

4.1 . Antibiotická profylaxe u hematoonkologických nemocných – doporučení odborníku s podporou *CELL*

MUDr. Jan Haber, CSc. (1), doc. MUDr. Petr Cetkovský, Ph.D. (2), doc. MUDr. Zdeněk Ráčil, Ph.D (3), doc. MUDr. Luboš Drgoňa, CSc. (4), MUDr. Michal Kouba (2), doc. MUDr. Pavel Žák, Ph.D. (4), prof. MUDr. Petr Sedláček, CSc. (5), prof. MUDr. Jaroslav Štěřba, Ph.D. (6), doc. MUDr. Edgar Faber, CSc. (7), prof. MUDr. Elena Tóthová, CSc. (8), prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D. (9), Mgr. Iva Kocmanová (10), MUDr. Naďa Mallátová (11), prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc. (3)

- (1) Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice, 1. interní klinika – klinika hematoonkologie
- (2) Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha
- (3) Interní hematoonkologická klinika, LF MU a FN Brno, Brno
- (4) II. interní klinika – oddělení klinické hematologie, LF UK a FN Hradec Králové
- (5) Klinika dětské hematologie a onkologie, UK 2.LF a FN Motol, Praha
- (6) Klinika dětské onkologie, FN Brno
- (7) Hemato-onkologická klinika, FN Olomouc
- (8) Klinika hematologie a onkohematologie, Univerzitná nemocnica L. Pasteura Košice
- (9) Ústav mikrobiologie, LF UP a FN Olomouc
- (10) Oddělení klinické mikrobiologie, FN Brno
- (11) Laboratoř parazitologie a mykologie, Centrální laboratoře Nemocnice České Budějovice

Na úvod: Autoři, s cílem vytvořit stručný a přehledný dokument, zde uvádějí pouze závěry a doporučení, která jsou založena na výsledcích rozsáhlých klinických studií a metaanalýz. Pro podrobnější informace a analýzu referenčních studií odkazujeme na další články v tomto supplementu (Haber J et al, Cetkovský P) .

Bakteriální infekce jsou nejčastější život ohrožující komplikací u nemocných s hematologickými malignitami, u nichž po protinádorové chemoterapii došlo k rozvoji febrilní neutropenie (FN). Jedním z možných přístupů jak snížit riziko bakteriémie a úmrtí na sepsi v období neutropenie je antibakteriální profylaxe fluorochinolony (FQ). Na základě klinických studií a metaanalýz antibakteriální profylaxi doporučují evropská skupina ECIL (European Conference on Infection in Leukemia) z roku 2007⁽¹⁾, společně transplantologická společnost evropská (EBMT - European Group for Blood and Marrow Transplantation) a americká (ASBMT) z roku 2009⁽²⁾ a zcela recentně v roce 2011 NCCN (National Comprehensive Cancer Network)⁽³⁾ a IDSA (Infectious Disease Society of America).⁽⁴⁾

Prvním krokem v rozhodovacím algoritmu o antibakteriální profylaxi je zhodnocení stavu pacienta ještě před zahájením protinádorové chemoterapie a zařazení do rizikové skupiny.⁽⁴⁾ Zásadním hlediskem pro stratifikaci je absolutní hodnota granulocytů, kdy mezi nemocné s vysokým rizikem vzniku závažných infekčních komplikací patří nemocní s předpokládanou dlouhodobou (> 7 dní) hlubokou absolutní granulocytopenií ($\leq 0,1 \times 10^9/l$).⁽¹⁾ Kritéria hodnocení stupně rizika vzniku FN jsou uvedena v tabulce č. 1.. Při zhodnocení celkového stavu pacienta prokázal validitu skórovací systém „MASCC skóre“ (Multinational Association for Supportive Care in

Cancer)⁽⁵⁾, který podle bodů, přiřazených každé proměnné, prognosticky řadí nemocného buď do skupiny s nízkým (≥ 21 bodů) nebo vysokým (< 21 bodů) rizikem závažných infekčních komplikací (Tab. č. 2). Podobná kritéria ke zhodnocení celkového stavu uvádí i materiál NCCN, jehož součástí je fakultativně také MAASC skóre (Tab. č.3).

Tab. 1. Rozdělení pacientů podle stupně rizika vzniku febrilní neutropenie po protinádorové chemoterapii. Modifikováno podle NCCN 2011.⁽³⁾

Stupeň rizika vzniku febrilní neutropenie	Kritéria	Základní onemocnění / léčebné režimy	Antimikrobiální profylaxe
Nízký	předpokládaná krátkodobá (≤ 7 dní) granulocytopenie *	Solidní nádory / standardní chemoterapie	antibakteriální: ne
Střední	předpokládaná krátkodobá (7-10 dní) granulocytopenie*	autoSCT, maligní lymfoproliferace / monoterapie purinovými analogy	antibakteriální: zvážit FQ
vysoký	předpokládaná dlouhodobá (>10 dní) granulocytopenie*	aloSCT; GVHD-kortikoterapie; AL-indukce, konsolidace	antibakteriální: FQ

*granulocytopenie: $\leq 1 \times 10^9/l$; autoSCT: autologní transplantace kmenových buněk krvetvorby; maligní lymfoproliferace: maligní lymfomy, mnohočetný myelom, chronická lymfatická leukémie; purinová analoga: fludarabin, kladribin; aloSCT: alogenní SCT; GVHD: reakce štěpu proti hostiteli; AL: akutní leukémie; FQ: fluorochinolony;

Tabulka 2: MASCC Index risk score. Nemocní s ≥ 21 body se řadí do skupiny s nízkým, nemocní s < 21 body do skupiny s vysokým rizikem závažných infekčních komplikací. Podle ⁽⁵⁾.

Sledované parametry	body
rozsah onemocnění: žádné nebo mírné příznaky*	5
středně vyjádřené příznaky	3
není hypotenze	5
není chronická obstrukční bronchopulmonální nemoc	4
solidní nádor / není anamnéza předchozí mykotické infekce	4
není dehydratace	3
ambulantní pacient	3

věk pod 60 roků	2
celkový součet bodů	26

* nejsou přítomny následující projevy:

- hypotenze (TKs < 90 mm Hg ev. nutná podpora vasopresory)
- respirační selhání (potřeba mechanické podpory ventilace...)
- hospitalizace na JIP
- diseminovaná intravaskulární koagulopatie (DIC), krvácení vyžadující léčbu
- zmatenost, poruchy vědomí
- na rtg projevy městnavého srdečního selhání vyžadující léčbu
- arytmie / EKG změny vyžadující léčbu
- renální insuficience s nutností terapeutické intervence (hydratace, diuretika, dialýza...)
- jiný klinický stav, který ošetřující lékař hodnotí jako závažný

Tab. 3: Kriteria stratifikace nemocných s nízkým a vysokým rizikem vzniku závažných infekčních komplikací. Modifikováno podle NCCN 2011.⁽³⁾

Vysoké riziko	Nízké riziko
hospitalizovaný nemocný	ambulantní nemocný
klinicky nestabilní; významné komorbidity	žádné závažné komorbidity
předpokládaná dlouhodobá absolutní granulocytopenie (> 7 dní; $\leq 1 \times 10^9/l$)	předpokládaná krátkodobá absolutní granulocytopenie (< 7 dní; $> 0,1 \times 10^9/l$)
jaterní nedostatečnost (5 x elevace JT)	není jaterní nedostatečnost
renální nedostatečnost (clearance kreatininu < 0,5 ml/sec)	není renální nedostatečnost
progrese maligního onemocnění	dobrá stav tělesné aktivity (ECOG 0-1)
pneumonie nebo jiné orgánové infekce	nebo MASCC skóre ≥ 21
léčba alemtuzumabem	
mukozitida 3-4 stupně	
nebo MASCC skóre < 21	

Závěr : Souhrn doporučení *CELL* pro antibakteriální profylaxi u hematologických nemocných:

1/ Nemocní s akutní leukémií po indukční a reindukční léčbě:

Dle ECIL doporučení: fluorochinolony (A II) *

* **stanovisko CELL:** podle aktuální epidemiologické situace na pracovišti a výskytu rezistencí lze zvážit profylaxi aminopeniciliny

2/ Nemocní po alogenní transplantaci kmenových buněk krevetvorby (AloSCT):

Jednoznačná doporučení nejsou, v praxi se však postupuje:

při granulocytopenii v době od zahájení předtransplantační přípravy do přihojení štěpu: fluorochinolony či jiná (betalaktamová) ATB i.v.^(6,7)

po přihojení štěpu: penicilinová ATB (během imunosuprese)⁽⁸⁾

- 3/ Nemocní po autologní transplantaci kmenových buněk krvetvorby (AutoSTC):
 Dle ECIL doporučení: fluorochinolony (AI)
 * **stanovisko CELL:** podle aktuální epidemiologické situace na pracovišti a výskytu rezistencí lze zvážit profylaxi aminopeniciliny
- 4/ Antibakteriální profylaxe u nemocných s nízkým rizikem vzniku závažných infekčních komplikací (po standardní protinádorové chemoterapii (maligní lymfomy, myelom, CLL) :
 Antibakteriální profylaxe sníží incidenci febrilních epizoda nutnost hospitalizace, ale výskyt těžké infekce i mortalita zůstávají neovlivněny. Proto profylaxe není paušálně indikována, doporučuje se zvážit podání v prvním cyklu chemoterapie pokud předpokládáme granulocytopenii stupně IV (granulocyty $< 0,5 \times 10^9/l$) a v následných cyklech jen tehdy, když po prvním cyklu došlo k febrilní epizodě.⁽⁹⁾
- 5/ Profylaxe má být zahájena současně s chemoterapií před obdobím granulocytopenie a má trvat až do úplné úpravy počtu granulocytů nebo do zahájení empirické antibakteriální léčby febrilní neutropenie (AII)⁽¹⁾
- 6/ Používají-li se FQ v prevenci bakteriální infekce u neutropenických pacientů, je nutné a/ monitorovat výskyt fluorochinolon-rezistentních bakterií (A III) a b/ při selhání profylaxe empiricky podat jiná antibiotika s aktivitou proti *Pseudomonas* spp. (AIII).
- 7/ Profylaxe FQ by měla být zahájena až 24-48 hodin po léčbě vysokodávkovaným cyklofosfamidem, neboť současná léčba oběma léčivy sníží účinnost cyklofosfamidu.
- 8/ Podání antibiotik proti grampozitivní mikroflóře (G +) současně s profylaxí FQ není indikované.

Poznámky

- 1/ Při profylaxi FQ může dojít ke vzestupu kolonizace fluorochinolon - rezistentními bakteriemi. Vzhledem k tomu, že profylaxe FQ snižuje riziko úmrtí granulocytopenických nemocných na závažné infekce, pak mírný vzestup kolonizace a infekce chinolon - rezistentními kmeny nepřeváží přínos vlastní profylaxe.⁽¹⁰⁾
- 2/ Vzniklá rezistence na FQ je po jejich vysazení v krátké době reverzibilní.⁽¹¹⁾
- 3/ Při profylaxi FQ mírně vzrůstá riziko nosokomiální klostridiové infekce (klostridiová enterokolitida), proto se doporučuje častější monitoring.

Tabulka č. 4. uvádí přehled FQ, které lze na základě klinických studií doporučit pro ATB profylaxi.

Tab. 4 Chinolony vhodné k profylaxi

preparát	Síla důkazu
levofloxacin (500 mg 1x denně)	AI
ciprofloxacin (500 mg 2x denně)	AI

ofloxacin (200–400 mg 2x denně)	BI
norfloxacin (400 mg 2x denně)	BI

Literatura

1. BUCANEVE, G., CASTAGNOLA, E., VISCOLI, C., et al. *Quinolone prophylaxis for bacterial infections in afebrile high risk neutropenic patients*. European Journal of Cancer Supplements, 2007, 5, p. 5-12
2. TOMBLYN, M., CHILLER, T., EINSELE, H., et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. Preface. Bone Marrow Transplant, 2009, 44, p. 453-455
3. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. version 2.2011. NCCN.org, 2011, version 2.2011, p.
4. FREIFELD, A. G., BOW, E. J., SEPKOWITZ, K. A., et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis, 2011, 52, p. e56-93
5. KLASTERSKY, J., PAESMANS, M., RUBENSTEIN, E. B., et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol, 2000, 18, p. 3038-3051
6. ENGELHARD, D., AKOVA, M., BOECKH, M. J., et al. *Bacterial infection prevention after hematopoietic cell transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2009, 44, p. 467-470
7. PETERSEN, F., THORNQUIST, M., BUCKNER, C., et al. The effects of infection prevention regimens on early infectious complications in marrow transplant patients: a four arm randomized study. Infection, 1988, 16, p. 199-208
8. SOLANO, C., GUTIERREZ, A., MARTINEZ, F., et al. Prophylaxis of early bacterial infections after autologous peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT): a matched-pair study comparing oral fluoroquinolones and intravenous piperacillin-tazobactam. Bone Marrow Transplant, 2005, 36, p. 59-65
9. CULLEN, M. H., BILLINGHAM, L. J., GAUNT, C. H., et al. *Rational selection of patients for antibacterial prophylaxis after chemotherapy*. J Clin Oncol, 2007, 25, p. 4821-4828
10. GAFTER-GVILI, A., PAUL, M., FRASER, A., et al. Effect of quinolone prophylaxis in afebrile neutropenic patients on microbial resistance: systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother, 2007, 59, p. 5-22
11. KERN, W. V., KLOSE, K., JELLEN-RITTER, A. S., et al. Fluoroquinolone resistance of Escherichia coli at a cancer center: epidemiologic evolution and effects of discontinuing prophylactic fluoroquinolone use in neutropenic patients with leukemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2005, 24, p. 111-118