proLékaře.cz | 5.11.2026

25 rokov podpornej antiinfekčnej liečby v hematoonkológii

Drgoňa Ľ.
Klinika onkohematológie, Lekárska fakulta Univerzity Komenského a Národný onkologický ústav, Bratislava

Transfuze Hematol. dnes, 25, 2019, No. 1, p. 30–33

SÚHRN

Vývoj a pokroky v diagnostike a liečbe hematologických malignít sú neoddeliteľne spojené s pokrokmi v podpornej liečbe. Liečebné postupy prinášali a prinášajú aj svoj diel toxicity a nežiaducich účinkov, ktoré môžu zásadným spôsobom ovplyvniť výsledok protinádorovej terapie. Antiinfekčná podpora sa snaží o redukciu infekčných komplikácií preventívne, alebo ich rieši následne po ich objavení. Význam potvrdzuje aj to, že sa odporúčané postupy podpornej antiinfekčnej liečby objavujú v rámci komplexnej liečby pacientov s hematologickými malignitami. Moderné stratégie na prevenciu a liečbu infekcií patria medzi faktory, ktoré zlepšili nielen kvalitu života ale aj jeho predĺženie u našich pacientov.

KĽÚČOVÉ SLOVÁ

podporná liečba – febrilná neutropénia – hematologické malignity – infekcie – rastové faktory – invazívne mykotické infekcie

SUMMARY

Drgoňa Ľ.
25 years of supportive anti-infective treatment in haemato-oncology

Developments and advances in the diagnosis and treatment of haematological malignancies are closely linked to progress in supportive care. Treatment is associated with toxicity and adverse events that can fundamentally influence the effect of antineoplastic therapy. The aim of anti-infective support is to reduce infectious complications preventively or causally once they manifest. Its importance is confirmed by their incorporation into guidelines governing the complex treatment of patients with haematological malignancies. Modern strategies for the prevention and treatment of infections are among the factors have improved not only quality of life but also survival in our patients.

KEY WORDS

supportive therapy – febrile neutropenia – haematological malignancies – infections – growth factors – invasive fungal infections

ÚVOD

Výsledky liečby hematologických malignít sa za posledných 25 rokov významne zlepšili, niektoré ochorenia vieme vo vysokom percente vyliečiť, niektoré vieme liečiť tak, že významne predlžujeme život pacientov. Limitujúcim faktorom úspešnej liečby môžu byť komplikácie prameniace z nežiaducich účinkov protinádorovej terapie [1]. Podporná liečba má za úlohu komplikáciám predchádzať alebo ich riešiť v prípade, že sa vyskytnú u konkrétneho pacienta. V tomto článku sa budem venovať antiinfekčnej podpornej liečbe, typickej pre našich pacientov. Nakoľko sa nedá venovať v tomto prehľade všetkým aspektom infekčných komplikácií, výber autora berte ako významne subjektívny.

FEBRILNÁ NEUTROPÉNIA

Horúčka počas neutropénie je najčastejšou komplikáciou hematologických pacientov. Vzťah medzi neutropéniou, jej hlbkou a trvaním, a výskytom infekcií definoval Bodey už v roku 1966 [2]. Zásadným krokom vpred bola definícia syndrómu febrilnej neutropénie (horúčka + neutropénia). Poznatky z ranných štúdií v 70. rokoch 20. storočia viedli k prelomovému konceptu empirickej iniciálnej antibiotickej liečby, ktorý sa uplatňuje v podstate dodnes [3]. Pred 25 rokmi zhrnul Pizzo včasnú éru liečby febrilnej neutropénie a presne naznačil nasledujúci vývoj [4]. V tomto období sa objavujú aj originálne práce v našich krajinách [5], pracoviská Českej a Slovenskej republike sa začali aktívne za-

proLékaře.cz | 5.11.2026

pájať do medzinárodnej spolupráce vo forme klinických štúdií, účasťou na tvorbe medzinárodných odporúčaní (napr. ECIL – European Conference on Infections in Leukemia), a vytvárajú aj pracovné skupiny a projekty (napr. Oportunní infekce u hematoonkologických pacientů Czech Leukemia Study Group for Life, [6]). Princíp nasadenia širokospektrálnej antibiotickej (ATB) liečby sa nezmenil, prispôsoboval sa lokálnej epidemiológii a dostupnosti nových antibiotík [7].

Pôvodné kombinácie ATB (napríklad cefalosporín 3. generácie s aminoglykozidom) sa s objavením ATB so spektrom proti gramnegatívnym patogénom vrátane pseudomonád nahradili monoterapiou začiatkom milénia [8]. Nárast výskytu grampozitívnych infekcií súvisiaci s výskytom rizikových faktorov – centrálnymi cievnymi linkami, mukotoxickou chemoterapiou a antibiotickou profylaxiou začlenil do rozhodovacieho algoritmu pridanie vankomycínu do včasnej terapie v prípade dokumentovanej infekcie, nie však v empirickej terapii [9]. Postupná evolúcia rezistencie nemocničných patogénov v poslednej dekáde [10] princíp empirickej iniciálnej liečby nepopiera, ale prirodzene reflektuje návratom ku kombinačnej liečbe u rizikových pacientov, využívaním de-eskalačnej stratégie v centrách s výskytom problémových kmeňov [11, 12]. Po prechodnom nedostatku nových antibiotík proti rezistentným Gram-negatívnym baktériám v predchádzajúcom období sa aktuálne objavujú nové, účinné ATB (ceftolozan/tazobaktám, ceftazidim/avibaktám), ktoré majú potenciál v liečbe infekcií u neutropenických hematologických pacientov.

Koncom 90. rokov minulého storočia sa v priebehu klinických štúdií identifikovali rizikové faktory, ktoré majú význam v predikcii rizika vzniku a priebehu febrilnej neutropénie. Navyše, porovnávacie štúdie potvrdili bezpečnosť a účinnosť perorálnej antibiotickej liečby oproti klasickej intravenóznej liečbe u definovanej skupiny pacientov [13]. MASCC skórovací index sa stal vhodným nástrojom na identifikáciu pacientov s nízkym rizikom komplikácií počas febrilnej neutropénie a perorálnu ATB liečbu [14]. V priebehu desaťročí sa dĺžka antibiotickej liečby febrilnej neutropénie mení, v súčasnosti odporúčania preferujú kratšiu liečbu než v minulosti [15].

Diagnostika infekcií počas febrilnej neutropénie sa za 25 rokov taktiež vyvíjala. Rýchlejšia, senzitívnejšia detekcia a identifikácia patogénov modernými postupmi (napr. MALDI-TOF, PCR) zlepšila reakčný čas na podanie adekvátnej liečby podľa mikrobiologickej analýzy avšak samotný princíp úvodnej empirickej liečby zatiaľ nezmenila. Vyšetrenie biomarkerov sa stalo v poslednej dekáde samozrejmosťou v diagnostike a následnej liečbe mykotických infekcií, najmä invazívnej aspergilózy a infekcií spôsobených inými vláknitými hubami [16]. Galaktomanán a jeho detekcia v sére i bronchoalveolárnej laváži je v súčasnosti štandardom v diagnostike invazívnej aspergilózy a spúšťačom tzv. preemptívnej antimykotickej terapie [17]. Rozvoj molekulárnych mikrobiologických techník a ich prenos do praxe prinesie zmenu stratégie – rýchla diagnostika je prísľubom rýchlej a presne cielenej liečby [18].

V prevencii infekcií počas neutropénie sa vývoj uberal dvoma smermi – cestou podávania antiinfekčnej profylaxie a cestou podávania rastových faktorov (G-CSF, granulocyty stimulujúce rastové faktory). V prípade antiinfekčnej profylaxie sme sa posunuli od celoplošného podávania antibiotík (najmä chinolónov), antimykotík (najmä flukonazolu) a virostatík k lepšej definícii skupín pacientov, ktorí majú z profylaxie významný benefit [19]. Dnes chinolóny profylakticky nepodávame každému neutropenikovi, ale len rizikovým pacientom, napr. po transplantácii krvotvorných buniek. Cieľom je aj zníženie selektívneho tlaku na rezistenciu. Oveľa viac vieme posúdiť riziká vzniku pneumocystovej pneumónie a následne použiť efektívnu profylaxiu kotrimoxazolom [20]. Antimykotická profylaxia je súčasťou moderných prístupov u vysokorizikových pacientov (pacienti po indukčnej liečbe AML, po alogénnej transplantácii krvotvorných buniek) [21, 22], kde využívame účinnejšie a bezpečnejšie antimykotiká. Antivirotiká/virostatiká používame v prevencii CMV infekcie po alogénnej transplantácii krvotvorných buniek použitím preemptívneho prístupu počas pravidelného monitoringu vírusovej nálože. Tento prístup za posledné dekády zásadne znížil výskyt CMV asociovaných komplikácií a mortality [23]. Aktuálne prežíva renesanciu profylaxia s objavením sa bezpečnejších virostatík bez hematologickej toxicity [24].

Druhou cestou, ktorá nevylučuje použitie vyššie uvedenej profylaxie antiinfekčnými látkami, je podávanie rastových faktorov krvotvorby – G-CSF – s cieľom skrátiť neutropéniu, znížiť výskyt febrilnej neutropénie a celkovo infekčných komplikácií asociovaných s neutropéniou. Pred 25 rokmi sa začínala éra používania filgrastimu v prevencii febrilnej neutropénie [25], ktorá trvá dodnes. Dnes vieme, že G-CSF v primárnej profylaxii skracujú trvanie neutropénie a znižujú výskyt infekčných komplikácií a skracujú dĺžku hospitalizácie, o ovplyvnení celkovej mortality sú sporné údaje [26]. Vývoj priniesol do praxe dlhodobo pôsobiace rastové faktory (pegfilgrastím, lipegfilgrastím), ktoré sú minimálne rovnako účinné ako krátkodobo pôsobiace

proLékaře.cz | 5.11.2026

(filgrastím, lenograstím). G-CSF sú prvými príkladmi používania biosimilárov v dennej praxi v hematoonkológii [27].

INVAZÍVNE MYKOTICKÉ INFEKCIE

V diagnostike a liečbe invazívnych mykotických infekcií sa vývoj za 25 rokov posunul k presnejšej a rýchlejšej diagnostike pomocou sérologických markerov (napr. galaktomanán, beta-D-glukán), počítačovej tomografie s vysokým rozlíšením (HRCT) [28]; k používaniu antimykotickej profylaxie u rizikových pacientov [29], k používaniu nových antimykotík s vyššou účinnosťou (vorikonazol [30], posakonazol [21, 22], echinokandíny). Empirická antimykotická liečba známa cca 30 rokov je stále vhodnou stratégiou hoci použitie pre-emptívnej liečby s využitím diagnostických markerov invazívnych mykóz je rovnako účinné a šetriace antimykotiká [31, 32].

ZÁVER

Čo ostalo a nemalo by sa meniť ani za ďalších 25 rokov? Poctivá anamnéza a klinické vyšetrenie hematoonkologického pacienta s neutropéniou, horúčkou alebo iným prejavom infekcie. Spolu s modernou diagnostikou a antiinfekčnou terapiou, posúdením rizika pacienta a s pomocou odporúčaní dokážeme úspešne riešiť infekčné komplikácie a zachraňovať životy pacientov s hematologickými malignitami. Rozvoj podpornej antiinfekčnej liečby ide ruka v ruke s rozvojom kauzálnej liečby hematologických malignít, výzvou je potenciál infekčných komplikácií pri nových cielených terapiách [33].

LITERATÚRA

1. Kouba M, Lukášová M. Prevence a léčba infekčních komplikací v hematoonkologii. Vnitř Lék 2012;58(suppl. 2):56–60.
2. Bodey GP, Bucley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationship between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 1966;61:328.
3. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, et al. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. Am J Med 1982;72:101–111.
4. Pizzo PA. Management of patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N Engl J Med 1993;328:1323–1332.
5. Krcméry V Jr., Danisovicová A, Drgona L, et al. Ceftriaxone versus ceftazidime plus aminoglycoside therapy for infections in patients with neutropenia after cytotoxic chemotherapy. Short communication. Neoplasma 1993;40(2):103–105.
6. http://www.leukemia-cell.org/index.php?pg=home--projekty--infekce, (4.11.2018).
7. Kolář M, Faber E, Lochmannová J jr., et al. Antibiotická léčba pacientů s febrilní neutropenií. Transfuze Hematol dnes 2002;1:20–24.
8. Drgoňa Ľ. Febrilná neutropénia. Onkológia (Bratisl) 2012;7(1):20–23.
9. Cometta A, Marchetti O, Calandra T. Empirical use of anti-Gram-positive antibiotics in febrile neutropaenic cancer patients with acute leukaemia. Eur J Cancer Suppl 2007;5:23–31.
10. Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, et al. for the Fourth European Conference on Infections in Leukemia Group (ECIL-4), a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ELN and ESGICH/ESCMID. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. J Infect 2014;68(4):321–331.
11. Averbuch D, Cordonnier C, Livermore DM, et al. on behalf of ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ESCMID and ELN. Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients – guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia. Haematologica 2013:98(12):1836–1847.
12. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, et al. on behalf of ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ESCMID and ELN. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. Haematologica 2013:98(12):1826–1835.
13. Kern WV, Cometta A, DeBock R, et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. IATCG EORTC. N Engl J Med 1999;341:312–318.
14. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, 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;18:3038–3051.
15. Orasch C, Averbuch D, Mikulska M, et al. for the 4th European Conference on Infections in Leukemia. Discontinuation of empirical antibiotic therapy in neutropenic leukaemia patients with fever of unknown origin is ethical. Clin Microbiol Infect 2015;21:e25–e27.
16. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. Haematologica 2017:102(3):433–444.
17. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. Clin Infect Dis 2005;41:1242–1250.
18. Bezdicek M, Lengerova M, Ricna D, et al. Rapid detection of fungal pathogens in bronchoalveolar lavage samples using panfungal PCR combined with high resolution melting analysis. Med Mycol 2016;54(7):714–724.
19. Čerňan M, Szotkowski T, Kolář M, et al. Infekčné komplikácie behom indukčnej liečby akútnej myeloblastovej leukémie bez použitia antibiotickej profylaxie. Transfuze Hematol dnes 2015;21(1):14–23.
20. Cordonnier C, Cesaro S, Maschmeyer G, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia: still a concern in patients with haematological malig-

proLékaře.cz | 5.11.2026

nancies and stem cell transplant recipients. J Antimicrob Chemother 2016;71:2379–2385.
21. Cornely OA, Maertens J, Drew JW, et al. Posaconazole versus fluconazole or itraconazole prophylaxis in patiens with neutropenia. N Engl J Med 2007;356:348–359.
22. Ullman AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole versus fluconazole for prophylaxis for invasive fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients with graft-versus-host disease: results of a multicenter trial. N Engl J Med 2007;356:335–347.
23. Green ML, Leisenring W, Stachel D, et al. Efficacy of a viral load-based, risk- adapted, preemptive treatment strategy for prevention of cytomegalovirus disease af- ter hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2012;18:1687–1699.
24. Marty F, Ljungman P, Chemaly RF, et al. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in hematopoietic-cell transplantation. N Engl J Med 2017;377:2433–2444.
25. Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. Eur J Cancer 1993;29A:319–324.
26. Wang L, Baser O, Kutikova L, et al. The impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors on febrile neutropenia during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Support Care Cancer 2015;23(11):3131–3140.
27. Gascon P, Fuhr U, Sorgel F, et al. Development of a new G-CSF product based on biosimilarity assessment. Ann Oncol 2010;21:1419–1429.
28. Drgoňa Ľ, Trupl J, Mikula J, et al. Diagnostika a liečba invazívnych mykóz –inovovaná verzia 1.2008. Antibiotiká a rezistencia 2008;3(7):5–13.
29. Ráčil Z, Haber J, Drgoňa L, et al. Primární profylaxe invazivních mykotických infekcií u hematoonkologických nemocných – doporučení odborníku s podporou CELL, CHS JEP, COS JEP, SOS SLS. Postgrad Med 2009;11(Suppl.1):39–42.
30. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 2002;347:408–415.
31. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. Clin Infect Dis 2009;48:1042–1051.
32. Ráčil Z, Haber J, Drgoňa Ľ, et al. Empirická antimykotická léčba febrilní neutropenie u nemocných s hematologickou malignitou – doporučení odborníků – s podporou CELL, ČHS ČLS JEP, ČOS ČLS JEP, SCHS SLS. Postgrad Med 2010;132(Suppl. 5):23–25.
33. Drgona L, Gudiol C, Lanini S, Salzberger B, Ippolito G, Mikulska M. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an Infectious Diseases perspective (Agents targeting lymphoid or myeloid cells surface antigens [II]: CD22, CD30, CD33, CD38, CD40, SLAMF-7 and CCR4). Clin Microbiol Inf 2018;24(Supl2):S83–S94.

Čestné prohlášení

Autor práce prehlasuje, že v súvislosti s témou, vznikom a publikáciou tohto článku nie je v strete záujmov a vznik ani publikácia článku nebola podporená žiadnou farmaceutickou firmou.

Do redakce doručeno dne 4. 11. 2018.
Přijato po recenzi dne 17. 12. 2018.

doc. MUDr. Ľuboš Drgoňa, CSc., MHA, FECCM
Klinika onkohematológie
Lekárska fakulta Univerzity Komenského
Národný onkologický ústav
833 10 Bratislava
Slovenská republika
e-mail: lubos.drgona@nou.sk