

Prevence a léčba infekčních komplikací v hematologii

M. Kouba, M. Lukášová

Ústav hematologie a krevní transfuze Praha, ředitel prof. MUDr. Marek Trněný, CSc.

Souhrn: Infekční komplikace představují vedle krvácivých projevů nejčastější příčinu morbiditu a úmrtí při jinak úspěšné protinádorové léčbě. Podávání antimikrobních léků a režimová opatření zabraňující infekcím provázely rozvoj protinádorové léčby v hematologii. Podáváme krátký přehled rozvoje antimikrobních postupů ze světové literatury, příběh rozvoje v této oblasti v Ústavu hematologie a krevní transfuze a aktuální stav užívaných postupů diagnostických, preventivních a léčebných.

Klíčová slova: antibiotika – antimykotika – infekce – leukemie – febrilní neutropenie

Prevention and treatment of infectious complications in haematology

Summary: Infectious complications are besides bleeding the most frequent cause of morbidity and mortality in otherwise successful anti-leukemic therapy. Use of antimicrobial drugs and measures accompany the progress of the anti-leukemic therapy. We shortly summarize the literature on antimicrobial supportive care and the story of this field in the Institute of Hematology and Blood Transfusion, Prague. Our current diagnostic, prophylactic and therapeutic strategies are mentioned finally.

Key words: antibiotics – antimycotics – infection – leukemia – febrile neutropenia

Historie antimikrobní podpůrné terapie u hematologických malignit

V publikacích ze 40. a 50. let 20. století pojednávajících o léčbě leukemií se podpůrná antimikrobní péče nezmínuje. Je to pochopitelné vzhledem ke krátkému přežití leukemických pacientů v době bez účinných cytostatik. V roce 1966 Bodey et al [1] ukázali na jasnou souvislost mezi počty neutrofilních granulocytů a frekvencí infekčních komplikací. Následovalo úsilí o zmírnění neutropenie převody granulocytárních transfuzí od pacientů v chronické fázi CML [2,3] – na souboru 128 pacientů prokázali úspěch granulocytárních transfuzí v léčbě neutropenických infekcí ve 49 % případů. Až později se začaly využívat granulocyty od zdravých, G-CSF (granulocyty stimulující faktor) stimulovaných dárců.

Po zavedení transfuzí trombocytárních přípravků do klinické praxe se významně snížilo procento úmrtí leukemických pacientů na krvácivé projevy, infekční mortalita zůstala nezměněna, a stala se tak největší překážkou

v léčbě leukemií, což prokázaly i pitevní studie [4].

Krom postupného zavádění moderních antibiotik byla věnována péče režimovým opatřením. Leukemickí pacienti se začínali izolovat na jednolůžkových pokojích, užívala se HEPA filtrace vzduchu, laminární proudění vzduchu. Užívala se neselektivní dekontaminace gastrointestinálního traktu kombinací nevstřebatelných i vstřebatelných antimikrobních léků – kyseliny nalidixové, trimetoprim-sulfametoxazolu, polymyxinu B, amfotericinu B. Teoretický princip selektivní dekontaminace spočíval v minimalizaci nálože potenciálně nebezpečných gramnegativních bakterií při zachování přirozené kolonizační rezistence sliznic, která byla připisována anaerobním bakteriím. Anaerobní flóra byla tedy pokládána za protektivní, anaeroby skutečně obvykle nebývají příčinou febrilních neutropenií [5]. Získávaly se zkušenosti s kolonizačním screeningem, jehož výstupy pro antibiotickou léčbu však nejsou ani v roce 2012 vždy jednoznačné. Už v roce 1972 ale Schimpff et al [6] prokázali vý-

znamnou korelaci předchozí kolonizace a následné infekce kmeny *Pseudomonas aeruginosa*. Pseudomonádové infekce byly neovlivnitelné a devastující až do zavedení karbenicilinu do praxe, stejně jako infekce *Staphylococcus aureus* před objevem meticilinu. Z tohoto období pochází dodnes v poučkách skloňovaný požadavek na antipseudomonádovou aktivitu antibiotik užívaných v léčbě febrilní neutropenie. Bohužel profil citlivosti některých nosokomiálních kmenů *Pseudomonas aeruginosa* v současné době takovou volbu ani neumožňuje (např. kmeny citlivé jen na kolistin).

Dalším pokrokem v podpůrné péči bylo zavedení G-CSF (granulocyty stimulujícího faktoru) a GM-CSF (granulocyty a monocyty stimulujícího faktoru). Umožnily stimulaci dárců před odběrem štěpů k transplantacím po stimulaci G-CSF a jejich použití zkrátilo trvání neutropenie a frekvenci infekčních epizod.

Vývoj a používání nových antimykotik se zrychlil v posledních desetiletích. Po dlouhá léta od zavedení amfoteri-

cinu B do klinické praxe v roce 1960 nebyla jiná antimykotika využitelná v léčbě invazivních mykotických infekcí k dispozici. Z 80. let minulého století, na základě počtem pacientů nevelkých prací [7], pochází koncept empirické antimykotické léčby podávané pacientům s febriliemi trvajících i přes adekvátní antibiotickou léčbu, který je užíván dodnes. Až počátkem 90. let minulého století byly do klinické praxe zavedeny flukonazol a itraconazol, první azoly s dostatečným systémovým účinkem. Od konce 90. let 20. století přibýly do armamentaria azoly 2. generace (vorikonazol, posakonazol) a echinokandiny. Zvláště významná byla rozsáhlá studie z let 1997–2000, která byla v roce 2002 publikována a prokázala lepší účinnost vorikonazolu oproti amfotericinu B v léčbě invazivní aspergilózy [8]. Vzhledem k širokému spektru i nadále často užíváme amfotericin B, zvláště v méně toxických lipidových formách, které byly později vyvinuty (lipidový komplex a koloidní disperze). V roce 2002 byla publikována první verze definic invazivních mykotických infekcí, která je po úpravách platná dosud [9].

Příběh ÚHKT

Vývoj podpůrné léčby hematologických malignit za posledních 60 let a jmenovitě antimikrobní strategie lze dobře dokumentovat na příběhu ÚHKT. Lékaři několika generací se snažili a snaží zlepšovat vyhlídky pacientů s leukemiemi a jinými malignitami co nejvyšší kvalitou využitím antiinfekčních postupů a léků. Hluboká imunosuprese způsobená chorobou samotnou i její léčbou nutí v zájmu pacientů využívat nejmodernější a nejúčinnější antiinfektiva dostupná v dané době. Nejrychlejší zavádění nových antibiotik do klinické praxe v 60.–80. letech minulého století časově koreluje s ustanovením moderních schémat pro léčbu akutních leukemií. V průběhu dalších desetiletí, a tento trend trvá dosud, se rychle snižuje počet nově vyvíjených antimikrobních preparátů, a zároveň

dochází k nárůstu výskytu polyrezistentních kmenů. Tento nepříznivý vývoj nastává v období, kdy se nadále zintenzivňují chemoterapeutické a imunosupresivní režimy a v posledních letech se zdá, že v reálných podmínkách hematologických pracovišť jsou někdy infekční onemocnění způsobená polyrezistentními kmeny prakticky neléčitelná. O minimalizaci těchto trendů se snažíme tvorbou institucionálních doporučení k uvážlivému používání antibiotik.

Zájem lékařů ÚHKT o osudy konkrétních pacientů, který považují u ÚHKT za rys definující instituci, vedl a vede k použití veškeré dostupné péče i v prognosticky závažných situacích. Naše zkušenější kolegyně MUDr. Marcela Lukášová po více než 30 letech do detailů popisuje klinický stav a jména pacientů (ale také jejich osobní osudy) a podrobnosti léčby mukormykóz v 80. letech minulého století. Jde o doklad významné osobní angažovanosti klinických lékařů, kteří o pacienty pečovali se značně omezenějšími prostředky, než jsou ty současné.

Od roku 1955 se pacienti s leukemiemi léčili na 7lůžkových pokojích s toaletami a sprchami na společné chodbě. Ještě následujících 20 let znamenala diagnóza leukemie prognózu přežití několika týdnů vzhledem k velmi omezené paletě cytostatik a chemoterapeutik (6-merkaptopurin, metotrexát a kortikosteroidy následované až po letech thioguaninem, buthiopurinem a dalšími). Stejně tak byl velmi omezený výběr antibiotik: penicilin, sulfonamidy a streptomycin. Dalším zásadním momentem limitujícím přežití byla nedostupná substituce krevních destiček.

V roce 1977 byla v ÚHKT otevřena jednotka intenzivní hematologické péče, kde byly zavedeny metody selektivní dekontaminace gastrointestinálního traktu nevstřebatelnými antimikrobními léky (neomycin, kolistin, nystatin), pacienti byli v režimu reverzní izolace, začal se provádět kolonizační screening pacientů, byl za-

veden systém filtrace vzduchu. Od počátku 80. let minulého století byla pacientům podávána nízkobakteriální strava [10].

Rozvoj intenzivních léčebných režimů provázela i zvýšená incidence mykotických infekcí. Kromě častých kandidových ezofagitid i invazivních kandidových infekcí, které se vyskytovaly před érou širokého užití profylaktických azolů, byly velkými komplikacemi i infekce vláknitými plísněmi, nejen rodu *Aspergillus*. Již v roce 1988 byly popsány závažné, především rino-cerebrální infekce zygomycetami [11]. Konvenční amfotericin B byl v té době jedinou (obtěžně) dostupnou léčebnou alternativou. Jednalo se o 9 pitevních nálezů za dekádu 1974–1984. S podobnou frekvencí se zygomykózy vyskytují i nadále – 12 případů jsme zachytili mezi lety 2003–2012. Přestože se nám v této aktuální skupině podařilo některé pacienty diagnostikovat a vyléčit, dlouhodobé přežití po prodělané zygomykóze zůstává i v tomto souboru nulové, započítáme-li úmrtí ze všech příčin.

V 80. letech minulého století byla do léčby akutních leukemií zavedena schémata, která zvláště v léčbě akutní myeloidní leukemie přetrvávají v mírných obměnách dosud. Avšak podpůrná léčba byla v porovnání s dnešními možnostmi významně omezena i přes zlepšující se dostupnost antibiotik po roce 1989. Pro srovnání je možno uvést infekční mortalitu v indukční léčbě pro akutní leukemie z let 1969–1975 [12] a z roku 2011. Z 51 pacientů s akutní leukemií, kteří byli léčeni v letech 1969–1975, zemřelo v průběhu indukční léčby 23 pacientů (45 %). 15 pacientů (29 %) zemřelo na infekční komplikaci. V roce 2011 zemřeli v období po indukční léčbě 3 pacienti (7 %) s akutní leukemií ze 43 léčených, jen 1 z nich na infekční komplikaci (2,3 %). Jde o výsledek zlepšené podpůrné antimikrobní léčby a standardního užití kvalitních trombocytů z aferézy v léčbě a prevenci trombocytopenického krvácení.

V roce 1986 byla v ÚHKT provedena první transplantace kostní dřeně. Transplantovaní pacienti byli tehdy po jednorázovém celotělovém ozáření a dekontaminaci kůže lokálními dezinfekčními prostředky umísťováni do plastikových stanů, kde setrvali ve sterilním prostředí do přihojení v granulocytární linii. Tento způsob protektivní izolace byl opuštěn v roce 1992. Od roku 1990 fungovala nově otevřená transplantační jednotka, která se dočkala rekonstrukce a navýšení kapacity v roce 2009. Všichni pacienti na transplantační jednotce a JIP ÚHKT (od roku 2012 i všichni pacienti v léčbě akutních leukemií na standardním oddělení) jsou léčeni v prostředí opatřeném HEPA filtrací vzduchu.

Aktuální stav

Na evropské úrovni vznikají postupně od roku 2005 doporučení k léčbě infekčních komplikací díky iniciativě ECIL (Evropská konference o infekcích provázejících leukemie), na jejichž tvorbě se podílejí i zástupci z České republiky. Většina vnitřních standardů v ÚHKT byla sladěna s těmito doporučeními. Aktuální postup podávání antimikrobiálních léků pacientům s akutní leukemií, který zohledňuje evropská doporučení, a lokální epidemiologickou situaci uvádíme na obr. 1.

Zároveň probíhá pravidelná spolupráce na tvorbě českých a česko-slovenských doporučených postupů na každoročních setkáních pracovní skupiny oportunních infekcí skupiny CELL. Z iniciativy skupiny CELL vznikly také databáze případů invazivních aspergilóz, vzácných mykóz a kandidóz, kam aktivně hlásíme i případy z ÚHKT.

Lokálně je pro diagnostiku a léčbu infekčních komplikací zásadní spolupráce s Oddělením mikrobiologie VFN Praha, sérologickou laboratoří VFN, radiodiagnostickou klinikou VFN, kolegy z Kliniky dětské hematologie a onkologie, kteří zajišťují vyšetřování herpetických virů, Národní referenční laboratoří pro chřipku Státního zdravotního ústavu, laboratoří Chambon

a dalšími pracovišti, bez nichž bychom nebyli schopni imunokompromitované pacienty léčit.

Problematika bakteriálních infekcí

ÚHKT, stejně jako ostatní hematologická oddělení, má specifické zastoupení bakteriálních kmenů. Globálně se spektrum mikroorganismů mění ve prospěch rezistentních původců. Vývoj od predominantních grampozitivních koků v 50. a 60. letech 20. století přes gramnegativní tyčinky a multirezistentní nefermentující aerobní tyčinky v 90. letech minulého století zpět ke grampozitivním kokům v posledních 2 dekádách činí problém v definování efektivní empirické terapie. Volba antibiotik proto vychází ze znalostí lokální epidemiologie. Proto je důležité provádět pravidelnou monitoraci pacientů, abychom mohli na základě těchto znalostí lépe reagovat na epizody febrilní neutropenie. V rámci pravidelného screeningu pacientů na I. interní klinice VFN Praha a v ÚHKT bylo za rok 2010 na Oddělení klinické mikrobiologie VFN izolováno 6 338 kmenů bakterií (2 599 a 3 739 resp.), grampozitivní bakterie (stafylokoky a enterokoky) tvořily 55,6 % a 65,6 % resp., gramnegativní tyčinky pouze 44,4 % a 34,4 % resp. Tento poměr ještě více dominuje v nálezech zachycených z hemokultur, kdy grampozitivní bakterie jsou izolovány u 80 % pacientů z I. interní kliniky a u 78,35 % pacientů z ÚHKT.

Nejpalčivějším a postupně narůstajícím problémem při léčbě bakteriálních infekcí je rezistence mezi patogenními bakteriemi a zároveň pomalý vývoj nových antibiotik. Nárůst incidence rezistentních grampozitivních i gramnegativních bakterií vede k velmi obtížně řešitelným klinickým situacím, kdy se ani za použití moderních antibiotik nebo znovu do užívání zavzatého toxického kolimycinu nedaří některé infekce vyvolané multirezistentními agensy u hluboce imunokompromitovaných pacientů zvládnout. To vede stále imperativněji k nutnosti kontrolovat spo-

třeby antibiotik a omezovat jejich indikace. Konkrétně se v podmínkách ÚHKT jedná o snahu uvážlivě indikovat podávání karbapenemů.

Problematika invazivních mykotických infekcí

Nejčastějšími invazivními mykotickými infekcemi v posledních letech jsou invazivní aspergilózy, z nichž je velká většina diagnostikována jako pravděpodobná invazivní aspergilóza (typický HRCT obraz plic + pozitivita galaktomannanu). Vyskytují se v ÚHKT u zhruba 5 % pacientů v intenzivní terapii akutních leukemií a až u 10 % pacientů po alogenní transplantaci kostní dřeně. Klíčovými diagnostickými metodami jsou 2krát týdně prováděný monitoring galaktomannanu u všech leukemických a transplantovaných pacientů a HRCT plic provedené časně u pacientů v riziku invazivní aspergilózy, kteří mají respirační symptomy nebo febrilní neutropenii ne reagující na adekvátní antibiotickou léčbu. Invazivní kandidové infekce jsou relativně vzácnější, což souvisí zřejmě s širokým užíváním azolové profylaxe. S touto patrně souvisí i nárůst incidence non-albicans kandid s narůstající rezistencí včetně případů rezistence k echinokandinům, kterou jsme zachytili i na našem pracovišti. Obrazy typických kandidových ezofagitid jsou oproti dřívejším dobám zcela raritní. Kandidemie však zůstává velmi obávanou infekcí, na kterou vždy reagujeme agresivní diagnostikou i léčbou. Zygomykózy, jak výše zmíněno, jsou vzácné, ale velmi závažné infekce. Jiné invazivní mykózy zůstávají naštěstí dosud raritní a s výjimkou jedné fatální fusariózy s nimi za posledních 10 let nemáme v ÚHKT zkušenost.

Problematika virových infekcí

Monitorace CMV a EBV metodou PCR patří mezi standardní vyšetření prováděná v týdenních intervalech u pacientů po alogenní transplantaci kostní dřeně. V případě CMV jde o zásadní monitoring umožňující pre-

antibiotické terapie pro netransplantované pacienty s akutní leukémií v ÚHKT Praha

afebrilní neutropenický pacient s akutní leukémií

profylaxe chinolony (ciprofloxacin 500 mg 1-0-1), u ALL TMP-SMX (Biseptol) dle protokolu GMALL nebo HyperCVAD (2-0-2 v so + ne), antimykotická profylaxe pro AML posakonazol 5 ml 3krát denně v indukci a záchranné terapii a itraconazol s monitorací hladin v konsolidačních cyklech, pro ALL v indukci GMALL nízké dávky amfotericinu B (0,5 mg/kg ob den) a dále dle rozpisu v protokolu

febrilní neutropenie, tj. axilární teplota > 38 °C nesouvisející s podáním krevních derivátů, při počtu neutrofilních granulocytů pod $0,5 \times 10^9/l$ nebo pod $1 \times 10^9/l$ s pravděpodobností dalšího poklesu, neznámé agens, neznámé ložisko

není osídlení MRSA, není susp. těžká katetrová infekce, není septický šok, není těžká seps s hypotenzí

osídlení MRSA nebo suspekce na těžkou kanylovou infekci (bakteremie původem z katétru nebo flegmóna okolo vstupu)

septický šok nebo těžká seps s hypotenzí

piperacilin-tazobactam 4,5 g i.v. à 6 hod

pouze v případě kolonizace gramnegativními tyčemi citlivými pouze na karbapenemy:

meropenem 2 g à 8 hod nebo imipenem 1 g à 6 hod

piperacilin-tazobactam 4,5 g i.v. à 6 hod

pouze v případě kolonizace gramnegativními tyčemi citlivými pouze na karbapenemy:

meropenem 2 g à 8 hod nebo imipenem 1 g à 6 hod
plus
vankomycin 15 mg/kg à 12 hod s kontrolou hladin

meropenem 2 g à 8 hod i.v. (nebo imipenem 1 g à 6 hod)

plus
vankomycin 15 mg/kg à 12 hod s monitorací hladin
plus
kolimicin 2–3 mil IU à 8 hod i.v.
plus
echinokandin

v hemokultuře dle MIC grampozitivní agens rezistentní na podávaná antibiotika

↓ ano

plus vankomycin 15 mg/kg à 12 hod i.v. s monitorací hladin
(při průkazu VRE)
linezolid 600 mg à 12 hod i.v.

ne

klinický stav?

další postup individuální podle vývoje a výsledků vyšetření

při stabilním klinickém stavu ponechat 3–5 dní stávající léčbu bez změny bez závislosti na přítomnosti teplot, pokračovat ve snaze určit agens a lokalizaci infekce

zhoršení klinického stavu kdykoli v úvodních 5 dnech

stabilní stav, afebrilní (pod 38 °C)

pokračovat v zavedené léčbě bez změny

stabilní stav, febrilní (nad 38 °C)

3. den podle individuálního rozhodnutí přidat do kombinace
amikacin 1 g i.v. à 24 hod, není-li již součástí kombinace
nebo jen observace

4.–7. den trvání febrilní neutropenie
AML: nahradit profylaktický itraconazol/posakonazol konvenčním Amfotericinem B 0,7–1 mg/kg, event. echinokandinem (v případě renální insuficience), event. ABLC nebo ABCD (v případě suspekce na zygomycózu)

ALL: nahradit preventivní nízkodávkovaný amfotericin B echinokandinem, při podezření na zygomycózu plná dávka ABCD/ABLC

zhoršení stavu, febrilní (nad 38 °C).

meropenem 2 g i.v. à 8 hod (nebo Imipenem 1 g à 6 hod) namísto pip-tazo pro pacienty, kteří ještě karbapenem nedostávají **plus přidat do kombinace amikacin 1 g i.v. à 24 hod**

4. den trvání febrilní neutropenie
AML: nahradit profylaktický itraconazol konvenčním amfotericinem B 0,7–1 mg/kg, event. echinokandinem (v případě renální insuficience), event. ABLC nebo ABCD (v případě suspekce na zygomycózu)

ALL: nahradit preventivní nízkodávkovaný amfotericin B echinokandinem, při podezření na zygomycózu plná dávka ABCD/ABLC

při febriliích a **zhoršení klinického stavu** trvajícím další 3 a více dní a negativních vyšetřeních (RTG plic/HRCT, sono břicha, RTG VDN, hemokultury*, další dle stavu) jsou možné další změny dle klinického stavu: empirické antigrampozitivní antibiotikum, není-li součástí kombinace, fluorochinolon (levofloxacin), tigecyklin, záměna betalaktamového antibiotika, záměna antimykotika, empirické virostatikum

*opakovaně (a vždy před antibiotickou změnou) odběr hemokultur

Obr. 1. Aktuální postup podávání antimikrobiálních léků pacientů s akutní leukémií, který zohledňuje evropská doporučení a lokální epidemiologickou situaci.

emptivní terapii gancyklovirem, fos-carnetem, event. cidofoviem. Zásluhou MUDr. Hubáčka z laboratoře stanovující lidské herpesviry na Klinice dětské hematologie ve FN Motol Praha je monitoring precizní a spolehlivý; také jeho zásluhou jsme získali zkušenosti s chromozomální integrací viru HHV-6 [13]. Stejně tak je významné stanovení virů BK a JC, parvoviru B19, adenovirů a mnoha dalších virů, zvláště u transplantovaných pacientů.

Každoročně v období chřipkové epidemie zvyšujeme hygienický dohled na oddělení ve snaze eliminovat či izolovat osoby s příznaky infekce horních cest dýchacích. Klinicky významné mohou být u imunokompromitovaných pacientů všechny respirační viry s převahou chřipkových. V posledních letech byla závažnost průběhu chřipkových sezón zcela odlišná. V sezóně 2009/2010 bylo hospitalizováno 9 pacientů pozitivních na chřipku A (H1N1), 6 z nich mělo chřipkovou pneumonii, 3 zemřeli. Po těchto zkušenostech jsme okamžitě, a zvláště pak v následující sezóně, provedli změny v epidemiologickém režimu, zavedli plošnou profylaxi oseltamivirem u všech hospitalizovaných pacientů a agresivní léčbu všech nemocných s chřipkou vysokými dávkami oseltamiviru v kombinaci se zenamivirem. V sezóně 2010/2011 jsme hospitalizovali 8 H1N1 pozitivních pacientů, 6 z nich mělo postižení plic, žádný nezemřel. V sezóně 2011/2012 byl jen 1 hospitalizovaný

pacient s chřipkou, nikdo na chřipku nezemřel.

Shrnutí

60 let ÚHKT znamená nejen mnoho výzkumných počínů, ale i 60 let klinické práce na poli každodenní podpůrné péče o pacienty s leukemiemi. Historie antiinfekčních strategií v ÚHKT je obrazem vývoje oboru ve světě. Všechny důležité snahy a pokroky se i v komplikovaných dobách díky nasazení personálu ÚHKT časně dostávaly do praxe. Obtížná byla práce lékařů před půlstoletím, kdy nedokázali infekčním komplikacím leukemických pacientů čelit pro minimální počet dostupných antibiotik. Po mnohaletém vývoji máme dnes nadále obavy z fatálních infekcí, kterým v extrémně vulnerabilní populaci pacientů neumíme čelit v důsledku narůstající rezistence převážně gramnegativních bakteriálních kmenů. Rezistence je však významnou komplikací i v léčbě virových a mykotických onemocnění. Stejně důležité jako zavádění nových antibiotik a strategií se tak jeví snažit se uchovat účinnost aktuálně dostupných antibiotik jejich rozumným užíváním.

Literatura

1. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328–340.
2. Freireich EJ. Supportive care for patients with blood disorders. *Br J Haematol* 2000; 111: 68–77.
3. Freireich EJ, Levin RH, Whang J et al. The function and fate of transfused leukocytes from donors with chronic myelocytic leukemia in leu-

kopenic recipients. *Ann NY Acad Sci* 1964; 113: 1081–1089.

4. Hersh EM, Bodey GP, Nies BA et al. Causes of death in acute leukemia: a ten-year study of 414 patients from 1954–1963. *JAMA* 1965; 193: 105–109.

5. Bodey GP. The changing face of febrile neutropenia from monotherapy to moulds to mucositis. Fever and neutropenia: the early years. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63 (Suppl 1): i3–i13.

6. Schimpff SC, Young VM, Greene WH et al. Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia. Significance of hospital acquisition of potential pathogens. *Ann Intern Med* 1972; 77: 707–714.

7. 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.

8. 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.

9. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7–14.

10. Lukasova M, Chudomel V, Jezkova Z. Experience in the treatment of acute leukemia at the Intensive Hematology Care Unit. *Vnitr Lek* 1980; 26: 1059–1065.

11. Lukasova M, Mirejovsky P, Fragner P et al. Mucormycosis in hematologic diseases. *Vnitr Lek* 1988; 34: 330–339.

12. Lukasova M, Sedlackova M, Libansky J. Occurrence of infectious complications during therapy for acute leukemia. *Vnitr Lek* 1979; 25: 542–549.

13. Hubacek P, Maalouf J, Zajickova M et al. Failure of multiple antivirals to affect high HHV-6 DNAemia resulting from viral chromosomal integration in case of severe aplastic anaemia. *Haematologica* 2007; 92: e98–e100.

MUDr. Michal Kouba

www.uhkt.cz

e-mail: michal.kouba@uhkt.cz

Doručeno do redakce: 21. 5. 2012