

Olga Gryniewicz-Kwiatkowska

**ANALIZA RETROSPEKTYWNA DIAGNOSTYKI I LECZENIA ZAKAŻEŃ
U CHORYCH LECZONYCH PRZECIWNOWOTWOROWO – PRÓBA
OPTYMALIZACJI POSTĘPOWANIA**

STRESZCZENIE

Cel pracy:

Celem pracy była kliniczna i mikrobiologiczna charakterystyka epizodów infekcyjnych, które wystąpiły u pacjentów Kliniki Onkologii IPCZD w roku 2013, w tym analiza stosowanych metod diagnostycznych i terapeutycznych oraz ich skuteczności. Na tej podstawie zaplanowano przygotowanie propozycji racjonalnego schematu postępowania w przypadku podejrzenia lub potwierdzenia infekcji u pacjentów leczonych przeciwnowotworowo w Klinice Onkologii IPCZD.

Material i metody:

Do analizy wybrano pacjentów otrzymujących chemioterapię i radioterapię, u których stwierdzono co najmniej jeden epizod infekcyjny w roku 2013; wykluczono pacjentów, u których jedyną metodą leczenia przeciwnowotworowego było leczenie chirurgiczne. Przeprowadzono retrospektywną analizę dokumentacji medycznej pacjentów zakwalifikowanych do badania, uwzględniając m.in. dane z wywiadu i badania przedmiotowego, wyniki badań laboratoryjnych (w tym mikrobiologicznych) i obrazowych oraz zastosowaną antybiotykoterapię.

Wyniki:

W analizowanym okresie odnotowano 240 epizodów infekcyjnych u 105 pacjentów. U 103 pacjentów rozpoznano nowotwór złośliwy (93 - guz lity, 10 - chłoniak lub białaczka), a u 2 pacjentów zdiagnozowano glejaka o niskim stopniu złośliwości. Uwzględniając intensywność stosowanych schematów leczenia przeciwnowotworowego, pacjentów podzielono na trzy grupy: grupa z chłoniakiem lub białaczką, z glejakiem o niskim stopniu złośliwości (LGG) lub rozlanym guzem pnia mózgu (DIPG) oraz z innym guzem litym.

Najczęstszym rozpoznaniem była gorączka o nieznannej przyczynie (35%), kolejne wg częstości były zakażenia dróg oddechowych (17,9%), przewodu pokarmowego (11,7%), *mucositis* (8,75%), zakażenia układu moczowego (5%), łożyska naczyniowego (4,6%) oraz zakażenia mieszane (4,6%). Czynniki etiologiczne zidentyfikowano w 26,25% epizodów, w

12,5% były to bakterie Gram-dodatnie, w 7,9% - bakterie Gram-ujemne, w 3,3% - wirusy, w 0,83% - grzyby; w 3,3% uzyskano etiologię mieszaną. W 21 (8,75%) epizodach uzyskano dodatni wynik posiewu krwi (najczęściej *S. epidermidis* i *S. hominis*), w 17 (7,15%) - dodatni posiew moczu, a w 30 (12,5%) epizodach potwierdzono mikrobiologicznie etiologię zakażenia przewodu pokarmowego. Analizując wskazania do wykonania badań mikrobiologicznych oraz ich wyniki stwierdzono uchybienia diagnostyczne, które wymagają modyfikacji. U 21 (20%) pacjentów w badaniu przesiewowym stwierdzono obecność patogenów alarmowych, nie stwierdzono jednak korelacji pomiędzy kolonizacją a etiologią zakażenia, co mogło wynikać z małej liczby potwierdzonych mikrobiologicznie epizodów oraz znacznej odległości czasowej pomiędzy badaniem kolonizacji a zakażeniem.

Wyjściowa liczba leukocytów nie różniła się istotnie w poszczególnych postaciach zakażeń, natomiast minimalna liczba leukocytów i minimalna liczba neutrofilów były istotnie niższe u pacjentów z *mucositis* niż u chorych z innymi postaciami zakażeń. Analizowane parametry białokrwinkowe były istotnie wyższe w grupie pacjentów z LGG/DIPG niż u chorych z pozostałymi rozpoznaniem. Stężenie CRP było istotnie wyższe w zakażeniach krwi, natomiast nie różniło się istotnie statystycznie w zależności od rozpoznania.

Rodzaj nowotworu nie wpływał na ryzyko zakażenia łożyska naczyniowego i prawdopodobieństwo otrzymania dodatniego posiewu krwi. Wyniki posiewu moczu nie miały związku z występowaniem objawów dyzurycznych ani gorączki. Dodatni wynik badania mikrobiologicznego kału uzyskano tylko w 39% epizodów z biegunką, co wskazuje, na istotny odsetek biegunek niezakaźnych.

W leczeniu wyjściowo w 4 epizodach zastosowano leczenie celowane, a w 236 – empiryczne, w 176 (74,6%) z nich monoterapię (najczęściej amoksycylinę z kwasem klawulanowym, ceftazydym, ciprofloksacynę oraz cefepim); w pozostałych 60 (25,4%) epizodach stosowano leczenie skojarzone: najczęściej cefalosporynę z amikacyną, cefalosporynę z metronidazolem lub ciprofloksacynę z metronidazolem. Na terapię skojarzoną istotnie częściej zdecydowano się u pacjentów z większymi niedoborami w układzie białokrwinkowym oraz wyższym stężeniem CRP. Te grupy pacjentów wymagały także istotnie częściej modyfikacji leczenia. Zmiany terapii empirycznej częściej wymagali także pacjenci z chłoniakiem/białaczką niż z guzem litym i LGG/DIPG. Skuteczność podjętych działań leczniczych była wysoka, jedynie w dwóch przypadkach epizod infekcyjny zakończył się śmiercią pacjenta.

Wnioski:

1. Powikłania infekcyjne u pacjentów po chemioterapii mogą przebiegać nietypowo (skąpoobjawowo lub z niecharakterystycznymi objawami, utrudniającymi rozpoznanie postaci zakażenia), dlatego wszelkie symptomy wymagają gruntownej analizy i szybkiej diagnostyki. Wśród postaci powikłań infekcyjnych u pacjentów po chemioterapii dominuje FUO.
2. Diagnostyka mikrobiologiczna powikłań infekcyjnych po chemioterapii jest trudna. Etiologia zakażenia najczęściej pozostaje nieznana, a stosowane leczenie ma charakter empiryczny. W celu zwiększenia prawdopodobieństwa rozpoznania etiologii zakażenia wskazane jest pobieranie materiału do badania mikrobiologicznego zgodnie z zaleceniami i przestrzeganie opracowanych procedur (m.in. minimum dwa zestawy krwi, mocz ze środkowego strumienia, stolec biegunkowy) oraz korzystanie z nowych metod diagnostycznych (panele molekularne).
3. W posiewach krwi częstość izolacji bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych jest podobna; dominują gronkowce koagulozaujemne, jednak nie można wykluczyć wśród tych epizodów wyników fałszywie dodatnich (zanieczyszczenie mikrobiotą skórną) z powodu suboptymalnego sposobu pobrania materiału. Wskazana jest korelacja rezultatu badania mikrobiologicznego ze stanem klinicznym pacjenta i parametrami stanu zapalnego.
4. Wyższe parametry białokrwinkowe (WBC, NEU) obserwowane w trakcie epizodu infekcyjnego w grupie pacjentów z rozpoznaniem LGG/DIPG stanowią przesłankę do zastosowaniu mniej intensywnej antybiotykoterapii empirycznej w tej grupie pacjentów.
5. Regularne badanie kolonizacji pacjentów w trakcie leczenia onkologicznego może być przydatne podczas podejmowania decyzji o leczeniu empirycznym.
6. Dotychczas stosowane schematy leczenia powikłań infekcyjnych były skuteczne i nie wymagają istotnej korekty. Nie jest uzasadnione rutynowe stosowanie w leczeniu empirycznym schematów wielolekowych i karbapenemów; u wybranych pacjentów warto rozważyć leczenie ambulatoryjne.