní diagnostiku se zahrnutím též videoasistované thorakoskopie.

Důležitým negativním prognostickým faktorem u febrilní neutropenie je přítomnost *pozitivní bakteriémie*. Studie EORTC-IATCG IX. prokázala, že v případě „fever of unknown origin“ je dosaženo odpovědi na antibiotickou léčbu v 57 %, v případě přítomnosti bakteriémie, kterou prokazovali u čtvrtiny svých pacientů, bylo léčebně odpovědi dosaženo jen v 38 %. Jestliže je bakteriémie spojena navíc s klinickými příznaky infekce orgánů nebo s rozsáhlou závažnou infekcí měkkých tkání, jedná se o tzv. komplikovanou bakteriémií. Tento stav je spojen dále s vyšším rizikem než bakteriémie prostá.

V posledních letech je celosvětově dokumentována *změna spektra predominantních patogenů*. Z původního nárůstu gram negativních kmenů v 80. letech došlo k posunu směrem ke kmenům Gram pozitivním, poměrně často jsou to nyní koaguláza-negativní stafylokoky (*S. epidermidis*). Toto je často přičítáno plošnému použití chinolonů v profylaxi. Většina prací však analyzuje situaci u nemocných s hematologickými malignitami, kde se s dřevným útlumem, a často dlouhotrvajícím, setkáváme prakticky rutinně. Souhrnných prací, zabývajících se problematikou infekčních komplikací u nemocných s tumory plic, je dosud publikováno velmi málo.

Léčba febrilní neutropenie zahrnuje režimová opatření, použití růstových faktorů a antibiotickou léčbu (tab. 6). Nemocní se solidními tumory a granulocytopenií nevyžadují zvláštní ochranný režim, stačí je umístit na jednolůžkový pokoj. Použití růstových faktorů v léčbě febrilní neutropenie u nemocných se solidními tumory je stále diskutováno, především s ohledem na jejich cenu.

Celosvětově akceptovaný léčebný, ale i diagnostický, postup u febrilních neutropenických pacientů byl definován *IDSA 1997* pod názvem *Guidelines pro užití antimikrobiálních preparátů u neutropenických pacientů* (1).

Antibiotickou léčbu v případě febrilní neutropenie je nutné zahájit okamžitě, ihned po odebrání vzorků na kultivační vyšetření, a to na empirickém základě. V iniciální volbě antibiotika je možné se orientovat dle řady multicentrických studií. Na straně druhé je však výskyt patogenů a aktuální stav rezistence v různých zdravotnických zařízeních odlišný. Účelná antibiotická léčba by měla vycházet ze znalosti stavu v dané nemocnici.

Cíl vlastního sledování

Ročně diagnostikujeme na naší klinice přibližně 200 nových pacientů s plicní rakovinou. Přibližně 80 % nemocných prodělá aktivní onkologickou léčbu. V našem sledování jsme se zaměřili na infekční komplikace u nemocných s tumory plic s cílem získat empirii, která by nám následně umožnila efektivěji indikovat iniciální antibiotickou léčbu.

Metodika a pacienti:

I. Cílem retrospektivního sledování bylo zjistit četnost infekčních komplikací u našich pacientů s tumory plic, výskyt rizikových faktorů, spektrum patogenů a mikrobiologickou verifikovanost infekčního stavu. Provedli jsme analýzu 79 febrilních epizod u 64 nemocných v letech 1994-1997. U všech nemocných si předpokládaný infekční stav vyžádal hospitalizaci.

II. Následně jsme provedli rozbor jednotlivých případů febrilní neutropenie za pětileté období, v letech 1994 – 1998.

Výsledky

I. Demografické údaje a výskyt jednotlivých rizikových faktorů vzniku infekce jsou uvedeny v tabulce (viz tabulka 2-3). Z morfologických typů převažoval epidermoidní karcinom (48 %).

Co se týče nejzávažnějšího z rizikových faktorů, granulocytopenie 4. stupně WHO se vyskytovala u 14 % nemocných. Převážná většina pacientů prodělala v období 3 měsíců před vznikem infekce aktivní onkologickou léčbu. Obstrukce vias naturales v souvislosti se vznikem infekce se uplatnila u jedné třetiny nemocných. V 78 % jsme vzniklý febrilní stav hodnotili dle klinického (a event. mikrobiologického) nálezu jako infekční. Řídce jsme zaznamenali horečku z neinfekčních příčin (v souvislosti s onkologickou léčbou, paramaligní atd.).

U stavů, hodnocených jako infekční, byl pravděpodobný patogen potvrzen kultivačně v 27 % případů. Z celkového počtu febrilních stavů činí podíl mikrobiologicky dokumentované infekce 22 % (viz tabulka 4-5). Příznivým zjištěním byl nízký výskyt *Pseudomonas aeruginosa* jako etiologického agens – pouze u jednoho nemocného. Pozitivní hemokulturu jsme zaznamenali pouze ve dvou případech (2,5 %). V dalších dvou případech byl nalezen *S. epidermidis*. Vysoce pravděpodobně se jednalo o kontaminaci. Odběr na hemokultivaci byl adekvátně proveden (tj. v dostatečném počtu, iniciálně před zahájením antibiotické léčby atd.) pouze u 14 % febrilních stavů. V 93 % se jednalo o infekci horních a dolních cest dýchacích, kde v 50 % byla potvrzena grampozitivní flóra, v 48 % gramnegativní flóra a ve 2 % flóra smíšená (včetně anaerobní). Na první linii antibiotické léčby jsme zaznamenali pozitivní efekt (vyléčení/zlepšení) v 92 % případů.

II. Za pětileté období 1994-1998 jsme zaznamenali celkem 19 případů *febrilní neutropenie*, u 16 mužů a 3 žen, s průměrným věkem 64 let (19-77 let). Všichni nemocní s febrilní neutropenií prodělali léčbu chemoterapií, souvislost s určitým chemoterapeutickým režimem není z našeho souboru patrná. Šest pacientů mělo vstupní hodnotu granulocytů pod $100/\text{mm}^3$. Délka trvání neutropenie nepřesáhla 6 dnů, a to i v případě, kdy nebyly podávány léčebně růstové faktory (GM-CSF či G-CSF, preparáty Leucomax, resp. Neupogen). Pět pacientů mělo těžkou mukozitidu. Dvanáct pacientů bylo ve stadiu progrese malignity, sedm pacientů ve stadiu regrese či v stacionárním stavu. U nemocných s febrilní neutropenií jsme nezaznamenali jediný případ pozitivní bakteriémie. Bakteriální infekci jsme našli celkem čtyřikrát, v jednom případě byl kmen grampozitivní (*Staphylococcus aureus*), ve zbývajících třech gramnegativní (*Klebsiella pneumoniae* 2x, *B. coli* 1x). Ve čtyřech případech byl stav hodnocen jako pneumonie, 1x enterokolitida, 1x močová infekce. Ve 3/4 počtu případů jsme klinicky zaznamenali febrilní stav bez průkazu infekčního agens. Během léčby došlo ke klinické odezvě na léčbu antibiotiky v 98 %, dva nemocní s progresí základního onkologického onemocnění exitovali.

Diskuse:

V našem sledování jsme zjistili sporadický výskyt febrilní neutropenie, která, ač byla iniciálně velmi hluboká (u jedné třeti-

ny nemocných pod $100/\text{mm}^3$), netrvala více jak 6 dní. Pozitivní bakteriémie u našich nemocných s infekčními komplikacemi byla rovněž nízká, což je ve shodě s literaturou, kde se udává 5 % podíl bakteriemických pacientů. Infekce zapříčiněná kmenem *Pseudomonas aeruginosa* se v našem souboru vyskytla pouze jedenkrát. Nezaznamenali jsme jediný případ systémové mykotické infekce, což pravděpodobně souvisí s krátkým trváním dřeňového útlumu. Více jak 20 % podíl mikrobiologicky dokumentované infekce považujeme za relativně příznivý, nicméně v literatuře uváděné výsledky ukazují i na více než 30 % verifikovanost.

Závěr:

Přístup k diagnostice a léčbě febrilní neutropenie u nemocných s bronchogenním karcinomem, ve srovnání skupinou nemocných s leukémiemi a lymfomy, je méně „agresivní“. Přesto je nutné mít na paměti, že febrilní neutropenie je stav s vysokou závažností, s letalitou 90 %, není-li adekvátně léčen.

Febrilní neutropenie vyžaduje urgentní zahájení empirické antibiotické léčby. Aby léčba byla efektivní, musí se klinik opírat nejen o své znalosti, ale i o kvalitní mikrobiologickou diagnostiku.

Literatura

1. Hughes W. T.: 1997 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients, Fever and Neutropenia Guideline Panel, Infectious Diseases Society of America, <http://www.idsociety.org>.
2. Klastersky J., Schimpff S. C., Senn H. J.: Handbook of Supportive Care in Cancer. Dekker Inc., 1995.
3. Daw M. A., Munnely P., McCann S. R. et al: Value of surveillance cultu-

res in management of neutropenic patients. J Clin Microbiol Infec Dis 1988, 7: 742-747.

4. Mayer J., Skříčková J., Vorlíček J.: Postižení plic u imunokompromitovaných nemocných. Diferenciální diagnostika a využití bronchoalveolární laváže. 1.vyd. Brno, Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví 1995.
7. Čertíková G., Teřl M.: Infekční komplikace u onkologicky nemocných pacientů, Zdravotnické noviny 1998, 6: Lékařské listy s.7-8.