

CEFOPERAZON PLUS SULBAKTAM V LÉČBĚ FEBRILNÍ NEUTROPENIE A INFEKČÍ U ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ

CEFOPERAZONE PLUS SULBACTAM IN THE TREATMENT OF FEBRILE NEUTROPENIA AND INFECTIONS IN CANCER PATIENTS

MAYER J., DOUBEK M., RÁČIL Z., BURGETOVÁ D.¹, BUCHTOVÁ I.

INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA FN BRNO, PRACOVISTĚ BOHUNICE

¹ODD. KLINICKÉ MIKROBIOLOGIE FN BRNO

Souhrn: Východisko. Naše retrospektivní studie byla provedena, abychom si ověřili účinnost a bezpečnost cefoperazonu se sulbaktamem (Sulperazonu) v empirické léčbě febrilních stavů u imunokompromitovaných hematoonkologických nemocných. **Soubor nemocných a metodika.** Účinnost Sulperazonu byla analyzována u šedesáti hematoonkologických nemocných léčených tímto preparátem na našem pracovišti v období od března 2000 do července 2001. U bakterií zachycených v biologickém materiálu odebraném léčeným nemocným byly prováděny testy citlivosti na různá antibiotika včetně Sulperazonu a rovněž byla zjišťována klinická účinnost antibiotika. Samostatně byly také analyzovány nálezy z 696 pozitivních hemokultur u všech nemocných hospitalizovaných na našem pracovišti v roce 2000. **Výsledky.** 28 pacientů mělo denní dávku Sulperazonu 2 x 2g, 32 nemocných 3 x 2g. Doba podávání Sulperazonu kolísala od 3 do 22 dnů, průměr 9 dnů (medián 9 dnů). U většiny nemocných byl Sulperazon podáván v kombinaci s dalšími antimikrobiálními léky (vankomycin, kotrimoxazol, virostatika, antimykotika a další). 38 nemocných na počátku terapie Sulperazonem splnilo kritéria febrilní neutropenie. Úmrtí pacienta na infekci nebylo zaznamenáno. Nežádoucí účinky jednoznačně spjaté s použitím Sulperazonu nebyly pozorovány, ale vzhledem k charakteristice souboru bylo také obtížné je hodnotit. Gram negativní bakterie představovaly 19 % zachycených bakterií, Gram pozitivní 81 % ze všech pozitivních nálezů z hemokultur. Testy citlivosti na antibiotika ukázaly, že 86 % Gram negativních bakterií bylo na Sulperazon citlivých (v případě E. coli a Pseudomonas aeruginosa to bylo 100 %). **Závěr.** Sulperazon je vhodnou volbou pro empirickou antibiotickou terapii suspektních bakteriálních infekcí u hematoonkologických nemocných, ať již s neutropenií nebo bez ní. Je možné a často vhodné jej kombinovat s řadou dalších antimikrobiálních látek, ale lze jej použít i v monoterapii. Sulperazon je klinicky bezpečný a účinný.

Klíčová slova: cefoperazon, febrilní neutropenie, sulbaktam

Summary: Background. This retrospective study was initiated to assess the efficacy and safety of cefoperazone with sulbactam (Sulperazon) as an empirical therapy of febrile episodes in immunocompromised haematooncological patients. **Patients and methods.** Sixty haematooncological patients treated with Sulperazon at our department between March 2000 and July 2001 were analysed. The sensitivity tests of strains from isolated bacteria to various antibiotics including Sulperazon were determined. The efficacy rate of Sulperazon in clinical use was analysed as well. We also analyzed 696 positive findings from blood cultures from the patients hospitalized at our department in the year 2000. **Results.** In 28 patients, the daily dose of Sulperazon was 2 x 2g; in 32 patients, the daily dose was 3 x 2g. The total duration of administration of Sulperazon ranged from 3 to 22 days, with a mean of 9 days (median 9 days). In majority of patients, Sulperazon was administered with other antimicrobial drugs. In 38 patients, the criteria of febrile neutropenia were completed. No infection related death was observed in our patients. Adverse reactions unambiguously joined with usage of Sulperazon were not seen. Because of many severely ill patients studied, the frequency of some mild side effect may be underestimated, however. The Gram negative bacteria occupied 19 % of strains and Gram positive 81 % of strains from isolated bacteria from blood cultures. The results of susceptibility tests showed that 86 % of Gram negative bacteria isolates were susceptible to Sulperazon (100 % E. coli and Pseudomonas aeruginosa). **Conclusion.** Therapy with Sulperazon represents a suitable choice for empirical antibiotic treatment of febrile episodes in haematooncological patients. Sulperazon demonstrated clinical safety and efficacy and can be used in combination with other drugs. It may be used, however, also as a monotherapy.

Key words: cefoperazone, febrile neutropenia, sulbactam

Úvod

Tak zvaná febrilní neutropenie představuje mimořádně závažný klinický stav, charakterizovaný horečkou u neutropenického nemocného. Neutropenie je v naprosté většině případů navozena protinádorovou chemoterapií. Neutropenictví nemocní nemohou dobře vytvořit zánětlivý infiltrát a jak bylo ukázáno v dnes již klasické práci, horečka u nich může být, a také často je, jedinou manifestací i velmi závažných infekcí (24). Riziko vzniku infekcí narůstá s hloubkou neutropenie a s délkou jejího trvání (1). Febrilní neutropenie proto patří mezi urgentní stavy vyžadující rozvážné a okamžité řešení, které se opírá o empirické nasazení antibiotik, přestože žádný mikro-

biologický nález nemusí být zatím znám. Koncepce empirické antibiotické terapie, terapie naslepo podanými antibiotiky i v případě objevení se pouze teploty u neutropenického nemocného, byla formulována v roce 1971 (21). Zpočátku byla provázána nedůvěrou, byla snaha čekat na výsledky různých kultivací a infekcí ožejmit (22). Ukázalo se však, že otálení s nasazením širokospektrých antibiotik je nebezpečné a že jejich pozdější nasazení zvyšuje mortalitu některých infekcí. Dnes již o včasném nasazení antibiotik není sporu. Řeší se však jiné problémy. Největším problémem je, jak se zdá, kterému nemocnému nasadit jaké antibiotikum. Na toto téma byly publikovány již stovky prací (11).

Nejzávažnější jsou infekce způsobené G- mikroorganismy. Mají daleko větší mortalitu, než infekce způsobené mikroorganismy G+ (13). To však neznamená, že lze G+ infekce podceňovat. Ideální úvodní léčba febrilní neutropenie by měla zahrnovat antibiotikum (nebo antibiotika), které by pokrývalo co nejširší spektrum možných mikroorganismů, zvláště velmi závažné G- infekce.

V tomto sdělení bychom chtěli analyzovat výsledky léčby febrilní neutropenie založené na podávání preparátu cefoperazon+sulbaktam (Sulperazon, Pfizer). Naši snahou bylo mimo jiné zjistit spektrum mikroorganismů izolovaných z hemokultur za určité časové období a porovnat jejich citlivost k Sulperazonu, což je velmi užitečné pro volení empirické léčby.

Soubor nemocných a metody

Pracoviště autorů (70 lůžek, fakultní nemocnice) provádí komplexní léčbu hematologických malignit včetně transplantací krevetvorných buněk (cca 70 ročně). Empirická léčba febrilní neutropenie je vedena podle určitých pravidel, jejichž teoretické zdůvodnění bylo z našeho pracoviště opakovaně publikováno (13, 16, 17). Nemocní s velmi nízkým rizikem jsou léčeni zpravidla kombinací amoxicilin+kyselina klavulanová a ciprofloxacin, nemocní s vysokým rizikem potom dostávají cefalosporiny 3. nebo 4. generace, karbapenemy, piperacilin+tazobaktam, často spolu s aminoglykosidy, glykopeptidy či amfotericinem B. Antibiotika jsou nasazována, event. měněna ošetřujícím lékařem podle klinického stavu nemocného, typu infekce, reakce na předchozí léčbu a mikrobiologických nálezů. Tato retrospektivní analýza se týká jen nemocných, u nichž byl použit Sulperazon, ať již v monoterapii nebo v kombinaci s jinou antimikrobiální látkou. Sulperazon byl zajišťován oficiálními dodávkami z ústavní lékárny.

Jako febrilní neutropenie byla považována teplota alespoň 38,3 až 38,5 °C a vyšší jednorázově změřená, nebo teplota 38,0 °C trvající déle než 6 hodin, spojená s neutropenií. Neutropenie byla definována jako koncentrace neutrofilů menší než 0,5.10⁹/l. V případě koncentrace vyšší, ale menší než 1,0.10⁹/l, se uvažovalo o febrilní neutropenii, jestliže se očekával další pokles neutrofilů. Indikací k nasazení antibiotik byl stav, kdy nebylo možné zcela jednoznačně a bezpečně určit neinfekční příčinu zvýšené teploty, a bylo tudíž nutné myslet na možnou bakteriální infekci.

Všichni febrilní nemocní měli opakované odběry hemokultur (BacT/Alert, Organon Teknika). Standardní paleta testovaných antibiotik zahrnuje pro G-mikroorganismy: ampicilin, cefazolin, tetracyklin, kotrimoxazolsol, gentamicin, ciprofloxacin, kolistin, cefuroxim, ceftazidim, cefotaxim, co-ampicilin, aztreonam, netilmicin, amikacin, cefoperazon+sulbaktam, piperacilin+tazobaktam, cefpirom, meropenem a isepamicin.

K vyšetření citlivosti izolovaných bakterií k antibiotikům se používá standardní disková difuzní metoda (antibiotické disky OXOID). Inhibiční zóny jsou měřeny a výsledek citlivosti hodnocen dle standardních postupů. V individuálních případech, nebo jsou-li výsledky diskové difuzní metody hraniční, ověřují se ještě kvalitativními metodami, diluční bujovou mikrometodou a nebo E-testem. Vyšetření hemokultur bylo stejné i pro ostatní hospitalizované pacienty, neléčené Sulperazonem.

U všech nemocných byla snaha o jednoznačnou identifikaci původce infekce nebo horečky všemi dostupnými prostředky vzhledem ke klinickému stavu a prognóze.

Výsledky

V období 3/2000 až 7/2001 bylo Sulperazonem léčeno celkem 60 nemocných, 35 mužů a 25 žen, s mediánem věku 54 let (průměr 51 let, 19-74 let). Sulperazon byl použit v dávce 2x2 g/den u 28 nemocných a 3x2 g/den u 32 nemocných. Doba podávání (medián i průměr) byla 9 dnů, min. 3, max. 22 dnů. Základ-

ní diagnózy nemocných byly: akutní myeloidní leukemie (39), akutní lymfatická leukemie (7), ne-Hodgkinovy lymfomy (5), Hodgkinova choroba (1), chronická lymfatická leukemie (1), chronická myeloidní leukemie (1), mnohočetný myelom (4), a Waldenströmova choroba (2). Bezprostředně po autologní transplantaci periferních kmenových buněk krevetvorby bylo 5 pacientů a po alogenní transplantaci 3 nemocní. Leukocyty při zahájení terapie: medián 0,96.10⁹/l, průměr 9,85.10⁹/l, min. 0,02.10⁹/l, max. 115,00.10⁹/l. Neutrofily při zahájení terapie: medián 0,14.10⁹/l, průměr 1,10.10⁹/l, min. 0,00, max. 10,10.10⁹/l.

Jednoznačná kritéria febrilní neutropenie byla splněna u 38 nemocných, ostatní pacienti dostali Sulperazon v situaci, kdy klinik shledal nasazení antibiotik užitečné, přestože zatím nebyla striktní kritéria febrilní neutropenie splněna. Klinicky zjevná nebo velmi pravděpodobná infekce při zahájení terapie Sulperazonem byla u 13 nemocných (bronchopneumonie 5-krát, maxilární sinusitida 2-krát, flebitida předloktí 2-krát, infekce močových cest 1-krát, cholecystitida 1-krát, tonzilitida 1-krát, infikované zevní hemeroidy 2-krát, průjemové onemocnění 1-krát, u některých nemocných byla i kombinace více infekcí).

Kultivační záchyt bakterií se podařil u 32 pacientů bezprostředně před léčbou nebo v průběhu terapie Sulperazonem. Mikroorganismy citlivé na Sulperazon byly zachyceny v 19 případech, z toho ve 14 případech se jednalo o G- mikroorganismy. Změna Sulperazonu za jiné antibiotikum byla nutná u 20 nemocných (33,3 %). Důvodem byly pokračující febrilie nebo rezistence vykultivovaného mikroorganismu. Celková doba podávání Sulperazonu byla 533 dní (součet doby terapie Sulperazonem u všech nemocných). Zřejmý nežádoucí účinek léku nebyl zaznamenán.

Spolu se Sulperazonem byla podávána řada dalších antimikrobiálních látek. Viz tabulka č. 1.

Tabulka č. 1. Antimikrobiální léky podávané spolu se Sulperazonem.

Antimykotikum, antibiotikum, antivirotikum	Podávání se Sulperazonem (počet pacientů, počet dnů z celkové doby podávání Sulperazonu, % z celkové doby terapie Sulperazonem)
Flukonazol	37 (325/533 – 61%)
Kotrimoxazol	35 (275/533 – 52%)
Vankomycin	14 (170/533 – 32%)
Amikacin	30 (159/533 – 30%)
Itrakonazol	9 (74/533 – 14%)
Acyklovir	6 (58/533 – 11%)
Amfotericin B	7 (45/533 – 8%)
Gentamicin	3 (33/533 – 6%)
Ornidazol/metronidazol	2 (23/533 – 4%)
Ketokonazol	1 (13/533 – 2%)
Jen Sulperazon	4 (24/533 – 4%)

Během roku 2000 bylo na klinice odebráno celkem 4115 hemokultur ode všech hospitalizovaných nemocných. Z nich bylo pozitivních 696 (17 %). G+ izoláty převažovaly, bylo jich 564 (81 % z pozitivních, z toho 438-krát Staphylococcus koagulaza negativní). G- bakterií bylo zachyceno 132 (19 %). V tabulce č. 2 je přehled 8 nejčastěji izolovaných G- bakterií. V tabulce č. 3 je potom frekvence citlivosti vůči různým testovaným antibiotikům u bakterií uvedených v tabulce č. 2.

Vzhledem k tomu, že informace v tabulce č. 3 neukazují dobře citlivosti u skupiny zvláště problémových G- mikroorganismů, jejichž infekce jsou spjaté s vysokou mortalitou, byly vybrány citlivosti na skupinu bakterií Pseudomonas aeruginosa a Klebsiella pneumoniae. Tyto informace jsou uvedeny v tabulce č. 4.

Tabulka č. 2. Přehled 8 nejčastěji izolovaných G- bakterií.

G- bakterie	Absolutní počet záchytů
Escherichia coli	31
Pseudomonas aeruginosa	30
Klebsiella pneumoniae	23
Enterobacter cloacae	11
G- nefermentující tyčky	11
Proteus mirabilis	9
Enterobacter sp.	8
Klebsiella sp.	6

Tabulka č. 3. Přehled citlivostí vůči různým testovaným antibiotikům osmi nejčastěji izolovaných G- bakterií.

Antibiotikum	Počet citlivých bakteriálních kmenů (%)
Isepamicin (Isepacin)	88
Amikacin (Amikin)	87
Cefoperazon+sulbactam (Sulperazon)	86
Ceftazidim (Fortum)	84
Meropenem, imipenem (Meronem, Tienam)	83
Cefpirom, cefepim (Cefrom, Maxipim)	82
Netilmicin (Netromycin)	82
Ciprofloxacin (Ciprobay)	81
Piperacilin+tazobactam (Tazocin)	79
Aztreonam (Azactam)	78
Gentamicin (Gentamycin)	78
Kotrimoxazol (Biseptol)	68
Cefotaxim (Claforan)	67
Amoxycilin+kyselina klavulanová (Augmentin)	34
Cefuroxim (Zinacef)	28
Ampicilin (Ampicilin)	18

Tabulka č. 4. Přehled citlivostí vůči různým testovaným antibiotikům u izolovaných G- bakterií Pseudomonas aeruginosa a Klebsiella pneumoniae.

Antibiotikum	Počet citlivých kmenů Pseudomonas aeruginosa a Klebsiella pneumoniae (%)
Aztreonam (Azactam)	86
Ceftazidim (Fortum)	86
Cefoperazon+sulbactam (Sulperazon)	81
Cefpirom, cefepim (Cefrom, Maxipim)	75
Meropenem, imipenem (Meronem, Tienam)	74
Piperacilin+tazobactam (Tazocin)	68
Isepamicin (Isepacin)	67
Amikacin (Amikin)	62
Netilmicin (Netromycin)	42
Ciprofloxacin (Ciprobay)	38
Cefotaxim (Claforan)	37
Gentamicin (Gentamycin)	32
Amoxycilin+kyselina klavulanová (Augmentin)	22
Kotrimoxazol (Biseptol)	18
Cefuroxim (Zinacef)	15
Ampicilin (Ampicilin)	0

Escherichia coli, nejčastější G- izolát, byl ve všech případech citlivý na Sulperazon. Znepokojivě se ale vyvíjí citlivost u Pseudomonas aeruginosa. Velmi dobrý účinek vykazuje Sulperazon (100 %), ceftazidim (97 %) a piperacilin+tazobaktam (95 %), naproti tomu karbapenemy (meropenem, imipenem) vykazují jen 47 % citlivost. Cefpirom a cefepim vykazují 67 % citlivost.

Diskuze

Febrilní neutropenie je všeobecně přijímanou jednoznačnou indikací k zavedení empirické antibiotické terapie (11). Význam empirické rychle zahájené léčby byl po jejím uvedení do klinické praxe tak evidentní (21), že dosud nebyla provedena formální randomizovaná studie, srovnávající efekt empirické léčby se strategií vyčkávání případného mikrobiologického nálezu. Místo toho byly provedeny stovky různých srovnávacích studií různých antibiotických režimů navzájem (11), což ale nutně neznamená, že je v této problematice více jasno. Nicméně Bodey et al. (2, 3) v analýze 410 epizod bakteriémie Pseudomonas aeruginosa a 621 epizod Escherichia coli bakteriémie u onkologických pacientů jednoznačně ukázali, že včasná a účinná antibiotická léčba má jednoznačný význam pro zlepšení prognózy nemocných. Také z dat z poslední doby jednoznačně vyplývá účelnost a efektivita správně volené empirické antibiotické léčby. Spanik et al. (25) analyzovali 95 případů nedostatečně léčené bakteriémie u neutropenických onkologických pacientů a tuto skupinu srovnali se skupinou bakteriemií léčených dostatečně. Nedostatečná léčba byla definována jako: podávání nevhodných antibiotik, krátká doba podávání, prodleva v zahájení antibiotické léčby více jak 48 hodin a nepodání žádných antibiotik. Správně léčení nemocní měli jednoznačně lepší prognózu.

Sulperazon je prvním antibiotikem tvořeným kombinací cefalosporinu (cefoperazon) a inhibitoru beta laktamázy (sulbaktam). Cefoperazon je řazen mezi cefalosporiny 3. generace (jako např. i cefotaxim, ceftriaxon a ceftazidim). Ty se ale liší ve svém účinku na Pseudomonas aeruginosa (18). Cefoperazon velmi dobrý protipseudomonádový účinek má. Sulbaktam má sám o sobě malý antibakteriální účinek, ale v kombinaci s cefoperazonem výrazně rozšiřuje jeho antibakteriální spektrum. To je zaměřeno dominantně proti G- bakteriím, ale Sulperazon si zachovává i jistý efekt proti některým G+ bakteriím (18). Primární cestou vylučování cefoperazonu jsou játra a žluč, u sulbaktamu ledviny a moč. Cefalosporiny 3. generace jsou obecně velmi dobře snášeny (8). Jako potenciálně závažný vedlejší účinek cefoperazonu je uváděno krvácení. Nicméně, jeho frekvence je asi velmi nízká. Za léta 1981-1987 bylo v USA hlášeno 21 krvácivých epizod po použití cefoperazonu a 26 po použití ceftazidimu (8). Hlavními mechanismy zodpovědnými za krvácení je pravděpodobně ovlivnění střevní mikroflóry a tím snížení koncentrace vitamínu K a trombocytopenie. N-methylthiotetrazolová struktura cefoperazonu by také mohla negativně ovlivňovat metabolismus vitamínu K v játrech. Někteří autoři proto standardně přidávají k širokospektrým antibiotikům vitamín K (27). V našem souboru nebyl zaznamenán jediný vedlejší účinek, který by mohl být spojován s podáváním Sulperazonu. Jsme si však vědomi toho, že se jednalo o velmi závažné nemocné pacienty s řadou komplikací způsobených hlavně základní chorobou, takže precizní hodnocení není dost dobře možné.

Podle renomovaných doporučení z poslední doby vycházejících z výsledků velkých studií může být léčba febrilní neutropenie zahájena monoterapií (ceftazidim, cefepim, imipenem, nebo meropenem), další variantou je použití kombinace aminoglykosidu a antipseudomonádového beta laktamového antibiotika. V některých případech může být vhodné použít jako součást úvodní léčby také vankomycin (11, 13). Ve shodě s touto strategií je také léčba Sulperazonem na našem pracovišti. Vankomycin byl podáván celkem 32 % dnů, po němž byl podáván Sulperazon, aminoglykosidy 36 % dnů. Podává-

ní flukonazolu, itraconazolu, kotrimoxazolu a acykloviru bylo dominantně z profylaktických důvodů, jak jsme opakovaně publikovali (14, 15). Z dat uvedených v tabulce č. 1 ale vyplývá, že u části nemocných byl Sulperazon použit v monoterapii, bez kombinace s dalším antibiotikem běžně používaným pro léčbu febrilní neutropenie (zvláště aminoglykosid). Bylo to jak u nemocných, kteří nebyli neutropeničtí, tak u neutropenických pacientů. I z jiných prací vyplývá, že Sulperazon může být účinný v léčbě febrilní neutropenie i v monoterapii (4, 7, 27).

Přestože se o Sulperazonu v této indikaci objevuje méně zpráv než o některých jiných antibioticích, je evidentní, že Sulperazon lze v léčbě febrilní neutropenie s úspěchem použít. Bylo to testováno i na zvířecím modelu (neutropenické myši po podání cyklofosfamidu). Zvířata byla infikována *E. coli* nebo *Pseudomonas aeruginosa* rezistentními vůči cefoperazonu, ale citlivými na cefoperazon + sulbaktam. Kontrolní skupina zvířat nedostávala žádná antibiotika, další skupina jen cefoperazon a poslední cefoperazon + sulbaktam. Přežití bylo jednoznačně nejvyšší ve skupině léčené kombinací cefoperazon + sulbaktam. Markantní to bylo zejména u skupiny infikované *Pseudomonas aeruginosa* (6). Největší klinické zkušenosti publikovali Bodey et al. (4). Cefoperazon + sulbaktam podávali celkem 514 onkologicky nemocným během 673 epizod horeček. U 136 epizod byla přítomná hluboká neutropenie s neutrofilii pod $0,1 \cdot 10^9/l$. Celková léčebná odpověď byla 76%. El Haddad (7) referuje o srovnání monoterapie cefoperazon + sulbaktam s kombinovanou léčbou piperacilin + amikacin u nemocných s febrilní neutropenií. Léčba byla celkově stejně účinná, ale režim piperacilin + amikacin vyžadoval častější modifikaci přidáním dalšího antibiotika. Bodey et al. (5) podávali cefoperazon + sulbaktam a vankomycin nebo imipenem a vankomycin v randomizované studii u 396 epizod febrilní neutropenie. Efektivita obou režimů byla stejná. Zajímavé bylo ale zjištění, že frekvence vedlejších účinků byla vyšší u nemocných léčených imipenem, 11 % oproti 5 %, zvláště pro výskyt nevolnosti a zvracení. Také kolitida způsobená *Clostridium difficile* se vyskytovala častěji v imipenemové skupině. Podobnou randomizovanou studii publikovali i Winston et al. (27). Také srovnávali cefoperazon + sulbaktam oproti imipenemu, ale součástí úvodní léčby nebyl standardně vankomycin. I zde byla efektivita obou režimů srovnatelná. Oba léčebné režimy byly také velmi dobře tolerovány. Průjem se ale objevoval častěji u nemocných, kteří dostávali cefoperazon + sulbaktam, křeče jen u nemocných léčených imipenem. O dobrých zkušenostech s použitím Sulperazonu v léčbě febrilní neutropenie u dětí referují i Nyč et al. (19). Poměr námi zachycených G+ a G- mikroorganismů v hemokultuřích plně odpovídá datům z literatury. V průběhu posledních let se tento poměr zcela obrátil ve prospěch G+ bakterií s dominancí koaguláza negativních stafylokoků (28). Důvody jsou spekulativní, ale uvádí se: agresivnější chemoterapie spja-

tá s mukosítidou, hluboká a dlouhotrvající neutropenie, masivní používání intravaskulárních katetrů, profylaktické podávání kotrimoxazolu a chinolonů a používání potentních antacid (28). Masivní záchyt koaguláza negativních stafylokoků jen ukazuje na význam glykopeptidů. Tyto mikroorganismy jsou totiž většinou na jiná antibiotika rezistentní (28).

Mezi jednotlivými skupinami neutropenických nemocných mohou být zásadní prognostické rozdíly (23). Proto je srovnání léčebné odpovědi u naší skupiny nemocných s jinými publikovanými soubory nejednoduché. Komplikace nastávají také z toho důvodu, že existují různá kritéria pro hodnocení léčebné odpovědi (9). Nicméně lze říci, že léčebná odpověď na našem souboru byla velmi dobrá a prokazuje účelnost použití Sulperazonu. Jedním z možných kritérií posuzování efektu léčby febrilní neutropenie je přežití nemocných, ať již s modifikací původního antibiotického režimu nebo bez ní. Z tohoto úhlu pohledu je možné hodnotit námi zavedenou léčbu Sulperazonem jako úspěšnou, neboť jsme nezaznamenali žádné úmrtí na nezávládnutelnou infekci.

Vzhledem k tomu, že na různých odděleních může být zcela odlišná epidemiologická situace stran výskytu mikroorganismů a jejich rezistence k antimikrobiálním látkám, je nutné brát naše výsledky s určitou rezervou a nelze je jednoduše zevšeobecnit. Nejvhodnější empirická léčba se jistě bude lišit mezi různými institucemi a bude se jistě měnit v čase i v rámci jedné instituce (23). Na našem pracovišti došlo například v poslední době k výraznému nárůstu rezistence *Pseudomonas aeruginosa* na karbapenemy, což bylo nejpravděpodobněji způsobeno jejich masivním používáním.

Přestože bylo v poslední době publikováno několik studií u nemocných s nízkou rizikovou febrilní neutropenií, v nichž se jako primární režim nepoužívala potentní protipseudomonádová beta laktamová antibiotika (10, 12, 26), *Pseudomonas aeruginosa* je stále hrozící problém (20) a je třeba na ni myslet, obzvláště u vysoce rizikových nemocných. Proto je potřebné používat antibiotické režimy podle lokální epidemiologické situace a není možné nekriticky přebírat data z jiných pracovišť (20). Pseudomonádová bakteriémie u onkologicky nemocných má velmi vážnou prognózu, která je mimořádně nepříznivá při nevhodné antibiotické léčbě nebo při prodlevě v zahájení terapie (2).

Závěr

Na podkladě našich zkušeností i dat z literatury je možné shrnout, že použití cefoperazonu + sulbaktamu (Sulperazon) u nemocných s febrilní neutropenií je účinné a bezpečné. Sulperazon je možné a často vhodné kombinovat s jinými v této indikaci důležitými antimikrobiálními léky (vankomycin, aminoglykosidy, antifungální léky a další). Zásadní je dobrý efekt Sulperazonu na *Pseudomonas aeruginosa* a jiné nebezpečné G- bakterie. Neléčené infekce těmito mikroorganismy jsou u neutropenických nemocných rychle fatální.

Literatura

1. Bodey G.P., Buckley M., Sathe Y.S., Freireich E.J.: Quantitative relationship between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann. Intern. Med.* 64, 1966, s. 328 - 340.
2. Bodey G.P., Jadeja L., Elting L.: *Pseudomonas* bacteriemia. Retrospective analysis of 410 episodes. *Arch. Intern. Med.* 145, 1985, s. 1621 - 1629.
3. Bodey G.P., Elting L., Kassamali H., Lim B.P.: *Escherichia coli* bacteriemia in cancer patients. *Am. J. Med.* 81, 1986, s. 85 - 95.
4. Bodey G.P., Elting L.S., Narro J. et al.: An open trial of cefoperazon plus sulbactam for the treatment of fever in cancer patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 32, 1993, s. 141 - 152.
5. Bodey G., Abi-Said D., Rolston K. et al.: Imipenem or cefoperazon-sulbactam combined with vankomycin for therapy of presumed or proven infection in neutropenic cancer patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 15, 1996, s. 625 - 634.
6. Chandrasekar P.H., Sluchak J.A., Kruse J.A.: Therapy with cefoperazone plus sulbactam against disseminated infection due to cefoperazon-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* in granulocytopenic mice. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37, 1993, s. 1927 - 1930.

7. El Haddad A.M.A.: Comparison of cefoperazone-sulbactam versus piperacilin plus amikacin as empiric therapy in pediatric febrile neutropenic cancer patients. *Curr. Ther. Res.* 56, 1995, s. 1094 - 1099.
8. Fekety F.R.: Safety of parenteral third-generation cephalosporins. *Am. J. Med.* 88, Suppl. 4A, 1990, s. 38S - 44S.
9. Feld R.: Criteria for response in patients in clinical trials of empiric antibiotic regimens for febrile neutropenia. Is there agreement? *Support. Care Cancer* 6, 1998, s. 444 - 448.
10. Freifeld A., Marchigiani D., Walsh T. et al.: A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 341, 1999, s. 305 - 311.
11. Hughes W.T., Armstrong D., Bodey G.P., Brown A.E., Edwards J.E., Feld R., Pizzo P., Rolston K.V.I., Shenep J.L., Young L.S.: 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin. Infect. Dis.* 25, 1997, s. 551 - 573.
12. Kern W.V., Cometta A., de Bock R. et al.: Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 341, 1999, s. 312 - 318.

13. Mayer, J.: Infekce způsobené gramopozitivními baktériemi u onkologicky nemocných a význam vankomycinu v jejich léčbě. *Klinická onkologie*, 11, 1998, s. 137 - 143.
14. Mayer J., Vorlíček J.: Lze zabránit vzniku mykotických infekcí u onkologických pacientů? *Vnitřní Lék.* 40, 1994, s. 783 - 787.
15. Mayer J., Krahulová M.: Virové infekce u onkologicky nemocných. *Klinická onkologie* 10, 1997, s. 161 - 166.
16. Mayer J., Krejčí M.: Febrilní neutropenie u onkologicky nemocných. *Klinická onkologie* 10, 1997, s. 99 - 105.
17. Mayer J., Doubek M., Vorlíček J.: Must we really fear toxicity of conventional amphotericin B in oncological patients? *Support. Care Cancer* 7, 1999, s. 51 - 56.
18. Neu H.C.: Pathophysiologic basis for the use of third-generation cephalosporins. *Am. J. Med.* 88, Suppl. 4A, 1990, s. 3S - 11S.
19. Nyč O., Vodičková E., Kavan P. et al.: Cefoperazon/sulbactam (Sulperazon) jako lék první volby u onkologicky nemocných dětí s febrilní neutropenií. *Remedia – klinická mikrobiologie* 3, 1999, s. 116 - 118.
20. Rolston K.V.I., Tarrand J.J.: *Pseudomonas aeruginosa* – still a frequent pathogen in patients with cancer: 11 year experience at a comprehensive cancer center. *Clin. Infect. Dis.* 29, 1999, s. 463 - 464.
21. Schimpff S., Satterlee W., Young V.M., Serpick A.: Empiric therapy with carbenicilin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N. Engl. J. Med.* 284, 1971, s. 1061 - 1065.
22. Schimpff S.C.: Gram-negative bacteriemia. *Support. Care Cancer* 1, 1993, 5-18.
23. Schimpff S.C.: Empiric therapy for the febrile neutropenic patient. *Support. Care Cancer* 6, 1998, s. 449 - 456.
24. Sickles E.A., Green W.H., Wiernik P.H.: Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch. Intern. Med.* 135, 1975, s. 715 - 719.
25. Spanik S., West D., Pichna P et al.: Inappropriate antibiotic therapy in cancer patients with documented bacteriemia: an analysis of risk factors for failure and outcome. *Support. Care Cancer.* 6, 1998, No 2, abstrakt 2.
26. Štěrba J.: Vícerozměrná analýza prediktivních faktorů nepříznivého průběhu febrilní neutropenie u dětí se solidními nádory a lymfomy. Disertační práce k získání vědecké hodnosti Ph.D, Brno, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, 2000, 70 s.
27. Winston D.J., Bartoni K., Bruckner D.A. et al.: Randomized comparison of sulbactam/cefoperazon with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients. *Clin. Infect. Dis.* 26, 1998, s. 576 - 583.
28. Zinner S.H.: Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin. Infect. Dis.* 29, 1999, s. 490 - 494.