

potýkáme u pacientů s akutní myeloidní leukémií. Mortalita se pohybuje mezi 10 až 30 % (2) a je samozřejmě vyšší u pacientů v pokročilém věku s mnoha komorbiditami. Navíc vede k odkladům v léčbě a redukci dávkování, což má za následek další zhoršení prognózy protinádorové léčby těchto pacientů. Z pohledu infektologa se jedná o obtížně uchopitelnou jednotku z toho důvodu, že se nám zdroj infekce podaří nalézt jen v 50 % případů a původce infekce odhalíme jen u 30 % pacientů (3). V našem článku bychom proto chtěli shrnout aktuální data a doporučení ve věci prevence a léčby febrilní neutropenie.

Jaká je prevence febrilní neutropenie?

Prevence febrilní neutropenie spočívá jednak ve zkrácení doby, kdy se pacient v agranulocytóze nachází a jednak v opatřeních, jež vedou ke snížení rizika rozvoje infekce. V prvním případě je možné upravit dávkovací schéma chemoterapie. To je v některých případech i přímou součástí protokolu (např. DA-EPOCH). Z hlediska výhledu na úspěch kurativní léčby, ale výhodnější možnost představuje využití G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor). Podání těchto cytokinů stimuluje tvorbu neutrofilních granulocytů a v průměru zkracuje dobu trvání neutropenie o dva dny (6). Je indikováno u protokolů s incidencí febrilní neutropenie přesahující 20 % nebo u protokolů s rizikem 10–20 % (Tabulka 2), pokud jsou přítomny i další rizikové faktory – věk přes 65 let, předchozí epizody FN, závažné komorbidity atd. (Tabulka 3) (7). K dispozici jsou i pegylované přípravky s prodlouženým účinkem.

V prevenci vypuknutí infekce se mnohé nemocnice uchylují k izolaci pacientů s leukopenií (pod $1,5 \times 10^9/l$) nebo těžkou agranulocytózou (pod $500/\mu l$). Efekt tohoto opatření je ovšem značně rozporuplný. Zabývali se jím např. v nizozemské studii na univerzitě v Amsterdamu, kde rozdělili pacienty do dvou skupin. V jedné pacienty se závažnou neutropenií izolovali a v druhé aplikovali pouze zvýšená hygienická opatření s důrazem na dostatečnou dezinfekci rukou personálu. Po třech letech monitorace nebyl zjištěn závažný rozdíl v incidenci infekčních komplikací či mortalitě (7). Naopak americká studie z ro-

Tab. 2. Riziko FN vybraných chemoterapeutických režimů (5)

Riziko FN vybraných chemoterapeutických režimů		
< 10 %	10–20 %	> 20 %
Gemcitabin/Cisplatin CMF AC	FOLFOX FOLFIRI FOLFIRINOX Paclitaxel/Karboblatina R-CHOP	ICE DHAP BEACOPP FLOT MVAC

CMF – cyklofosfamid, MTX, fluorouracil; AC – doxorubicin, cyklofosfamid; FOLFOX – fluorouracil, leukovorin, oxaliplatin, FOLFIRI – fluorouracil, leukovorin, irinotekan, R-CHOP – rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vincristin, prednisolon; ICE – ifosfamid, karboblatina, etoposid; DHAP – dexamethason, cyrabin, cisplatin, BEACOPP – bleomycin, etoposid, doxorubicin, cyklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, prednisolon; FLOT – fluorouracil, lukovorin, oxaliplatin, docetaxel; MVAC – MTX, vinblastin, doxorubicin, cisplatin

Tab. 3. Vyhodnocení rizika FN

Algoritmus pro vyhodnocení rizika febrilní neutropenie		
1. krok: Vyhodnocení rizika chemoterapeutického režimu		
Riziko FN < 10 %	Riziko FN 10–20 %	Riziko FN > 20 %
 Není indikace k podání G-CSF 	Zvážení dalších rizikových faktorů, např.: věk > 65 let, vysoký ECOG, kachexie, cytopenie v důsledku infiltrace kostní dřeně, předchozí epizoda FN, závažné komorbidity	 Profylaktické podání G-CSF doporučeno 

ku 2008 prokázala benefit izolace s filtrací vzduchu u pacientů s neutropenií po alogenní transplantaci kostní dřeně (8). Podobně sporný efekt skýtá tzv. neutropenická dieta praktikovaná v některých zařízeních, tzn. výživa s nízkým obsahem bakterií. Spočívá obvykle ve sníženém příjmu čerstvého ovoce, čerstvé zeleniny, syrového nebo nedovařeného masa a ryb a měkkého sýra z nepasterizovaného mléka. Metaanalýza šesti studií pacientů po transplantaci kostní dřeně ovšem neprokázala rozdíl v mortalitě u pacientů s neutropenickou výživou oproti pacientům s běžnou stravou (9). Pacienti se speciální dietou měli naopak paradoxně lehce vyšší riziko rozvoje infekcí, patrně v důsledku nedostatečného příjmu mikronutrientů potřebných pro funkci imunitního systému. Na druhou stranu musí být u těchto pacientů samozřejmě kladen důraz na základní hygienická opatření, jako je důkladné omytí ovoce a zeleniny a dostatečná tepelná úprava masa atd. Relativní neúspěch těchto opatření je důsledkem i toho, že v infektologických studiích se ukázala jako původce u většiny případů febrilní neutropenie endogenní flóra (10, 11).

Kontroverzním tématem je dále i preventivní podávání antibiotik. V této indikaci se v řadě center používají fluorochinolony, zejména pak ciprofloxacin nebo levofloxacin. Metaanalýza z roku 2009 prokázala pozitivní efekt používání fluorochinolonů na snížení

incidence a mortality febrilní neutropenie u pacientů s akutní leukémií i u pacientů se solidními nádory a toxickou chemoterapií (12). V posledních desetiletích ale fluorochinolony provází kontroverzní pověst kvůli mnoha nežádoucím účinkům. Nejde jen o pověstné tendinitidy, ale u starších pacientů byly zaznamenány i výkyvy glykemie či deliria (13). Dokonce byly zaznamenány i ruptury aorty u pacientů s aneuryzmaty (14). Jako možná alternativa se v americké studii z roku 2019 ukázaly orální cefalosporiny 3. generace, např. cefpodoxim (15). Kromě nežádoucích účinků ovšem stále větší roli hraje riziko stoupající rezistence na antibiotika, jež je strašákem moderní medicíny. V menší japonské studii z roku 2017 byl zkoumán mikrobiom u hematologických pacientů, jež opakovaně dostávali antibiotickou profylaxi s levofloxacinem. U 60 % pacientů se po první profylaxi objevily koaguláza negativní stafylokoky a enterokoky rezistentní na fluroochinolony a u necelých 10 % pacientů byly dokonce po několika cyklech této antibiotické terapie nalezeny kmeny produkující širokospektré betalaktamázy (16). Preventivní podávání antibiotik by tak stále mělo být především pečlivého zvážení všech pro a proti u konkrétního pacienta a nelze rutinně doporučit u všech pacientů podstupujících chemoterapii s rizikem neutropenie. Za významně rizikovou skupinu jsou považováni především nemocní s očekávanou délkou neutropenie