

Leczenie wspomagające Profilaktyka i leczenie zakażeń

Supportive care. Prophylaxis and treatment of infections

Redakcja:

Piotr Potemski, Maciej Krzakowski

Zespół autorski:

Rafał Czyżykowski^{1,2}, Adam Płużański³

¹Klinika Chemioterapii Nowotworów, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi

²Klinika Chemioterapii Nowotworów, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

³Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Czyżykowski R, Płużański A. Supportive care. Prophylaxis and treatment of infections. *Oncol Clin Pract* 2020; 16. DOI: 10.5603/OCP.2020.0010.

Należy cytować wersję pierwotną.

Słowa kluczowe: zakażenia, profilaktyka, neutropenia

Key words: infections, prophylaxis, neutropenia

Spis treści

| | |
|--|-----|
| Wprowadzenie | 144 |
| Ocena ryzyka zakażeń | 144 |
| Profilaktyka zakażeń bakteryjnych | 144 |
| Profilaktyka zapalenia płuc spowodowanego przez <i>Pneumocystis jiroveci</i> | 145 |
| Profilaktyka przeciwgrzybicza | 145 |
| Profilaktyka przeciwwirusowa | 145 |
| Szczepienia ochronne | 145 |
| Zakażenia układu oddechowego | 146 |
| Zapalenie płuc u chorych bez neutropenii..... | 146 |
| Pozaszpitalne zapalenie płuc | 146 |
| Szpitalne zapalenie płuc | 147 |
| Zakażenia przewodu pokarmowego | 147 |
| Zapalenie przełyku | 147 |
| Biegunka | 147 |
| Zakażenia skóry, tkanki podskórnej i tkanek miękkich | 148 |
| Zakażenia układu moczowego | 149 |
| Piśmiennictwo | 149 |

Zdaniem autorów i redaktorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego przygotowane z uwzględnieniem naukowych dowodów o wskazanym poziomie i kategorii rekomendacji. Wytyczne powinny być interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Wytyczne nie w każdym przypadku odpowiadają bieżącym zasadom refundacji, które obowiązują w Polsce. W przypadku wątpliwości należy ustalić obecne możliwości refundowania poszczególnych procedur. Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określono według następujących kryteriów:

1. Jakość naukowych dowodów

I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją

II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)

III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych

- IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów
2. Kategorie rekomendacji
- A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce
- B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce
- C — Wskazania określone indywidualnie

Wprowadzenie

U chorych leczonych z powodu nowotworów złośliwych obserwuje się zwiększone ryzyko wystąpienia zakażeń. Zmniejszenie odporności związane z leczeniem przeciwnowotworowym i sama choroba nowotworowa wpływają na nasilenie objawów infekcji i zwiększenie ryzyka wystąpienia powikłań. Przebieg zakażenia w tej grupie chorych bywa nieprzewidywalny i ogranicza możliwość skutecznego leczenia onkologicznego, a w skrajnych przypadkach prowadzi do ciężkich powikłań lub zgonu. Racjonalna profilaktyka, diagnostyka i leczenie zakażeń występujących u chorych na nowotwory złośliwe mogą w istotnym stopniu poprawić ich rokowanie.

Ocena ryzyka zakażeń

W ocenie ogólnego ryzyka wystąpienia zakażeń u pacjenta z rozpoznaniem choroby nowotworowej należy brać pod uwagę następujące czynniki (tab. 1):

- rodzaj i stopień zaawansowania nowotworu;
- rodzaj zastosowanego leczenia przeciwnowotworowego;
- stan podstawowej choroby (np. faza remisji, choroba aktywna, progresja);
- wcześniej przebyta chemioterapia lub radioterapia;
- stosowanie leczenia immunosupresyjnego;
- indywidualny stan układu odpornościowego (np. upośledzenie odporności nieswoistej wskutek uszkodzenia naturalnych barier układu odpornościowego).

Profilaktyka zakażeń bakteryjnych

Wskazania do zastosowania profilaktyki zakażeń bakteryjnych zależą od oceny ryzyka wystąpienia infekcji. U większości chorych otrzymujących chemioterapię z powodu nowotworów narządowych nie ma wskazań do rutynowego stosowania profilaktyki przeciwbakteryjnej (I, A).

Podczas wystąpienia bezobjawowej neutropenii w trakcie leczenia przeciwnowotworowego zastosowanie profilaktyki przeciwbakteryjnej można rozważyć u chorych (IV, A):

- poddanych przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych;
- otrzymujących alemtuzumab;
- otrzymujących analogi puryn;
- z rozpoznaniem ostrej białaczki limfoblastycznej;
- z neutropenią co najmniej 3. stopnia według skali CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) trwającą powyżej 7 dni;
- leczonych z powodu chłoniaka, szpiczaka mnogiego lub przewlekłej białaczki limfatycznej (ze względu na heterogeny przebieg choroby wskazania powinny być rozważane indywidualnie) (IV, C).

U chorych kwalifikowanych do profilaktyki zakażeń bakteryjnych rekomenduje się zastosowanie fluorochinolonów (preferowane jest podanie lewofloksacyny) (I, B). W przypadku przeciwwskazań lub złej tolerancji fluorochinolonów można stosować trimetoprim/sulfametoksazol lub doustnie cefalosporynę III generacji.

Tabela 1. Grupy ryzyka wystąpienia zakażenia u pacjenta z rozpoznaniem choroby nowotworowej [1]

| Ogólne ryzyko zakażenia u chorego na nowotwór | Przykłady czynników ryzyka |
|---|--|
| Małe | — Standardowa chemioterapia większości nowotworów narządowych — Przewidywany czas trwania neutropenii poniżej 7 dni |
| Umiarkowane | — Auto-HSCT — Leczenie analogami puryn — Rozpoznanie chłoniaka, szpiczaka mnogiego, przewlekłej białaczki limfatycznej* — Przewidywany czas trwania neutropenii 7–10 dni |
| Duże | — Allo-HSCT — Ostra białaczka szpikowa i limfoblastyczna w trakcie leczenia — Leczenie alemtuzumabem — Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi leczona dużymi dawkami glikokortykosteroidów (> 20 mg prednizonu dziennie) — Przewidywany czas trwania neutropenii powyżej 10 dni |

*Na indywidualną ocenę ryzyka wpływają rodzaj leczenia i stopień zaawansowania choroby

Auto-HSCT (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*) — autologiczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych; allo-HSCT (*allogenic hematopoietic stem cell transplantation*) — allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych

U chorych poddanych allogenicznemu przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT, *allogenic hematopoietic stem cell transplantation*) i przyjmujących długotrwale duże dawki glikokortykosteroidów (> 20 mg prednizonu dziennie) w przebiegu choroby przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD, *graft-versus-host disease*) można stosować intensywniejszą profilaktykę przeciwbakteryjną ze skojarzeniem kilku antybiotyków (np. penicyliny wraz z trimetoprimem/sulfametoksazolem) (IV, B).

Profilaktyka zapalenia płuc spowodowanego przez *Pneumocystis jiroveci* [1]

Lekiem z wyboru w terapii i profilaktyce zakażeń wywołanych przez *Pneumocystis jiroveci* jest trimetoprim/sulfametoksazol. Postępowanie profilaktyczne jest wskazane u chorych:

- poddanych allo-HSCT (I, A);
 - otrzymujących alemtuzumab (IV, A);
 - na ostrą białaczkę limfoblastyczną poddawanych leczeniu przeciwnowotworowemu (I, A).
- Poza tym należy je rozważyć u chorych (IV, B):
- otrzymujących analogi puryn;
 - poddanych autologicznemu przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*);
 - otrzymujących intensywną kortykosteroidoterapię z powodu choroby nowotworowej;
 - otrzymujących temozolomid wraz z radioterapią.

Profilaktyka przeciwgrzybicza [1]

Profilaktyka przeciwgrzybicza nie powinna być standardowo stosowana u wszystkich chorych z neutropenią (IV, C).

Postępowanie takie należy rozważyć u chorych:

- z długotrwałą neutropenią (np. w przebiegu niedokrwistości aplastycznej) (IV, C);
- poddawanych chemioterapii z powodu ostrej białaczki szpikowej lub zespołów mielodysplastycznych (I, A);
- po przeszczepieniu komórek hematopoetycznych (zwłaszcza po allo-HSCT) (I, A);
- poddawanych terapii immunosupresyjnej z powodu GVHD (I, A).

Wtórna profilaktyka jest wskazana u chorych z epizodem inwazyjnej grzybicy w wywiadzie, poddawanych leczeniu powodującemu długotrwałą neutropenię (III, B).

Profilaktyka przeciwwirusowa [1]

Profilaktyka reaktywacji infekcji HSV, VZV, CMV

U chorych poddanych procedurze HSCT, otrzymujących chemioterapię z powodu ostrych białaczek oraz leczonych alemtuzumabem, dużymi dawkami

kortykosteroidów lub analogami puryn ze względu na upośledzenie odporności komórkowej dochodzi do zwiększonego ryzyka reaktywacji latentnych infekcji wirusowych. U chorych seropozytywnych otrzymujących wspomnianą terapię wskazana jest profilaktyka lekiem przeciwwirusowym (IV, B).

Profilaktyka reaktywacji zakażenia HBV

Zgodnie z zaleceniami Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ASCO, *American Society of Clinical Oncology*) badania przesiewowe w kierunku wykrycia przewlekłego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus*) HBV (antygen HBs, przeciwciała anty HBc) są wskazane u chorych na nowotwory, u których planowane jest rozpoczęcie chemioterapii o znacznym potencjale immunosupresyjnym lub u chorych z wywiadem przebytego wirusowego zapalenia wątroby typu B z uwagi na częstsze reaktywacje infekcji (I, A) [2]. W przypadku wykrycia przewlekłego zakażenia, po ocenie wirerii, należy rozpocząć postępowanie profilaktyczne (w Polsce dostępny jest program lekowy z lamiwudyną u chorych na chłoniaki z planowanym leczeniem rytuksymabem) (I, A).

Diagnostyka w kierunku wykrycia niemej klinicznie infekcji wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*) i ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) jest wskazana u chorych, których planuje się poddać leczeniu o znaczącym potencjale immunosupresyjnym (np. chemioterapii wysokodawkowanej, leczeniu rytuksymabem, alemtuzumabem) (III, B). U pozostałych chorych onkologicznych celowość diagnostyki wirusologicznej (HBs-Ag, anty-HBc, anty-HCV, anty-HIV) należy oceniać indywidualnie (IV, C), choć zgodnie z zaleceniami NCCN (*National Cancer Comprehensive Network*) wszyscy chorzy, u których planowana jest chemioterapia lub leczenie immunosupresyjne, powinni być poddani takim badaniom przesiewowym [1].

Szczepienia ochronne [1, 3]

U chorych z upośledzoną czynnością układu odpornościowego przeciwwskazane jest przeprowadzanie szczepień z użyciem żywych, atenuowanych szczepionek wirusowych ze względu na znacznie większe niż u osób zdrowych ryzyko wyindukowania infekcji (IV, B). Szczepionki z użyciem patogenów inaktywowanych nie mają takiego potencjału i mogą być bezpiecznie stosowane u chorych z obniżeniem odporności.

Coroczne szczepienia przeciw grypie są zalecane u:

- chorych na nowotwory układu krwiotwórczego lub chłonnego i narządowe (IV, B) — szczepionki inaktywowane;
- najbliższych członków rodziny, opiekunów i pracowników opieki medycznej (IV, B) — także szczepionki

atenuowane (szczepionki atenuowane są przeciwskazane jedynie u osób przebywających w najbliższym otoczeniu chorych ze znacznym zmniejszeniem odporności).

U chorych na nowotwory (głównie układu krwiotwórczego i chłonnego), na różnych etapach postępowania terapeutycznego, w zależności od planowanego leczenia i szacowanego ryzyka zakażenia lub inwazji patogenu, należy rozważyć ponadto podanie szczepień przeciwko HBV (IV, B), a także *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* typu b (IV, C). U chorych z nowotworami poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu, w zależności od stężenia przeciwciał anty-HBs, należy rozważyć rewakcyzację szczepionką przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (IV, C).

Zakażenia układu oddechowego

Objawy infekcji dróg oddechowych nie są charakterystyczne, a należą do nich m.in.: kaszel, duszność, gorączka powyżej 38°C oraz ból w klatce piersiowej. Diagnostyka różnicowa u chorych w trakcie leczenia przeciwnowotworowego, u których wystąpiły objawy ze strony układu oddechowego i zmiany w obrazie radiologicznym płuc, jest trudna i wymaga uwzględnienia możliwości progresji choroby nowotworowej, chorób układu sercowo-naczyniowego, działań niepożądanych leków oraz zaostrzenia współistniejących chorób układu oddechowego.

Do badań pomocnych w diagnostyce różnicowej należą:

- morfologia krwi z rozmazem;
- badanie mikrobiologiczne krwi i płwociny (przed rozpoczęciem antybiotykoterapii);
- tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej;
- w przypadku trudności diagnostycznych wykonanie bronchofiberoskopii z badaniem mikrobiologicznym popłuczyn oskrzelowych w kierunku infekcji bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych i atypowych (szczególnie w przypadkach oporności na dotychczasową terapię empiryczną).

Stwierdzenie w badaniu przedmiotowym zmian osłuchowych nad płucami i jednego z następujących ob-

jawów: tachykardia > 100 uderzeń/min, tachypnoe > 24 oddechów/min lub gorączka > 38°C stanowi wskazanie do wykonania badania radiologicznego klatki piersiowej i podstawę do podejrzenia zapalenia płuc (II, A).

Zapalenie płuc u chorych bez neutropenii

Jeśli u chorego poddanego przeciwnowotworowemu leczeniu systemowemu bez neutropenii podejrzewa się wystąpienie zapalenia płuc, konieczne jest dokładne zebranie wywiadu z uwzględnieniem czasu rozpoczęcia objawów i narażenia na kontakt z czynnikami zakaźnymi w środowisku chorego (infekcje u osób w otoczeniu chorego, kontakt ze zwierzętami, przebyte podróże, infekcje związane z układem klimatyzacji itp.).

Pozaszpitalne zapalenie płuc

Pozaszpitalne zapalenie płuc u dorosłych jest w zdecydowanej większości przypadków wywoływane przez bakterie (tab. 2). Nie ma konieczności rutynowego wykonywania badań bakteriologicznych u wszystkich chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc, u których nie ma wskazań do hospitalizacji (IV, B). Wykonanie badania mikrobiologicznego, w szczególności posiewu płwociny, należy rozważyć, gdy stwierdza się czynniki ryzyka zakażenia drobnoustrojem wielolekoopornym lub jeśli objawy zakażenia wskazują na inną etiologię.

U chorych wymagających hospitalizacji, odkrztuszających ropną płwocinę i z objawami o umiarkowanym lub dużym nasileniu, konieczne jest wykonanie badania mikrobiologicznego płwociny i dwóch posiewów krwi przed rozpoczęciem antybiotykoterapii. W przypadku zapalenia płuc o ciężkim przebiegu oraz w sytuacji, gdy stwierdzono brak odpowiedzi na leczenie antybiotykami beta-laktamowymi, zalecane jest dodatkowo wykonanie oznaczenia antygenów *Streptococcus pneumoniae* i *Legionella pneumophila* w moczu.

Antybiotykoterapia pozaszpitalnego zapalenia płuc powinna obejmować antybiotyk skuteczny wobec *Streptococcus pneumoniae* (np. amoksycylina 3 × 1 g doustnie) (I, A). U osób z łagodnym przebiegiem pozaszpitalnego zapalenia płuc możliwe jest zastosowanie

Tabela 2. Drobnoustroje najczęściej wywołujące szpitalne i pozaszpitalne zapalenie płuc [4]

| Szpitalne zapalenie płuc | Pozaszpitalne zapalenie płuc |
|---------------------------------|--|
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | <i>Streptococcus pneumoniae</i> (30–42%) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | <i>Klebsiella pneumoniae</i> (20%) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (10–15%) |
| <i>Escherichia coli</i> | <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> (3–40%) |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | <i>Haemophilus influenzae</i> (8–10%) |
| <i>Legionella pneumophila</i> | Wirusy — syncytialny wirus oddechowy (RS, <i>respiratory syncytial virus</i>), rinowirusy (8–10%) |
| <i>Mycobacterium species</i> | <i>Staphylococcus aureus</i> (4–5%) |
| Wirusy | <i>Legionella pneumophila</i> (3–18%) |
| | Niezidentyfikowane (30%) |

w pierwszym rzucie makrolidu (I, B). W pozaszpitalnym zapaleniu płuc o umiarkowanym przebiegu można zastosować w pierwszym rzucie amoksyliny z kwasem klawulanowym w dawce $3 \times 1,2$ g dożylnie lub doustnie amoksyliny z kwasem klawulanowym w formule SR w dawce 2000/125 mg co 12 godzin (IV, B). W przypadku ciężkiego zapalenia płuc zalecane jest zastosowanie ceftriaksonu lub cefotaksymu w skojarzeniu z makrolidem (II, B). Czas leczenia niepowikłanego pozaszpitalnego zapalenia płuc o lekkim i umiarkowanie ciężkim przebiegu powinien wynosić około 7 dni lub około 3 dni od uzyskania stabilizacji stanu klinicznego.

Szpitalne zapalenie płuc

Szpitalne zapalenie płuc jest to zakażenie, do którego dochodzi po upływie co najmniej 48 godzin od przyjęcia chorego do szpitala i które w chwili przyjęcia do szpitala nie pozostawało w okresie inkubacji [5].

Etiologia szpitalnego zapalenia płuc jest zróżnicowana i zależna od sytuacji epidemiologicznej danego oddziału. U wszystkich chorych przed podaniem antybiotyku zalecane jest wykonanie badań mikrobiologicznych — posiewu krwi i płwociny albo popłuczyn z dróg oddechowych.

Leczenie powinno być uzależnione od wyników badań mikrobiologicznych i oceny ryzyka zakażenia wielolekoopornym szczepem bakteryjnym. Ryzyko wystąpienia zakażenia szczepem wielolekoopornym zwiększa się wraz z czasem trwania hospitalizacji (> 4 dób), u chorych otrzymujących wcześniej antybiotykoterapię lub wcześniej hospitalizowanych (do 90 dni przed przyjęciem do szpitala).

Zakażenia przewodu pokarmowego

Zakażenia bakteryjne, wirusowe lub grzybicze przewodu pokarmowego w przebiegu neutropenii mogą przebiegać podobnie i dopiero badanie mikrobiologiczne materiału pobranego z miejsca infekcji pozwala na ustalenie rozpoznania. Planowana terapia powinna uwzględniać prawdopodobieństwo współwystępowania różnych patogenów, stąd poza stosowaniem szerokowidmowej antybiotykoterapii w sytuacjach uzasadnionych klinicznie wskazane może być równoczesne leczenie przeciwwirusowe i/lub przeciwgrzybicze (IV, C).

Zapalenie przełyku [6]

Główną przyczyną zapalenia przełyku są zakażenia drożdżakami lub reaktywacje infekcji wirusem opryszczki (HSV, *Herpes simplex virus*). Obecność pleśniawek w jamie ustnej wskazuje raczej na kandydozę, jednak ich brak nie wyklucza zakażenia grzybami. Jednoznaczne rozpoznanie można ustalić po badaniu endoskopowym

z pobraniem materiału do badania mikrobiologicznego, jest to jednak procedura obciążona ryzykiem wystąpienia powikłań, zwłaszcza u chorych z neutropenią czy małopłytkowością. W przypadku podejrzenia kandydozy należy rozpocząć empiryczne leczenie flukonazolem (I, A). Natomiast w sytuacji klinicznych objawów zapalenia przełyku u chorych z neutropenią lub poddawanych terapii immunosupresyjnej należy rozważyć zastosowanie flukonazolu oraz acyklowiru (IV, B).

Biegunka

Czynnikami etologicznymi zakażeń przewodu pokarmowego u chorych onkologicznych mogą być typowe patogeny powodujące biegunkę (np. *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, rotawirusy, adenowirusy oraz norowirusy). Częściej jednak przyczyną infekcji jest flora endogenna — na skutek prowadzonego leczenia obserwuje się patologiczny rozplem bakterii (gatunki *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterococcus*) oraz grzybów (najczęściej *Candida*). Ponadto polekowe uszkodzenie błon śluzowych oraz neutropenia znacząco zwiększają ryzyko wystąpienia zakażenia tymi patogenami w łóżysku naczyniowym czy w otrzewnej.

Rzekomobloniaste zapalenie jelita grubego (zakażenie *Clostridium difficile*) najczęściej stanowi konsekwencję stosowanej antybiotykoterapii albo samej hospitalizacji, lecz może do niego dojść także w przebiegu neutropenii [7]. Obraz kliniczny obejmuje szeroki zakres nasilenia objawów — od łagodnej biegunki do ostrego rozdęcia okrężnicy (*megacolon toxicum*). Biegunce najczęściej towarzyszą skurczowe bóle brzucha, gorączka i leukocytoza. W każdym przypadku wystąpienia biegunki o potencjalnie infekcyjnym podłożu u chorego otrzymującego leczenie mielosupresyjne lub antybiotykoterapię należy przeprowadzić badanie kału (dwóch próbek), wykorzystując m.in. wielostopniowe algorytmy z oceną obecności toksyn lub genów toksyn A i/lub B oraz dehydrogenazy glutaminianowej (metody te pozwalają na szybkie uzyskanie pozytywnego wyniku) (IV, C). Posiew stolca jest najzulszą metodą, jednak niepraktyczną z uwagi na czas trwania hodowli.

Postępowanie w rzekomobloniastym zapaleniu jelita grubego obejmuje:

- izolację chorego (IV, B);
- odstawienie antybiotyku będącego przyczyną zakażenia (może to być wystarczające postępowanie u chorych z łagodną postacią) (II, A);
- stosowanie antybiotykoterapii doustnej wankomycyną (I, A) lub fidaksomycyną (I, A); w przypadku łagodnej postaci choroby i ograniczonego dostępu do wymienionych leków można zastosować doustnie metronidazol (IV, C), w bardzo ciężkich postaciach należy rozważyć jednoczesne podawanie metronidazolu dożylnie i wankomycyny doustnie (III, A);

— leczenie chirurgiczne: megacolon toxicum, perforacje, objawy toksemii nieodpowiadające na leczenie zachowawcze (II, B).

Neutropeniczne zapalenie jelita (NZJ) stanowi zagrożenie życia (śmiertelność ok. 50%) [8]. Najczęściej identyfikowanymi patogenami są bakterie Gram-ujemne (rzadziej Gram-dodatnie), a w ok. 5% przypadków przyczynę stanowią zakażenia grzybicze (*Candida albicans*). Do głównych objawów należą: nudności, wymioty, wzdęcia i bóle brzucha, gorączka oraz biegunka, czasem krwista. W badaniu TK lub ultrasonograficznym (USG) obserwuje się pogrubienie ściany jelita grubego (> 4 mm). Konieczne jest wykonanie posiewu kału i krwi oraz różnicowanie z infekcją *Clostridium difficile*. Ostateczne rozpoznanie jest możliwe na podstawie badania histopatologicznego, jednak ze względu na znaczne ryzyko powikłań diagnostyka endoskopowa nie jest wskazana (IV, C).

Postępowanie w neutropenicznym zapaleniu jelita obejmuje:

- stosowanie ścisłej diety (poza łagodną postać) oraz nawadnianie (IV, A) i ewentualne żywienie pozajelitowe (IV, B);
- stosowanie szerokowidmowej antybiotykoterapii obejmującej swoim spektrum *Clostridium difficile*, bakterie tlenowe i beztlenowe; większość autorów zaleca monoterapię karbapenemem, piperacyliną z tazobaktamem albo skojarzoną cefalosporynami III bądź IV generacji z metronidazolem (IV, A);
- rozważenie zastosowania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) (I, B);
- leczenie operacyjne w przypadku powikłań (IV, C);
- leczenie przeciwgrzybicze przy braku odpowiedzi na antybiotykoterapię (IV, B).

Zakażenia skóry, tkanki podskórnej i tkanek miękkich

U chorych na nowotwory, zwłaszcza poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu lub z głęboką neutropenią, kliniczne cechy infekcji w obrębie skóry i tkanek miękkich często przybierają postać o mniejszym nasileniu i obrazie odmiennym od obserwowanych u osób bez choroby nowotworowej. Zazwyczaj początkową manifestacją są subtelne zmiany rumieniowe, wykwity plamiste lub plamisto-grudkowe, guzki czy objawy zapalenia tkanki podskórnej. Zakażenie może się pierwotnie rozwijać w obrębie wymienionych tkanek lub stanowić manifestację infekcji uogólnionej. Jego źródłem mogą być bakterie, wirusy, grzyby, a także pasożyty.

Przed rozpoczęciem leczenia wskazane jest pobranie materiału do badania histopatologicznego i mikrobiologicznego (IV, C), a u niektórych chorych wykonanie badań obrazowych w celu oceny zaawansowania zmian zapalnych (IV, C). Antybiotykoterapia powinna

obejmować swoim spektrum bakterie Gram-dodatnie (najczęstsze podłoże) (IV, A). U chorych z gorączką neutropeniczną i objawami sugerującymi zapalenie skóry, tkanki podskórnej lub tkanek miękkich należy rozważyć dołączenie wankomycyny do standardowo stosowanej antybiotykoterapii (do czasu uzyskania wyniku posiewu) (I, A), a u chorych z długotrwałą neutropenią rozważyć dołączenie leku przeciwgrzybiczego (IV, C).

Zakażenia skóry i tkanek miękkich okolicy kroczonej najczęściej wiążą się z infekcją bakteriami Gram-ujemnymi albo beztlenowymi. Spektrum stosowanej antybiotykoterapii powinno obejmować wymienione grupy patogenów (IV, A).

Zakażenia odcewnikowe (związane z linią donaczyniową) mogą przebiegać jako infekcje miejscowe, zakażenia tunelu cewnika, zapalenia żyły lub zakażenia krwi. Czynniki etiologiczne większości zakażeń są bakterie Gram-dodatnie (najczęściej gronkowiec koagulazoujemny) [9]. W przypadku podejrzenia obecności infekcji odcewnikowej należy przeprowadzić posiewy krwi pobranej równocześnie z cewnika i z żyły obwodowej oraz oznaczyć czas do uzyskania dodatniego posiewu (interpretacja znajduje się w części wytycznych dotyczącej neutropenii), a także rozpocząć antybiotykoterapię wankomycyną (I, A). U chorych z rozpoznaniem gorączki neutropenicznej podejrzenie zakażenia odcewnikowego jest wskazaniem do dołączenia wankomycyny do standardowej empirycznej antybiotykoterapii do czasu bakteriologicznego potwierdzenia infekcji (IV, A). Usunięcie cewnika nie jest bezwzględnie konieczne w przypadku stabilnego stanu chorego i niezidentyfikowania mikrobiologicznego czynnika przyczynowego. Prawdopodobieństwo skutecznego leczenia bez usuwania cewnika zależy od oceny klinicznej i rodzaju patogenu odpowiedzialnego za infekcję. Zakażenie ograniczone do miejsca wkłucia zazwyczaj (poza przypadkami o ciężkim przebiegu) nie wymaga usunięcia cewnika, jednak poza posiewami krwi należy pobrać wymaz z podejrzanego miejsca, a następnie zastosować antybiotykoterapię obejmującą swoim spektrum rozpoznany patogen.

Wskazaniami do usunięcia cewnika są (IV, A):

- posocznica, niestabilny stan ogólny u chorych z podejrzeniem zakażenia odcewnikowego;
- poważne, klinicznie jawne zakażenie kanału cewnika lub implantowanego portu do chemioterapii;
- septyczne zakrzepowe zapalenie żył;
- utrzymująca się bakteriemia pomimo stosowanej antybiotykoterapii;
- zakażenie atypowymi mykobakteriami;
- kandydemia;
- usunięcie cewnika należy także rozważyć w przypadku zakażeń: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Bacillus*.

Najczęstszą przyczyną infekcji wirusowych skóry u chorych poddanych leczeniu przeciwnowotworowemu

są reaktywacje latentnych zakażeń wirusami HSV albo wirusem ospy wietrznej i półpaśca (VZV, *Varicella zoster virus*) [10]. Przebiegają głównie jako wysypka pęcherzykowa, jednak u chorych ze zmniejszoną odpornością częściej niż u osób o prawidłowej odporności przybierają postać nietypową (np. infekcja VZV w postaci pojedynczych lub mnogich zmian o przypadkowej lokalizacji) lub uogólnioną. Postępowanie diagnostyczne obejmuje pobranie pęcherzyka (zeskrobiny) lub płynu z jego wnętrza do badania cytologicznego, bezpośredniego badania fluorescencyjnego albo hodowli. Leczenie acyklowirem w zależności od nasilenia objawów, należy prowadzić w formie doustnej lub dożyłnej (I, A).

Nieszowica zgorzelinowa jest skórną manifestacją infekcji uogólnionej (najczęściej *Pseudomonas aeruginosa*) [10]. Przebiega pod postacią postępujących szybko (w ciągu 24 godzin) zmian skórnych, przybierających ostatecznie formę pojedynczych lub licznych owrzodzeń. Postępowanie terapeutyczne obejmuje antybiotykoterapię o dużej aktywności wobec tego patogenu (I, A); niekiedy wskazana jest interwencja chirurgiczna (III, C). Podobne zmiany skórne mogą towarzyszyć uogólnionym infekcjom *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, pałeczkami Gram-ujemnymi, niektórymi grzybami, a nawet wirusem HSV.

Martwicze zapalenie powięzi (czasem ze współistniejącym zapaleniem mięśni) to ostre zakażenie tkanki podskórnej o gwałtownym przebiegu, często ze współistniejącą bakteriami [10]. U chorych na nowotwory częściej niż u osób z prawidłową funkcją układu immunologicznego związane jest z infekcją bakteriami Gram-ujemnymi lub florą mieszaną. Do dokładnej oceny zaawansowania procesu zapalnego wskazane jest przeprowadzenie badań obrazowych rezonansem magnetycznym (IV, A). Postępowanie u chorych z neutropenią obejmuje leczenie chirurgiczne (w przypadkach bardziej zaawansowanych) (IV, A) oraz szerokowidmową antybiotykoterapię (I, A); u niektórych chorych należy rozważyć włączenie G-CSF (IV, C).

Zakażenia układu moczowego

U chorych leczonych z powodu nowotworów na ryzyko wystąpienia infekcji dróg moczowych mogą mieć wpływ: zastój w drogach moczowych, obecność cewnika, uszkodzenie nabłonka dróg moczowych wskutek zabiegów operacyjnych oraz chemioterapii lub radioterapii, choroby dodatkowe, a także upośledzenie czynności nerek.

Do objawów występujących w zakażeniu dolnego odcinka dróg moczowych (zapalenie pęcherza) należą: dysuria, częstomocz, nykturia oraz mimowolne oddawanie moczu. Dodatkowo objawy ogólne (gorączka, dreszcze, bóle w okolicy lędźwiowej, nudności i wymioty) i dodatni objaw Goldflama obserwowane są w zapaleniu nerek.

Najczęstszym czynnikiem etiologicznym zakażeń układu moczowego są bakterie *Escherichia coli*, a na-

stępnie *Pseudomonas sp.*, *Klebsiella sp.* i *Enterobacter sp.* U osób hospitalizowanych i z czynnikami zwiększonego ryzyka (cukrzyca, obniżenie odporności, przewlekłe cewnikowanie) występują też infekcje grzybicze.

Kluczową rolę w ustaleniu antybiotykoterapii odgrywa wykonanie posiewu moczu, a w przypadkach nieodpowiadających na leczenie i u chorych z powikłanym odmiedniczkowym zapaleniem nerek (np. kamica nerkowa, inne schorzenia urologiczne, nawracające zakażenie dróg moczowych) wskazane jest wykonanie badania TK jamy brzusznej i miednicy (IV, A).

W terapii empirycznej wybór antybiotyku zależy od ciężkości zakażenia, stanu wydolności nerek i ryzyka lekooporności. Jeśli lokalna oporność na poszczególne grupy leków jest niższa niż 20%, najczęściej stosowane są: fluorochinolony (ciprofloksacyna, lewofloksacyna), cefalosporyna (III–IV generacji), aminopenicyliny z inhibitorem betalaktamazy, aminoglikozyd (II, A). W przypadku niepowodzenia leczenia lub ciężkiego stanu klinicznego chorego uzasadnione jest zastosowanie piperacyliny z tazobaktamem, karbapenemu lub ceftazydymu (II, A). Czas trwania leczenia powinien wynosić 7–14 dni, a w razie braku poprawy w ciągu 48–72 godzin należy zmodyfikować leczenie zgodnie z wynikiem antybiogramu [11].

Nie ma wskazań do wykonywania kontrolnych badań moczu przy stwierdzeniu skuteczności klinicznej prowadzonego leczenia.

Piśmiennictwo

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. 2019.
2. Hwang P, Somerfield MR, Alston-ohanson DE, et al. Hepatitis B virus screening for patients with cancer before therapy: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Option Update. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 2212–2220.
3. Program Szczepień Ochronnych na rok 2017. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia. 31.05.2016 r.
4. Hryniewicz W, Albrecht P, Radzikowski A. Pozaszpitalne zapalenie płuc u dorosłych. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego: Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. 2016: 161–182.
5. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171(4): 388–416, doi: [10.1164/rccm.200405-644ST](https://doi.org/10.1164/rccm.200405-644ST), indexed in Pubmed: [15699079](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15699079/).
6. Nasiłowska-Adamska B. Profilaktyka i leczenie zaburzeń przewodu pokarmowego towarzyszących chemioterapii i radioterapii. *Hematologia.* 2011; 2: 149–161.
7. Martirosian G, Hryniewicz W, Ozorowski T. Zakażenia *Clostridium difficile*: epidemiologia, diagnostyka, terapia, profilaktyka. Narodowy program Ochrony Antybiotyków. 2018.
8. Nowicki A, Gil L, Komarnicki M. Neutropeniczne zapalenie jelit *Acta Haematol Pol.* 2010; 41: 15–20.
9. Marnel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinal Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Inf Dis.* 2009; 49: 1–45.
10. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases of America. *Clin Inf Dis.* 2014; 59: e10–e52.
11. Hryniewicz W, Holecki M. Chorzy z powikłanym ZUM. Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki zakażeń układu moczowego u dorosłych: Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. 2016: 35–37.