

## RETROSPEKTIVNÍ ANALÝZA DVOU DRUHŮ ANTIBAKTERIÁLNÍ PROFYLAXE U NEMOCNÝCH PO ALOGENNÍ TRANSPLANTACI KOSTNÍ DŘENĚ: FLUOROCHINOLON PLUS TRIMETHOPRIM/SULFAMETOXAZOL VERSUS FLUOROCHINOLON V MONOTERAPII

### FLUOROQUINOLONE PLUS TRIMETHOPRIM/SULFAMETHOXAZOLE VERSUS FLUOROQUINOLONE ALONE FOR ANTIBACTERIAL PROPHYLAXIS IN ALLOGENETIC BONE MARROW TRANSPLANT RECIPIENTS

CETKOVSKÝ P., ŠKOPEK P., JINDRA P.

HEMATOLOGICKO - ONKOLOGICKÉ ODDĚLENÍ, JEDNOTKA PRO TRANSPLANTACE KOSTNÍ DŘENĚ  
FAKULTNÍ NEMOCNICE PLZEN

**Souhrn:** *Východiska:* Rezorbovatelná antibiotika (ATB) jsou používána jako součást antibakteriální profylaxe u nemocných po transplantaci kostní dřeně (BMT). Aplikace těchto ATB v monoterapii však může mít i nevýhody: nemocní dostávající fluorochinolony (FQ) mají vyšší počet G+ infekcí a naopak, pacienti, u nichž je podáván trimethoprim/sulfametoxazol (TMS), mají častější výskyt G- infekcí. Proto se jeví praktické používat tyto léky v kombinaci. *Typ studie a soubor:* U 70 nemocných po alogenní BMT jsme provedli retrospektivní analýzu mající za cíl porovnat účinnost kombinace TMS a FQ s monoterapií FQ. U prvních 35 nemocných (skupina A) byla podávána kombinace TMS (960 mg tablety dvakrát denně) a ofloxacin (200 mg tablety dvakrát denně). Další 35 pacientů (skupina B) bylo léčeno monoterapií FQ (ve stejné dávce). Obě skupiny byly porovnatelné v mediánu věku, pohlaví, druhu diagnózy, počtu transplantovaných nukleárních buněk, stádiu nemoci i předchozí terapii. *Metody a výsledky:* U většiny nemocných v obou skupinách byla profylaxe ukončena pro febrilie: 23 vs 27 (65,7% vs 77,1%). 2 nemocní ze skupiny A ukončili profylaxi z důvodů intolerance TMS, 4 pacienti ze skupiny A a pouze 1 ze skupiny B (11,4% vs 2,86%,  $p < 0,05$ ) v profylaxi pokračovali až do přijetí transplantátu, neměli žádnou febrilní komplikaci a proto nepotřebovali být léčeni kombinací širokospektrých ATB i.v. Teplota nejasného původu byla diagnostikována u 5 (14,3%) vs 6 (17,1%) pacientů. Byl nalezen stejný počet mikrobiologicky dokumentovaných infekcí (1 v každé skupině) i klinicky dokumentovaných infekcí (4 v každé skupině). Bakteriémie byla nalezena u 12 nemocných (34,3%) v obou skupinách, sepsu u 9 (25,7%) vs 11 (31,4%) pacientů. Navzdory našemu očekávání nepříspělo přidání TMS k FQ ke snížení výskytu G+ infekcí: G+ agens byla zjištěna u 10 (28,6%) vs 7 (20%) bakteriemií a u 8 (22,9%) vs 5 sepsí (14,3%). G- bakterie byly vykultivovány u 3 (8,6%) vs 5 (14,3%) bakteriemií a překvapivě pouze u 1 nemocného ze skupiny A a 6 pacientů se sepsí ve skupině B [2,96% vs 17,1%,  $p < 0,05$ ]. Mezi skupinami nebyl nalezen rozdíl v době léčebné aplikace širokospektrých ATB, délce hospitalizace nebo trvání neutropenie či trombocytopenie, stejně jako v mediánu doby, která uplynula před výskytem teplot. *Závěry:* Přidání TMS do kombinace s FQ je finančně nenáročný, netoxický, dobře tolerovaný a účinný profylaktický postup, který vede ke snížení výskytu G-sepsí. Domníváme se, že praktický význam této upravené kombinace by mohl být využit někdy v budoucnosti, neboť vývoj rezistence citlivosti mikroorganismů k FQ, je-li podáván v monoterapii, určitě povede k nutnosti hledat nově kombinace (či nové léky) k provádění antibakteriální profylaxe u nemocných po alogenní BMT.

**Klíčová slova:** - alogenní transplantace kostní dřeně - antibakteriální profylaxe - fluorochinolony - trimethoprim/sulfametoxazol - infekční komplikace - sepsis

**Summary:** *Backgrounds:* Absorbable antibiotics (ATB) are used as a part of antibacterial prophylaxis in patients after bone marrow transplantation (BMT), but monotherapy with these drugs may have some disadvantages: patients on fluoroquinolones (FQ) have a higher rate of G+ infections, and G- infections are more frequent among patients treated with trimethoprim-sulfamethoxazole (TMS). Thus, it seems to be practical to use these drugs in combinations. *Design and Subjects:* We performed a retrospective analysis comparing the efficacy of combination TMS plus FQ against FQ alone in 70 allogeneic BMT recipients. Group A consisted of 35 patients treated with TMS (960 mg tablets twice daily) plus FQ (ofloxacin 200 mg tablets twice daily). The other 35 patients, group B, received FQ (in the same dose) alone. Both groups were comparable for median age, sexual distribution, diagnosis, number of transplanted cells and disease stages as well as for previous therapies. *Methods and Results:* The majority of the patients in both groups terminated prophylaxis because of fever: 23 vs 27 (65,7% vs 77,1%). Two subjects from group A (5,7% vs 0%) had their prophylaxis discontinued due to intolerance of TMS. Four patients from group A and 1 patient from group B [11,4% vs 2,86%,  $p < 0,05$ ] received prophylaxis until engraftment, remained free of fever and/or infections and never required therapeutic ATB. Fever of undetermined origin was diagnosed in 5 (14,3%) vs 6 (17,1%) patients. The same number of microbiologically documented infections (1 in each group) as well as clinically documented infections (4 in each group) was diagnosed. Bacteremia was found in 12 (34,3%) in both groups, sepsis in 9 (25,7%) vs 11 (31,4%) BMT recipients. In spite of our initial hope for the opposite, the addition of TMS to FQ did little to prevent G+ infections: G+ agents were found in 10 (28,6%) vs 7 (20%) bacteremias and 8 (22,9%) vs 5 sepsis (14,3%). G- bacteria were found in 3 (8,6%) vs 5 (14,3%) bacteremias and surprisingly in only 1 septic patient from group A vs 6 patients with sepsis from group B (2,96% vs 17,1%,  $p < 0,05$ ). There was no difference between the two groups in the duration of therapy with broad-spectrum ATB, hospitalization, the length of neutropenia and thrombocytopenia or in the median time to the onset of fever. *Conclusions:* The addition of TMS to FQ appears to be an inexpensive, nontoxic, well-tolerated and effective preventive regimen able to decrease the incidence of G- sepsis. We practical suspect that an impact of this adapted combination may come in the future because the development of resistance to FQ monotherapy may call for new combinations (or the use of new drugs) in antibacterial prophylaxis in BMT recipients.

**Key words:** - bone marrow transplantation - antibacterial prophylaxis - fluoroquinolones - trimethoprim/sulfamethoxazole - infectious complications - sepsis

## Úvod

V období časně po transplantaci kostní dřeně (bone marrow transplantation: BMT) jsou infekce velmi vážným problémem (1-4). Bylo vyvinuto velké úsilí, jehož cílem bylo pokusit se najít takové preventivní postupy, které by snížily výskyt těchto komplikací. Mnoho studií objevilo, že největší preventivní význam mají dvě následující opatření: umístění nemocných do „ochranného“ nízkomikrobiálního prostředí (v němž je sníženo vystavení nemocných bakteriálním, mykotickým a virovým organismům) a profylaktické podávání antimikrobiálně působících léků. (1-9). Mezi nejrozšířenější postupy patří tzv. reverzní izolace (viz oddíl: Podpůrná léčba a prostředí, ve kterém byli nemocní ošetřováni) a podávání rezorbovatelných antimikrobiálních léků. V 80. letech byl nejvíce užíván trimethoprim/sulfametoxazol (TMS). Jedná se o relativně netoxický a finančně nenáročný preparát s akceptovatelným antimikrobiálním spektrem, zahrnujícím gram-pozitivní (G+) i gram-negativní (G-) mikroorganismy (1,2,6-8). V současnosti jsou ze všech perorálně podávaných rezorbovatelných antimikrobiálních preparátů nejpopulárnější fluorochinolony (FQ) (4 - 10). V mnoha studiích bylo potvrzeno, že profylaktické podávání TMS nebo FQ je spojeno s výskytem nižšího počtu infekčních komplikací (5,6,8,11).

Pokud jsou ale tyto léky podávány v monoterapii, tak vedle profitu (snížení počtu některých infekčních komplikací) mohou být přítomny i nevýhody. Profylaxe samotným TMS je spojena s vyšším množstvím G- infekcí (8), zatímco aplikace FQ je sice velmi účinná proti G- bakteriálním infekcím, nepůsobí však proti G+ infekčním agens (hlavně streptokokům a koagulázanegativním stafylokokům) v krevním oběhu, které jsou nejčastější příčinou morbidit nemocných po BMT (8,12 - 14). Někteří autoři prokázali, že pokud se k FQ přidá též lék účinný proti G+ agens, tak skutečně dojde ke snížení počtu G+ infekcí, a proto doporučují nepoužívat FQ v monoterapii, ale v kombinaci s těmito antibiotiky, působícími proti G+ zárodkům (13-18). Podobně bylo vyzkoumáno, že když se TMS kombinuje s léky účinnými proti G- infekcím (např. colistin), tak dochází ke snížení incidence G- infekčních komplikací (8,19). Proto se jeví být praktické nepoužívat tyto antimikrobiálně aktivní léky samostatně, nýbrž je kombinovat. Toto se ukazuje být stále naléhavější i proto, že se ve stále větším množství vyskytuje rezistence mikroorganismů k FQ, což vede k nutnosti přehodnotit používání samotných FQ v profylaxi.

**Cíl práce:** Z výše popsaných důvodů jsme u nemocných po alogenní BMT provedli retrospektivní analýzu (20), mající za cíl porovnat účinnost a snášenlivost dvou postupů: kombinace TMS a FQ versus monoterapie FQ. Kombinace TMS a FQ byla používána v počátcích našeho transplantčního programu. Oba léky jsme aplikovali dohromady v naději, že se nám podaří zachovat současně všechny výhody obou preparátů, jak TMS (aktivitu nejen proti G-, ale i proti G+ agens předností je též účinnost proti *Pneumocystis carinii*), tak i FQ (široké spektrum proti G- infekcím, včetně *Pseudomonas spp.*, *A Legionella spp.*). Když byly publikovány výsledky dosažené použitím sálové aplikovaných FQ (např. 3,4,6-9), rovněž jsme tento postup akceptovali.

## SOUBOR NEMOCNÝCH A METODIKA

### Charakteristika pacientů

Do retrospektivní analýzy bylo zahrnuto 70 nemocných, u kterých byla BMT provedena v období od března 1994 do května 1997 (podrobnější charakteristika nemocných je uvedena v Tab. 1). U prvních 35 nemocných (skupina A) byla profylakticky podávána kombinace TMS (trimethoprim/sulfametoxazol 160 mg/800 mg tablety dvakrát denně) a ofloxacin (200 mg tablety dvakrát denně). Následujících 35 nemocných (skupina B) bylo léčeno monoterapií FQ ve stejné dávce. Obě skupiny byly porovnatelné v rozložení následujících parametrů: medián věku, pohlaví, druh diagnózy, stádium nemoci či před-

chozí terapie. Rovněž počet transplantovaných nukleárních buněk (NC) byl srovnatelný v obou skupinách: ve skupině A bylo převedeno  $2.85 \times 10^8$  NC/kg (1.96 - 5.2), ve skupině B:  $2.67 \times 10^8$  NC/kg (0.54 - 4.83). Předtransplantační příprava (tzv. BUCY2) sestávala z busulfanu (BU, 16 mg/kg) a cyklofosfamidu (CY, 120 mg/kg). U nemocných transplantovaných od nepříbuzných dárců či od rodinných dárců s neshodou v HLA systému byl k přípravě BUCY2 přidán antithymocytární globulin (ATG). Nemocní s těžkou aplastickou anémií byli k transplantaci připravováni buď samotným CY (200 mg/kg) nebo kombinací CY a ATG. Profylaxe nemoci reakce štěpu proti hostiteli (graft-versus-host disease, GvHD) byla prováděna dle protokolu ze Seattle: cyklosporin A (CyA) a krátkodobě podávání metotrexátu (MTX). U nemocných s vyšším rizikem relapsu základní hematologické nemoci (akcelerovaná chronická myeloidní leukémie /CML/ nebo akutní leukémie v nekompletní remisi: akutní myeloidní leukémie /AML/ či akutní lymfoblastická leukémie, atd) byl podáván pouze samotný CyA. Nebyl nalezen významný rozdíl mezi oběma skupinami v incidenci či stupni akutní GvHD (tato data nejsou demonstrována).

### Podpůrná léčba a prostředí, ve kterém byli nemocní ošetřováni

Nemocní byli ošetřováni v jednolůžkových pokojích s přetlakovou filtrací vzduchu (HEPA filtry) v podmínkách tzv. reverzní izolace (všechny osoby vstupující do pokojů nemocných dodržovaly následující opatření: mytí rukou, používání ochranných plášťů, rukavic a ústních masek). Antimikrobiální profylaxe byla u nemocných zahajována ihned po přijetí na transplantační jednotku, obvykle 7-10 dní před BMT a pokračovala, pokud absolutní počet neutrofilních segmentů (ANC) po tři po sobě následující dny nedosáhl hodnoty vyšší  $0.5 \times 10^9/l$  nebo dokud se neobjevily febrilní komplikace (teploty vyšší než  $38^\circ C$ ) či známky infekce. Současně s ukončením antimikrobiální profylaxe byla zahájena léčba kombinací širokospektrých antibiotik intravenózně dle platného protokolu (naprostě většinou nemocných byla aplikována kombinace ceflazidim a gentamycin). Teplota byla definována jako axilární naměřená teplota vyšší než  $38^\circ C$ , která se neobjevila v souvislosti s podáváním krevních derivátů, cytostatik, atd. Všem nemocným byla povolena pouze tzv. nízkobakteriální strava (např. maso, ovoce a zelenina jenom tepelně upravené, atd.). Nemocní, vedle antibakteriální profylaxe, preventivně dostávali též antimykotika (flukonazol nebo itraconazol) a protivirovou profylaxi: acyklovir v dávce  $1000 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ . Všem pacientům byl zaveden centrální žilní katétr (CŽK), nejčastěji cestou vená subclavia. Aby se vyloučila infekce omezená jen na jedno lumen CŽK, tak byla antibiotika podávána střídavě do všech ústí dvojluminálních či třiluminálních CŽK.

Tabulka 1.  
Předtransplantační charakteristika 70 pacientů

	Skupina A	Skupina B
Počet nemocných	35	35
Věk: roky	37 (17-52)	39 (16-55)
Pohlaví: (muži/ženy)	16/19	18/17
Nemoc(n):		
Chronická myeloidní leukémie	18	18
Těžká aplastická anémie	3	2
Akutní myeloidní leukémie	10	9
Akutní lymfoblastická leukémie	4	5
Mnohočetný myelom	0	1
Transplantát: (Příbuzný/MUD)	31/4	31/4

Zkratky: Příbuzný - HLA ident. sourozenec, MUD - nepříbuzný dobrovolný dárc

Cytokiny (především granulocyty colony-stimulating factor, G-CSF) byly podávány u většiny nemocných, většinou s výjimkou nemocných s CML či AML. Substituce krevními deriváty byly prováděny v následujících případech: erytrocytární resuspense tehdy, došlo-li k poklesu hodnoty hemoglobinu pod 80 g/l, trombocytární koncentráty byly podávány tak, aby hladina krevních destiček byla udržována na hodnotách alespoň  $20 \times 10^9/l$ .

### Mikrobiologická vyšetření

Po celou dobu antimikrobiální profylaxe se jedenkrát týdně provádělo vyšetření: kultivace z orofaryngu, vagíny nebo předkožky, konečníku, kůže v oblasti třísel a vstupu ČŽK (před a po dezinfekci), dále kultivace moči a hemokultivace z ČŽK. V případě teploty byla odebrána krev na hemokultivaci před zahájením podávání kombinace širokospektrých antibiotik a opakována o 24 hodin později. Vyšetřování stolice na enterotoxin *Clostridium difficile* bylo prováděno v případě, že byl přítomen průjem nebo teplota spojená s bolestmi břicha. Kultivační stěry byly inkubovány a za použití konvenčních metod byly určovány objevivší se mikroorganismy. Všechny bakteriální izoláty z krve byly testovány za použití automatické metody (Bactec).

### Definice infekčních komplikací

Infekční komplikace byly klasifikovány dle již dříve publikované definice (21).

**a) Teplota nejasného původu** (fever of undetermined origin: FUI): jako FUI byla definována každá nově se objevivší axilární teplota vyšší než 38 °C, která nebyla spojena s klinicky či mikrobiologicky definovanou infekcí či podáním krevních produktů nebo léků.

**b) Bakteriémie:** jako bakteriémie byl diagnostikován stav, při němž byla teplota spojena s nálezem alespoň jedné pozitivní hemokultury (s nálezem jakékoliv bakterie, s výjimkou koaguláza-negativních stafylokoků či korynebakterií, u nichž ke konstatování pozitivní hemokultury bylo nezbytné tato agens nalézt alespoň při dvou příležitostech).

**c) Infekce** byla určena jako *mikrobiologicky definována* tehdy, bylo-li detekováno infekční agens z místa infekce nebo jako *klinicky definována*, objevila-li se teplota jasně v souvislosti s klinickými projevy (např. plicní infiltráty, zánětlivé změny kůže či měkkých tkání, enterokolitis, apod.), ale kultivace z tohoto podezřelého místa byla negativní (či nemohla být provedena).

Ke *klinické diagnóze sepse* byla použita námi již dříve publikovaná kritéria (22, 23), mírně modifikována dle doporučení The Veteran Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Nemocní byli označováni jako septičti, když byly v průběhu posledních 24 hodin nalezeny alespoň 3 z následujících příznaků: 1. opakovaná axilární teplota vyšší než 38,5 °C nebo nižší než 35,6 °C, 2. dechová frekvence vyšší než 28/min nebo arteriální pCO<sub>2</sub> nižší než 4,2 kPa, 3. srdeční frekvence vyšší než 100/min, 4. systolický krevní tlak nižší než 90 mmHg nebo střední krevní tlak nižší než 70 mmHg nebo nutnost aplikovat norepinefrin a 5. pozitivní hemokultura.

### Statistické metody

Výsledky byly zpracovány počítačově pomocí statistického software BMDP SOLO. Byla použita dvojitá analýza variance a Studentův t-test (two-tailed). Hodnoty jsou udávány jako medián (a rozmezí).

## VÝSLEDKY

### 1. Snášlivost, doba trvání a důvody ukončení profylaxe, výskyt teplot.

U většiny nemocných bylo preventivní podávání antimikrobiálních léků ukončeno pro výskyt teploty: u 23/35 ze skupiny A a 27/35 ze skupiny B (65,7 % vs 77,1 %, NS).

Osm pacientů ze skupiny A a 7 ze skupiny B (22,9 % vs 20 %, NS) muselo ukončit perorálně aplikovanou profylaxi: 2 nemocí z každé skupiny z důvodů neovlivnitelného zvracení (navzdory mohutné antiemetické léčbě) způsobeného vysocedávkovanou chemoterapií před BMT, u dalších 2 pacientů ze skupiny A bylo přerušení léčby způsobeno gastrointestinální (GIT) nesnášlivostí (nausea, zvracení, atd.) TMS (pro porovnání, žádný nemocný ze skupiny B neukončil léčbu pro intoleranci FQ). U 4 nemocných ze skupiny A a 5 pacientů ze skupiny B (11,4 % vs 14,3 %, NS) bylo nutno ukončit profylaxi, neboť nemocní nebyli schopni polykat tablety při těžkém stupni orofaryngeální mukositivity, která se objevila jako projev těžké GIT toxicity přípravného předtransplantačního režimu (tito nemocní byli při převádění na parenterální profylaxi /ciprofloxacin 200 mg denně/ afebrilní). U žádného nemocného nemuselo být ukončeno podávání TMS pro hypersensitivitu (kožní reakce, eosinofilie, atd.).

Čtyři pacienti ze skupiny A a pouze 1 ze skupiny B (11,4 % vs 2,86 %, p(0,05) dostávali profylaxi až do doby přihojení štetu, neboť u nich nebyla diagnostikována žádná febrilní či infekční komplikace, a proto nebylo zapotřebí podávat kombinaci širokospektrých antibiotik intravenózně (detaillně viz Tab. 2 a Tab. 3). Též z tohoto důvodu byla profylaxe u skupiny A podávána delší dobu než u skupiny B (18 dní /0-41/ vs 15 /0-36/ dní, NS). FUI byla diagnostikována u 5/35 (14,3 %) nemocných ze skupiny A a u 6/35 (17,1 %) ze skupiny B. Nebyly rovněž nalezeny významné rozdíly mezi oběma skupinami v trvání období, než se objevily febrilní komplikace: v den +5 (-4 až +10) po BMT u skupiny A a v den +4 (-2 až +12) ve skupině B. Průměrná doba trvání teploty se rovněž významněji nelišila: 7 dní (0-19) vs 8 dní (0-17).

### 2. Bakteriémie, sepse a ostatní infekce

Detaily ukazuje Tab. 3.

**a) Pozitivní hemokultury** byly nalezeny u 26/35 (74,5 %) nemocných ze skupiny A a mezi 27/35 (77,1 %) ze skupiny B. Jednalo se o 12 bakteriemií v každé skupině (dále 9 septických stavů (definice viz výše) ve skupině A a 11 ve skupině B. U 3 nemocných ze skupiny A a u 2 pacientů ze skupiny B byly diagnostikovány mikrobiologicky či klinicky dokumentované infekce, 2x pozitivní hemokultury byly nalezeny ve skupině A a 1x ve skupině B u nemocných bez teploty během podávání antimikrobiální profylaxe v této bylo pokračováno, neboť nález byl asymptomatický a nemocní byli bez teploty (léčba širokospektrými antibiotiky nebyla zahajována a nemocní až do doby konstatování přihojení štetu dostávali pouze preventivní kombinaci antimikrobiálních léků (jednalo se o *Staphylococcus epidermidis* či jiné koaguláza-negativní stafylokoky).

**b) Bakteriémie a agens izolované z hemokultur.** V každé skupině nemocných byla bakteriémie diagnostikována ve 20 případech (34,3%). Organismy způsobující tyto nálezy byly v obou skupinách hlavně G+: *Staphylococcus epidermidis* u 10/35 ve skupině A a mezi 7/35 ve skupině B (28,6 % vs 20 %, NS). Další G+ agens: 1. jiné koaguláza-negativní stafylokoky či korynebakteria: po 2 nálezech v každé skupině (5,7%), 2. *Staphylococcus aureus*: po 1 případě v každé skupině (2,96 %), 3. streptokoky: 1 ve skupině A (2,96 %) a 3 ve skupině B (8,6 %). Byly zjištěny 3 bakteriémie, způsobené G- agens (8,6 %) ve skupině A (1x *Acinetobacter anitratum* a 2x *Pseudomonas aeruginosa*) na rozdíl od skupiny B, kde byl tento stav konstatován 5x (14,3 %), kultivační nálezy byly následující: 1x *Pseudomonas aeruginosa*, 1x *Acinetobacter anitratum*, 1x *Pseudomonas pseudoalcaligenes*, 1x *Klebsiella pneumoniae*, 1x *Stenotrophomonas maltophilia*. Pouze jeden patogenní mikroorganismus byl nalezen u 7/35 nemocných ze skupiny A a u 6/35 pacientů ze skupiny B (podrobněji viz Tab. 3).

**Sepse** byla diagnostikována u 9 pacientů ve skupině A a u 11 ve skupině B (25,7 % vs 31,4 %, NS). G+ agens byla nalezena u 8 pacientů (22,9 %) ze skupiny A a 5 nemocných (14,3 %)

**Tabulka 2.**  
Důvody ukončení prophylaxe

	SKUPINA A	SKUPINA B
Neschopno pokračovat	8 (22,9%)	7 (20%)
Intolerance	2 (5,7%)	0
Zvracení	2 (5,7%)	2 (5,7%)
Mukositis	4 (11,4%)	5 (14,3%)
Teplota (FUO a infekce)	23 (65,7%)	27 (77,1%)
Profylaxe bez přerušení	4 (11,4%)	1 (2,86%)
n	35 (100%)	35 (100%)

Zkratky: FUO - teplota nejasného původu, \*  $p < 0,05$

**Tabulka 3.**  
Souhrn febrilních a infekčních komplikací

	SKUPINA A	SKUPINA B
FUO	5 (14,3%)	6 (17,1%)
Bakteriémie	12 (34,3%)	12 (34,3%)
Infekce: mikrobiologicky dokumentovaná	1 (2,96%)	1 (2,96%)
Infekce: klinicky dokumentovaná	4 (11,4%)	4 (11,4%)
Infekce: Sepsé	9 (25,7%)	11 (31,4%)
Bez infekce či FUO	4 (11,4%)	1 (2,96%)*
n	35 (100%)	35 (100%)

Zkratky: G+: gram-pozitivní, G-: gram-negativní, FUO - teplota nejasného původu, \*  $p < 0,05$

**Tabulka 4.**  
Souhrn mikrobiálních agens izolovaných z krevních kultur u nemocných s bakteriemií či sepsí

	SKUPINA A	SKUPINA B
<b>BAKTERÉMIE</b>	12 (34,3%)	12 (34,3%)
<b>Jeden patogen</b>	7 (20%)	6 (17,1%)
Staphylococcus epidermidis	5 (14,3%)	3 (8,6%)
G+agens (jiné než Staphylococcus epidermidis)	1 (2,96%)	1 (2,96%)
G-agens	1 (2,96%)	2 (5,7%)
<b>Více patogenů</b>	5 (14,3%)	6 (17,1%)
Staphylococcus epidermidis s jiným G+ agens	3 (8,6%)	3 (8,6%)
Staphylococcus epidermidis s G- agens	2 (5,7%)	1 (2,96%)
G-agens s G+agens (jiné než St. epidermidis)	0	2 (5,7%)
<b>SEPSE</b>	9 (25,7%)	11 (31,4%)
G+ agens	8 (22,9%)	5 (14,3%)
G- agens	1 (2,96%)	6 (17,1%)*

Zkratky: G+: gram-pozitivní, G-: gram-negativní, \*  $p < 0,05$

ze skupiny B (*Staphylococcus epidermidis*: 5x vs 3x, jiné koaguláza-negativní stafylokoky a korynebaktéria: 2x vs 0x, *Staphylococcus aureus*: 1x vs 0x, streptokoky: 0x vs 2x). G- mikroorganismy byly nalezeny u 1 pacienta ze skupiny A, na rozdíl od 6 septických nemocných ze skupiny B (2,96% vs 17,1%,  $p < 0,05$ ). Příčinná agens ve skupině A: 1x *Pseudomonas aeruginosa*, ve skupině B: 2x *Pseudomonas aeruginosa*, 2x *Acinetobacter anitratum*, 1x *Klebsiella pneumoniae*, 1x *Stenotrophomonas maltophilia*.

**c) Ostatní infekce:** mikrobiologicky dokumentované infekce byly následující: anorektální absces u 1 nemocného ze skupiny A a purulentní kolpitis u 1 pacientky ze skupině B. Klinicky dokumentovaná pneumonie byla diagnostikována u 4 pacientů v každé skupině. Zánět v místě vstupu ČŽK byl zjišťován v podobném počtu případů v obou skupinách nemocných: (76,7% vs 80%), kultivačně byly nalezeny hlavně koaguláza-negativní stafylokoky a korynebaktéria v obou skupinách (63,3% vs 73,3%). Rozdíl v počtu fungemií (3 v každé skupině) či ve výskytu enterokolitidy způsobené *Clostridium difficile* (2 případy v každé skupině) nebyl nalezen. Nebyl diagnostikován ani jeden případ infekce způsobené *Pneumocystis carinii*.

### 3. Doba trvání léčby kombinací širokospektrých antibiotik a trvání hospitalizace

Nebyly nalezeny významnější rozdíly v době trvání léčby kombinací širokospektrých antibiotik intravenózně mezi oběma skupinami: 15 dní (0-24) vs 14 dní (0-28). Rovněž nebyl zjištěn žádný podstatný rozdíl v době trvání hospitalizace: 39 dní u skupiny A a 40 dní ve skupině B.

### 4. Přihojení štěpu (hematopoietic recovery)

Navzdory předpokladu, že u nemocných, u nichž je aplikován TMS, by teoreticky mohlo dojít k prodloužení doby přihojení granulocytární linie, tak nebyl zjištěn žádný rozdíl v době trvání neutropenie či trombocytopenie mezi oběma skupinami. Medián času potřebného k dosažení počtu ANC  $0,5 \times 10^9/l$  byl identický v obou skupinách: den +17 u nemocných nedostávajících G-CSF a den +14 u pacientů, u nichž byl aplikován G-CSF, většinou v dávce 10ug/kg/đay. Podobně nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v době trvání rekonstituce trombocytů, neboť medián času potřebného k dosažení více než  $50 \times 10^9/l$  krevních destiček byl následující: den +24 po BMT u skupiny A a den +22 u skupiny B.

### 5. Mortalita

V průběhu hospitalizace zemřeli 4 nemocní ze skupiny A a 5/35 ve skupině B (11,4% vs 14,3%). U žádného nemocného ve skupině A nebyla infekce příčinou smrti (1 nemocný zemřel na multiorgánové selhání /MOF/, 2 nemocní na akutní GvHD a u zbývajících 1 nemocného byla příčinou smrti toxicita CyA pro centrální nervový systém), na rozdíl od skupiny B, kde 2 pacienti zemřeli v důsledku infekce: 1x pneumonitida způsobená cytomegalovirem a 1x mykotická sepsé (ostatní příčiny smrti ve skupině B: MOF u 2 pacientů a venokluzivní choroba jater u posledního nemocného).

### DISKUSE

Infekční komplikace v období dřeňové aplázie, která se dostává časně po BMT jako následek myeloablativní chemoterapie (či chemo-radioterapie), představují vážný problém, spojený s nezanedbatelnou morbiditou i mortalitou. Velké množství studií prokázalo, že preventivní opatření u těchto rizikových nemocných s těžkou neutropenií mohou omezit počet infekčních komplikací (1-9,11). Jako nejdůležitější opatření se, vedle umístění nemocných do prostředí se sníženým množstvím potencionálních infekčních agens, považuje profylaktické podávání antimikrobiálních léků. Mnoho studií doložilo, že oba preventivně nejpoužívanější léky, TMS (s vrcholem oblihy v 80. letech) a FQ (nejpopulárnější léky v současnosti), jsou úspěšné v profylaxi při snížení incidence infekcí po BMT (5-9). Nicméně monoterapie není rovněž ideální, neboť aplikace samotného TMS je spojena s vysokým množstvím G- infekcí, zatím co léčba FQ neúčinkuje proti G+ infekcím (5, 8, 13-16). Z těchto důvodů (a navzdory faktu, že kombinace FQ s léky účinnými proti G+ infekcím nejsou běžně doporučovány) však užívání kombinace, která teoreticky vede k rozšíření spektra, může být přínosné (13-16). Například studie prováděná Brounem a kolegy (14) musela být ukončena,

neboť u skupiny nemocných bez rozšířené profylaxe (penicilin + FQ), kteří preventivně dostávali pouze FQ, byl zaznamenán neakceptovatelně vysoký počet G+ sepsi. Na podkladě těchto výsledků jsme provedli retrospektivní analýzu (20) s cílem porovnat účinnost a snášenlivost kombinace TMS a FQ (tato byla používána v počátcích našeho transplantačního programu) s monoterapií FQ (kterou využíváme nyní). Tato analýza potvrdila očekávaný nález vysokého počtu G+ infekcí u nemocných po BMT (což je trend posledních 10 let, nejspíše způsobený změnou složení antibakteriální profylaxe v minulosti totiž největším problémem bývaly G- infekční komplikace). Bohužel se nepotvrdil předpoklad (navzdory naší počáteční naději, s níž jsme iniciovali analýzu), že počet G+ infekcí by přidáním TMS, léku, který je účinný i proti G+ infekcím, mohl být nižší. Počet G+ infekcí byl v obou skupinách stejný. Naopak, velkým překvapením byla úplně odlišná situace v počtu G- infekčních komplikací, neboť incidence G-sepsi u nemocných s profylakticky podávanou kombinací TMS a FQ (skupina A) byla výrazně nižší než u nemocných, u nichž bylo prováděno preventivní podávání samotným FQ. Vysvětlení je spekulativní: nižší počet G-sepsi (které jsou, narozdíl od G+ sepsi, častou život ohrožující komplikací) může být způsoben zvýšenou účinností kombinované profylaxe na G-spektrum (pravděpodobně překrývajícím se působením obou léků na G- organismy). Druhou velmi významnou informací, kterou poskytla tato retrospektivní analýza, je fakt, že u významně vyššího počtu nemocných byla kombinovaná profylaxe (TMS a FQ) podávána po celou dobu pobytu. U 11% těchto nemocných ze skupiny A nebyla přítomna febrilní (nebo infekční) komplikace, a proto u nich nebylo potřeba zahajovat intravenózní léčbu kombinací širokospektrých antibiotik. Navzdory tomu, že v analýze byl hodnocen jen limitovaný počet pacientů, se domníváme, že přidání TMS do kombinace k FQ je finančně nená-

ročný, netoxický, dobře tolerovaný a účinný profylaktický postup, který vede ke snížení výskytu G-sepsi. Vývoj rezistence k monoterapii FQ si velmi pravděpodobně vynutí nutnost modifikace antimikrobiální profylaxe (nebude-li dokonce tento preventivní postup opuštěn - viz dále), což může vyústit buď v hledání nových kombinací (teoreticky včetně naší analyzované kombinace, jejíž praktický význam by při provádění antibakteriální profylaxe u nemocných po alogenní BMT mohl být využit někdy v budoucnosti), nebo aplikací nových léků (např. trovafloxacin). Vzhledem k tomu, že profylaxe bakteriálních infekcí u neutropenických nemocných aplikací rezorbovatelných perorálních ATB je kontroverzní otázkou, tak je tento postup na některých významných centrech opouštěn. Například v neuvýznamnějším světovém BMT středisku, jímž je Fred Hutchinson Cancer Research Center v Seattle, není profylakticky podáván žádný antimikrobiální lék až do poklesu leukocytů pod hodnotu  $1.0 \times 10^9/l$ . V tomto okamžiku je zahajováno preventivní podávání širokospektrého ATB intravenózně (cefazidim, obvykle v dávce 6g/den), k němuž se přidávají do kombinace další ATB při febrilitě dle výsledku kultivací. Nutnost změny strategie v provádění antibakteriální profylaxe po BMT nevyplývá jen z vývoje rezistence mikroorganismů k používaným lékům, ale i z měnícího se trendu v transplantacích kmenových buněk krevetvorby. V autologních programech je totiž stále více používáno kmenových a progenitorových buněk získaných z periferní krve (PBSC), což vede k dramatickému zkrácení doby potransplantační aplázie (i na 4-6 dní), a proto mnoho autorů v těchto případech nepodává žádnou antimikrobiální profylaxi. Lze se oprávněně domnívat, že bude-li se i v alogenním programu stále více využívat PBSC, tak i potřeba, význam a provádění antibakteriální profylaxe u nemocných po transplantaci alogenních PBSC budou významněji přehodnoceny.

#### Literatura

- Momin F., Chandrasekar P. H.: Antimicrobial prophylaxis in bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1995; 123: 205-215.
- Sable C. A., Donowitz G. R.: Infections in bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 273-284.
- Mayer J., Krejčí M.: Febrilní neutropenie u onkologicky nemocných. *Klin. Onkologie* 1997; 10: 99-105.
- Mayer J.: Infekce způsobené gram pozitivními baktériemi u onkologicky nemocných a význam vankomycinu v jejich léčbě. *Klin. Onkologie*, 1998; 11: 137-143.
- Schmeiser T., Kern W. V., Hay B., Hertenstein B., Arnold R.: Single-drug oral antibacterial prophylaxis with ofloxacin in BMT recipients. *Bone Marrow Transplant*, 1993; 12: 57-63.
- Lew M. A., Kehoe K., Ritz J., et al.: Ciprofloxacin versus trimethoprim/sulfamethoxazole for prophylaxis of bacterial infections in bone marrow transplant recipients: A randomized, controlled trial. *J Clin Oncol* 1995; 13: 239-250.
- Engels E. A., Lau J., Barza M.: Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: A meta-analysis. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1179-1187.
- Donnelly J. P.: Selective decontamination of the digestive tract and its role in antimicrobial prophylaxis. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31: 813-829.
- Winston D. J.: Prophylaxis and treatment of infection in the bone marrow transplant recipient. *Curr Clin Top Infect Dis* 1993; 13: 293-321.
- Suh B., Lorber B.: Quinolones. *Med Clin North Am* 1995; 79: 869-894.
- De Pauw B. E., Donnelly J. P., De Witte T., et al.: Options and limitations of long-term oral ciprofloxacin as antimicrobial prophylaxis in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1990; 5: 179-182.
- Mayer J., Krahulová M., Vorlíček J.: Profylaxe časných komplikací spojených s alogenní transplantací krevetvorných progenitorových buněk periferní krve nebo kostní dřeně. *Klin. Onkologie* 1997; 10: 110-115.
- Classen D. C., Burke J. P., Ford C. D., et al.: Streptococcus mitis sepsis in bone marrow transplant recipients receiving oral antimicrobial prophylaxis. *Am J Med* 1990; 89: 441-446.
- Broun E. R., Wheat J. L., Kneebone P. H., et al.: Randomized trial of the addition of gram-positive prophylaxis to standard antimicrobial prophylaxis for patients undergoing autologous bone marrow transplantation. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 576-579.
- Attal M., Schlaifer D., Rubie H., et al.: Prevention of gram-positive infections after bone marrow transplantation by systemic vancomycin: prospective, randomized trial. *J Clin Oncol* 1991; 9: 865-870.
- Wimperis J. Z., Baglin T. P., Marcus R. E., Warren R. E.: An assessment of the efficacy of antimicrobial prophylaxis in bone marrow autografts. *Bone Marrow Transplant* 1991; 8: 363-367.
- Kern W. V., Hay B., Kern P., et al.: A randomized trial of roxithrocin in patients with acute leukemia and bone marrow transplant recipients receiving fluoroquinolone prophylaxis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 465-472.
- Bochud P.-Y., Eggiman Ph., Calandra Th., et al.: Bacteremia due to viridans Streptococcus in neutropenic patients with cancer: clinical spectrum and risk factors. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 25-31.
- Donnelly J. P., Maschmeyer G., Daenen S.: Selective oral antimicrobial prophylaxis for the prevention of infection in acute leukaemia: ciprofloxacin versus co-trimoxazole plus colistin. *Eur J Cancer* 1992; 28A: 873-878.
- Cetkovský P., Koza V., Jindra P., Skopek P., Svojtová M.: Fluoroquinolone plus trimethoprim/sulfamethoxazole (TMS) versus fluoroquinolone (FQ) alone for antibacterial prophylaxis in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*, 1998; 21, S1: S154 (Abstract No. 538).
- Link H., Maschmeyer G., Meyer P., et al.: Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. *Ann Hematol*, 1994; 69: 231-243.
- Cetkovský P., Koza V., Čepelák V., Vit L.: Haemostasis in patients with acute myeloid leukaemia treated with intermediate dose of cytosine arabinoside and mitoxantrone: the influence of chemotherapy, infection and remission status on haemostasis. *Fibrinolysis* 1995; 9: 165-169.
- Cetkovský P., Koza V., Čepelák V., Vit L.: Hemostáza u nemocných s akutní leukémií léčených vysokými dávkami cytosine-arabinosidu: vliv chemoterapie a infekčních komplikací na hemostázu. *Vnitřní lékařství* 1994; 11: 730-734.
- Oppenheim B. A.: The changing pattern of infection in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41, Suppl D: 7-11.
- Donnelly J. P.: Is there a rationale for the use of antimicrobial prophylaxis in neutropenic patients? *J Intern Med Suppl* 1997; 740: 79-88.