

Antibiotická liečba na konci života – kazuistika

MUDr. Ivan Dekánek

Oddelenie paliatívnej medicíny, Národný onkologický ústav, Bratislava

Cieľ: Cieľom kazuistiky je prezentovať situáciu, s ktorou sa v onkológii často stretávame – pacient s nekontrolovaným nádorovým ochorením a infekciou. Nosnou časťou článku je diskusia, kde hľadáme s pomocou literatúry a štúdií odpoveď na otázku, pre ktorých pacientov na konci života má ešte antibiotická liečba zmysel.

Kazuistika: Popisuje pacienta s lokálnou recidívou karcinómu rekta, u ktorého sa po začatí protinádorovej liečby vytvorila rektovezikálna fistula, ktorá bola podkladom na vznik opakovaných cystitíd. Infekcie sme dlho úspešne preliečovali, následkom čoho pacient významnú časť života strávil v nemocnici. Po zhoršení výkonnostného stavu vplyvom progresie ochorenia, po rozvoji rezistencie baktérií a po vysvetlení situácie pacientovi sa rozhodujeme ďalšiu infekciu neliečiť antibiotikami. Pacientovi najprv vďaka antipyretickej liečbe ustupujú príznaky infekcie, onedlho sa však vracajú a pacient po pár dňoch zomiera.

Záver: Rozhodovanie o podaní či nepodaní antibiotickej liečby na konci života je zložitý a individualizovaný proces, do ktorého treba zapojiť aj pacienta. Výsledky štúdií naznačujú, že antibiotická liečba na konci života má mať za úlohu v prvom rade zvýšenie kvality života. Jej vplyv na dĺžku života je neistý.

Kľúčové slová: antibiotiká, koniec života, teploty, infekcia, hospic, paliatívna medicína, kazuistika

Antibiotic treatment at the end of life – a case report

Purpose: Purpose of this case report is to present a situation well known by oncologists - patient with uncontrolled cancer suffering from infection. With the help of literature and clinical trials we try to find out which patients at the end of their lives benefit from antibiotic treatment.

Case: We present a patient with local recurrence of rectal carcinoma. Rectovesical fistula formed owing to his treatment, causing subsequent recurrent urinary infections. Their successful treatment caused the patient to spend a significant portion of his life at the hospital. When his performance status declined due to progressive malignancy and bacteria causing infections became resistant to antibiotics and we informed him about his condition, we mutually agreed not to treat the subsequent infection. The next infection was at first successfully treated with antipyretics. Shortly, his symptoms recurred and the patient died in a few days.

Conclusion: Whether to treat or not to treat infections at the end of life is a complex and individual process and patient's preference should play an important role in decision making. Results of clinical trials suggest that the main role of antibiotics at the end of life is improvement of quality of life. Their impact on the length of life is unclear.

Key words: antibiotics, end of life, fever, infection, hospice, palliative care, case report

Úvod

Infekcie sú častou komplikáciou u onkologických pacientov na konci života. V týchto prípadoch nie je vždy jednoduché rozhodnúť, či je nutná antibiotická liečba. Vynárajú sa otázky ako „neskrátim výrazne pacientovi život, keď mu nepodám antibiotiká?“ alebo „nie je už u tohto pacienta antibiotická liečba zbytočná?“, „zlepším tomuto pacientovi kvalitu života, keď mu podám antibiotiká?“ Na tieto a podobné iné otázky sa pokúsime v tomto článku priniesť odpovede na poklade realizovaných štúdií a prezentácie pacienta, ktorý ku koncu života trpel opakovanými infekciami.

Prípad

56-ročný diabetik na diéte, s autoimunitnou tyreoiditídou v štádiu hypotyreózy so substitúciou tyroxínu, ktorému bol v roku 2011 diagnostikovaný karcinóm rekta, bol kuratívne operovaný s vyvedením axiálnej ileostómie a dostal adju-

vanú chemoterapiu. Počas kompletnej remisie mu bola zariadená ileostómia, pre dehiscenciu anastomózy musel byť reoperovaný. Krátky súhrn začiatku liečby pacienta je uvedený v tabuľke 1.

V roku 2013 bolo na základe PET/CT vyšetrenia vznesené podozrenie na recidívu perirektálne, PET/CT v roku 2014 ukázalo progresiu nálezu, preto bola v marci 2015 vykonaná CT navigovaná biopsia perirektálneho ložiska a potvrdená recidíva karcinómu rekta. Následne pacient dostal rádioterapiu na malú panvu. Po roku sme pacientovi diagnostikovali mnohonásobný myelóm, pacient dostal 9 cyklov chemoterapie CVD Junior a dosiahol parciálnu remisiu (PR) s negatívnou trepanobiopsiou. Liečba bola ukončená vzhľadom na plánovanú liečbu progredujúceho karcinómu rekta. Súhrn ďalšieho manažmentu liečby pacienta je opísaný v tabuľke 2 a 3.

V decembri 2016 bola rektoskopicky zistená lokálna progresia ochorenia karcinómu rekta, vzhľadom na infiltráciu nervových štruktúr a uzuráciu os sacrum pacienta neoperujeme.

Tabuľka 1. Súhrn začiatku liečby pacienta

- ca rekta, pT3pN3pM0, RAS mutovaný
- st. po operácii sec. Dixon, poistná ileostómia (2011)
- st. po adjuvantnej CHT XELOX + Avastin (04-09/2011)
- st. po oklúzii stómie komplikovanej peritonitídou, nutné reoperácie (2011)

Tabuľka 2. Liečba pacienta v rokoch 2015 – 2017

- recidíva ca rekta v panve (2015)
- st. po EXRT na malú panvu v TD 59,4 Gy (04-06/2015)
- mnohonásobný myelóm IgG lamda, DS I.A št (dg. 06/2016)
- st. po 9 cykloch CVD junior, efekt PR + negat. trepanobiopsia (06/2016-03/2017)

Tabuľka 3. Liečba pacienta v rokoch 2016 – 2017

- recidíva ca rekta v oblasti anastomózy a v malej panve (12/2016)
- st. po CHT FOLFOX 4 (od 10.4.2017)
- vznik rektovezikálnej fistuly, st.p. vyvedení axiálnej transversostómie (22.5.17)
- pokračovanie CHT FOLFOX 4
- opakované cystitidy - CHT ukončená (09/2017)

Obrázok 1. CT zobrazujúce rektovezikálnu fistulu

Recidíva je asymptomatická, pokračujeme v liečbe mnohonásobného myelómu. V apríli 2017 začala lokálna recidíva spôsobovať ťažkosti – bolestivé tenezmy konečníka. Vtedy sme pacientovi nasadili paliatívnu chemoterapiu FOLFOX, po troch cykloch došlo k vytvoreniu rektovezikálnej fistuly – pacientovi začala odchádzať stolica cez močové cesty (obrázok 1). Preto sme indikovali operačné riešenie a pacientovi bola vyvedená axiálna transversostómia. Pokračovali sme v podávaní chemoterapie (CHT) FOLFOX.

Podávanie chemoterapie bolo komplikované opakovanými infekciami, väčšinou močových ciest pri rektovezikálnej fistule, preto najprv redukuje dávku chemoterapie a nakoniec jej podávanie v septembri 2017 ukončujeme.

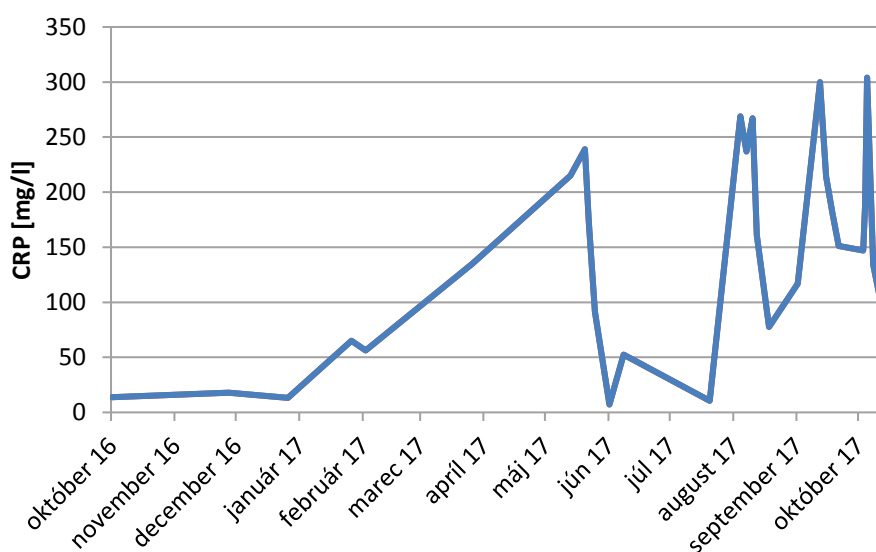
Napriek nepodávaniu chemoterapie sa znovu objavujú infekcie. Začiatkom októbra 2017 ešte preliečujeme cystitídu spôsobenú *E. coli* produkujúcou širokospektrálnu betalaktamázu cielene meropenémom. Krátko po ukončení antibiotickej (ATB) liečby sa u pacienta znovu objavujú triašky. Vzhľadom na opakované uroinfekty, ktorých výskytu nevieme zabrániť pre perzistujúcu rektovezikálnu fistulu, vzhľadom na multirezistentné baktérie spôsobujúce tieto infekcie, nekontrolované a neliečiteľné nádorové ochorenie a zlý výkonnostný stav sa po vysvetlení situácie a dohovore s pacientom rozhodujeme nepodávať ďalšiu ATB liečbu a pacienta odovzdávame do starostlivosti domáceho hospicu. Triašky vďaka antipyretickej liečbe prechodne ustúpili, no o pár dní sa objavili teploty nad 39 °C a pacient začiatkom novembra 2017 zomrel. Prehľad infekčných komplikácií u pacienta ukazuje tabuľka 4 a graf.

Diskusia

Výskyt infekcií u pacientov s nádorovým ochorením je častejší ako u zdravých ľudí (1). Podľa retrospektívnej štúdie realizovanej Vitettom et al. (2) bola diagnostikovaná infekčná

Tabuľka 4. Prehľad infekčných komplikácií u pacienta (rok 2017)

Dátum	Infekcia	Antimikrobiálna liečba
17. 5.	cystitída	ciprofloxacín, ampicilín + sulbaktám
29. 5.	infekcia operačnej rany	klindamycín
3. 7.	absces v jazve po laparotómii, spontánna drenáž	sulfametoxazol + trimetoprim
8. 8.	dif. dg.: respiračná inf.? cystitída? absces v panve? inf. CVK?	ciprofloxacín, vankomycín
5. a 9. 9.	občasné triašky bez febrilit	bez ATB
16. 9.	cystitída	piperacilín + tazobaktám
5. 10.	herpes labialis	valaciklovir
7. 10.	cystitída	meropeném, klindamycín
30. 10.	triašky, pravdepodobne cystitída	bez ATB

Graf. Vývoj CRP

Vzostupy CRP odrážajú výskyt infekcií u pacienta

komplikácia až u 36,3 % pacientov prijatých do hospicu. K zvýšenej incidencii infekcií prispieva často malnutícia, mikrobiálne osídlenie tumoru, imunosupresia spôsobená protinádorovou liečbou, zavedenie rôznych katétrov (v našom prípade centrálny venózný katéter nutný na podávanie chemoterapie) a komorbidity pacientov (v našom prípade diabetes mellitus).

Etiológia horúčky

K pacientom so zvýšenou teplotou v pokročilom štádiu nádorového ochorenia s nemožnosťou efektívnej protinádorovej liečby treba pristupovať individuálne. Teplota nemusí byť spôsobená iba infekciou, paraneoplastické teploty sú príčinou približne 7 – 31 % horúčok neznámeho pôvodu (3). Najčastejšie sa vyskytujú u pacientov s hematologickými malignitami, sarkómami, karcinómom obličky a u pacientov s pečenejovými metastázami, ale môžu sprevádzať aj iné malignity (3). Naopak, teplota nemusí byť vždy sprievodným javom infekcie (4), najmä ak pacient užíva antipyretiká či kortikoidy.

Aký je cieľ antimikrobiálnej liečby?

Pri zvažovaní nasadenia protinfekčnej liečby myslíme na to, aký cieľ chceme touto liečbou dosiahnuť: chceme predĺžiť život pacienta? Chceme mu zmierniť ťažkosti, ktoré mu infekcia prináša, napr. dysúriu, dyspnoe, kašeľ, teplotu, potenie?

Výsledky štúdií, ktoré porovnávajú prežívanie pacientov s infekciou liečených a neliečených antibiotikami, sú nejednotné. Nemôžeme s istotou tvrdiť, že ATB liečba je u pacientov s krátkou expektáciou dožitia život zachraňujúca, resp. že nepodanie ATB liečby vedie k skráteniu života. V retrospektívnej štúdii u pacientov v ambulantnej paliatívnej či hospicovej starostlivosti dostali pacienti možnosť rozhodnúť sa, či chcú podstúpiť antimikrobiálnu liečbu pri infekcii alebo nie. V skupine, ktorá sa rozhodla podstúpiť antimikrobiálnu liečbu, bolo pre infekciu liečených 75 zo 176 pacientov. V skupine, ktorá nechcela antiinfekčnú liečbu, dostalo infekciu 31 zo 79 pacientov. Medzi oboma skupinami nebol významný rozdiel v mediáne prežívania, ktorý sa pohyboval okolo 30 dní (5).

Tabuľka 5. Kritériá na rozhodovanie o antimikrobiálnej liečbe

- je horúčka infekčného pôvodu?
paraneoplastická?
- aký je cieľ liečby:
 - kontrola príznakov: býva úspešná pri uroinfekcii, pri iných infekciách býva úspešná menej
 - predĺženie života: sporné údaje
- kvalita života: toxicita antimikrobiálnej liečby vs. benefit
- pranie pacienta

Iná retrospektívna štúdia porovnávala okrem iného aj prežívanie pacientov s febrilnou epizódou liečenou antibiotikami ($n = 79$) a neliečenou antibiotikami ($n = 14$). Prežívanie pacientov bolo signifikantne kratšie v skupine bez ATB liečby (priemer 8,7 vs 14,6 dňa) (6). V článku nie sú udané dôvody, pretože nebola jedna skupina pacientov liečená ATB.

Bolo realizovaných viacero štúdií zaoberajúcich sa vplyvom antimikrobiálnej liečby na zmiernenie symptómov infekcie. Jedna z najväčších sledovala 1 731 pacientov v domácej či ambulantnej hospicovej starostlivosti, z ktorých 623 bolo liečených antimikrobiálnou liečbou pre infekciu. Ústup symptómov infekcie bol zaznamenaný u 79 % z 265 pacientov s infekciou močových ciest, u 43 % z 221 pacientov s infekciou dýchacích ciest, u 46 % z 63 pacientov s infekciou ústnej dutiny, u 41 % z 59 pacientov s infekciou kože alebo podkožného tkaniva a u žiadneho z 25 pacientov liečených pre bakteriémiu (7). Možno teda konštatovať, že antimikrobiálna liečba zmierňuje alebo eliminuje príznaky infekcie u väčšiny pacientov s infekciou močových ciest, naopak, v prípade respiračných a iných infekcií zmierňuje príznaky infekcie u menej ako polovice pacientov.

Nežiaduce účinky ATB liečby

Pri rozhodnutí o nasadení ATB liečby treba myslieť aj na jej nežiaduce účinky, ktoré môžu výrazne znížiť kvalitu života. V štúdiu (8) sa nežiaduce účinky ATB liečby prejavili až u 20 % hospitalizovaných pacientov. Najčastejšie neži-

aduce účinky boli gastrointestinálne (nauzea, vracanie, neklostrídiová hnačka; v 42 %), renálne (zhoršenie funkcie obličiek; v 24 %) a hematologické (cytopénie; v 15 %).

Pranie pacienta?

Pri rozhodovaní o začatí antimikrobiálnej liečby (tabuľka 5) nemôžeme zabúdať ani na pranie pacienta. Ide o pacientov s výrazne zhoršenou kvalitou života, kde antimikrobiálna liečba nemusí viesť k jej zlepšeniu ani k výraznému predĺženiu života. Je prekvapivé, aká výrazná skupina pacientov nechce dostávať antimikrobiálnu liečbu pri infekcii.

V už spomenutej štúdiu (5) bolo zahrnutých 309 pacientov s pokročilým nádorovým ochorením, ktorí vstupovali do ambulantnej paliatívnej či hospicovej starostlivosti a mali odhadovanú prognózu prežitia pod 6 mesiacov. Pri vstupe do programu si mali vybrať 1 z 3 možností: A – antimikrobiálna liečba pri infekcii či podozrení na infekciu, B – antimikrobiálna liečba iba na zlepšenie symptómov infekcie, C – odmietnutie antimikrobiálnej liečby za každých okolností. Možnosť A si zvolilo 20,8 % pacientov, možnosť B 48,2 % pacientov a antimikrobiálnu liečbu odmietlo 31,0 % pacientov.

Záver

V súvislosti s antimikrobiálnou liečbou u prezentovaného pacienta sa vynára viacero otázok:

Dokedy sme mali podávať ATB? Mali sme ukončiť ich podávanie skôr? Vzhľadom na uvedenú štúdiu (5) by sme tým pacientovi nemuseli skrátiť život. Možno by sme mu tým zvýšili kvalitu života, lebo by nemusel tak často dochádzať na parenterálnu ATB liečbu. Mohli sme pri infekcii podávať iba perorálne antibiotiká, na ktoré patogény boli horšie citlivé? Znížili by sme tým bakteriálnu nálož a s ňou spojené nepríjemné symptómy (slabosť, potenie, teploty) a zvýšili kvalitu života v domácom prostredí? Alebo sme mali, naopak, pokračovať v ATB liečbe dlhšie a ďalšiu infekčnú komplikáciu riešiť hospitalizáciou so širokospektrálnou ATB liečbou a nie

iba symptomatickou liečbou? Nežil by takto pacient dlhšie?

Jednoznačné odpovede na tieto otázky, žiaľ, nemáme. Osobne si myslím, že naša snaha o liečbu infekčných komplikácií bola dostatočne dlhá a rozhodnutie nepokračovať v liečbe bolo vzhľadom na nízku kvalitu života, zlý výkonnostný stav (ECOG 3), neliečiteľnosť nádorového ochorenia a veľmi časté opakovanie infekcií správne. Za dôležité považujem, že sme s pacientom hovorili o príčine infekcií, prognóze a zahrnuli sme ho do rozhodovania o podaní či nepodaní ATB liečby.

Možným invazívnym riešením opakovaných cystitíd v našom prípade by mohlo byť vyvedenie terminálnej sigmoidostómie a vytvorenie derivácie moču do druhej stómie.

Literatúra

1. Dragoň L. Praktický pohľad na diagnostiku a liečbu infekcií onkologických pacientov. *Via pract.* 2007;4(S2):24–30.
2. Vitetta L, Kenner D, Sali A. Bacterial Infections in Terminally Ill Hospice Patients. *J Pain Symptom Manage.* 2000;20(5):326–334.
3. Kudlowitz D. Neoplastic Fever: Pathophysiology, Clinical Features, And Diagnostic Assessment. *The NYU Langone Online Journal of Medicine*; August 13, 2014.
4. Strojnik K, Mahkovic-Hergouth K, Novakovic BJ, et al. Outcome of severe infections in afebrile neutropenic cancer patients. *Radiol Oncol.* 2016;50(4):442–448.
5. White PH, Kuhlenschmidt HL, Vancura BG, et al. Antimicrobial Use in Patients with Advanced Cancer Receiving Hospice Care. *J Pain Symptom Manage.* 2003;25(5):438–443.
6. Chen LK, Chou YC, Hsu PS, et al. Antibiotic prescription for fever episodes in hospice patients. *Support Care Cancer* 2002;10:538–541.
7. Reinbolt RE, Shenk AM, White PH, Navari RM. Symptomatic treatment of infections in patients with advanced cancer receiving hospice care. *J Pain Symptom Manage.* 2005;30(2):175–182.
8. Tamma PD, Avdic E, Li DX, et al. Association of Adverse Events With Antibiotic Use in Hospitalized Patients. *JAMA Intern Med.* 2017;177(9):1308–1315.

Článok je prevzatý z:

Onkológia (Bratisl.), 2017; roč. 12(6): 398–400

MUDr. Ivan Dekánek

Oddelenie paliatívnej medicíny,
Národný onkologický ústav
Klenová 1, 833 10 Bratislava
ivan.dekanek@nou.sk

