

LÉKAŘSKÁ FAKULTA
UNIVERZITY PALACKÉHO V OLOMOUCI
HEMATO – ONKOLOGICKÁ KLINIKA

**Infekční komplikace u nemocných
s vybranými onemocněními krevetvorby**

MUDr. Martin Čerňan

Doktorská dizertační práce

Olomouc, 2022

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracoval samostatně a všechny zdroje informací, které jsem použil, jsou řádně uvedeny v seznamu literatury.

V Olomouci 14.1.2022

MUDr. Martin Čerňan

Poděkování

Na tomto místě bych chtěl poděkovat doc. MUDr. Tomáši Szotkowskému, Ph.D., který mě přivedl k oboru hemato-onkologie, za odborné vedení práce, podporu, hodnotné rady a připomínky. Poděkování patří rovněž přednostovi kliniky prof. MUDr. Tomáši Papajíkovi, CSc. a prof. MUDr. Edgarovi Faberovi, CSc. za podporu ve vzdělávání a taky všem kolegyním a kolegům, kteří pečují o nemocné léčené na Hemato-onkologické klinice LF UP a FN Olomouc. Za cenné připomínky k práci bych chtěl ještě poděkovat prof. MUDr. Milanovi Kolářovi, Ph.D. z Ústavu mikrobiologie LF UP a FN Olomouc, dále mé rodině a všem dalším, bez kterých by tato práce nemohla vzniknout.

Vybrané části práce byly podpořeny granty IGA-LF-2016-001, IGA_LF_2019_001, IGA_LF_2020_002, IGA_LF_2021_001 a MZ ČR – RVO (FNOL, 00098892).

Obsah

1. Souhrn dizertační práce (Summary)	s. 7
2. Přehled klíčových slov (Key words)	s. 11
3. Teoretická východiska	
3.1. Vybraná onemocnění krvinek – akutní myeloidní leukémie	s. 12
3.1.1. Definice	s. 12
3.1.2. Epidemiologie a etiopatogeneze	s. 12
3.1.3. Klinický obraz	s. 13
3.1.4. Laboratorní nálezy a diagnostika	s. 13
3.1.5. Prognostické faktory a riziková stratifikace	s. 14
3.1.6. Léčebná strategie	s. 14
3.1.7. Obrazová příloha	s. 19
3.2. Infekční komplikace u nemocných s nádorovými onemocněními krvinek	s. 22
3.2.1. Rizikové faktory infekčních komplikací	s. 22
3.2.2. Klinický obraz	s. 23
3.2.3. Bakteriální infekce	s. 25
3.2.4. Invazivní mykózy	s. 27
3.2.5. Další oportunní infekce	s. 28
3.2.6. Terapie infekčních komplikací	s. 30
3.2.7. Prevence infekčních komplikací	s. 33
3.2.8. Obrazová příloha	s. 35
3.3. COVID-19 u nemocných s vybranými onemocněními krvinek	s. 36
3.3.1. Epidemiologie a charakteristika COVID-19	s. 36
3.3.2. Klinický obraz	s. 36

3.3.3. Diagnostika, terapie a prevence infekce vyvolané virem SARS-CoV-2	s. 37
3.3.4. Obrazová příloha	s. 41
4. Vlastní práce	
4.1. Podstudie 1: Infekční komplikace indukční terapie akutní myeloidní leukémie bez rutinního použití antibiotické profylaxe	s. 43
4.1.1. Cíle práce	s. 43
4.1.2. Úvod	s. 44
4.1.3. Pacienti a metodika	s. 44
4.1.4. Výsledky	s. 48
4.1.5. Diskuse	s. 54
4.1.6. Závěr	s. 59
4.1.7. Obrazová příloha	s. 59
4.2. Podstudie 2: COVID-19 u nemocných s vybranými onemocněními krevetvorby	s. 71
4.2.1. Cíle práce	s. 71
4.2.2. Úvod	s. 71
4.2.3. Pacienti a metodika	s. 71
4.2.4. Výsledky	s. 74
4.2.5. Diskuse	s. 77
4.2.6. Závěr	s. 80
4.2.7. Obrazová příloha	s. 81
5. Použitá literatura	s. 88
6. Seznam zkratk	s. 108
7. Seznam tabulek	s. 111
8. Seznam obrázků a grafů	s. 113

9. Seznam publikací autora	s. 114
9.1. Práce související s disertační prací	s. 114
9.2. Ostatní publikace	s. 118

1. Souhrn dizertační práce

Infekce představují častou komplikaci u nemocných s nádorovými onemocněními krve tvorby, v důsledku poškození obranných mechanismů vrozené a získané imunity indukovaných základním onemocněním a protinádorovou terapií. První podstudie analyzuje problematiku infekčních komplikací v průběhu 1. cyklu indukční chemoterapie u nemocných s akutní myeloidní leukémií, podstupujících léčbu bez rutinního podávání antibiotické profylaxe. Druhá podstudie analyzuje rizikové faktory a dopad pandemie COVID-19 na nemocné s hematologickou malignitou a syndromy selhání kostní dřeně v roce 2020.

Podstudie 1. Indukční chemoterapie představuje základ kurativní léčby akutní myeloidní leukémie. Analýza byla provedena v souboru 242 nemocných s akutní myeloidní leukémií, kteří podstoupili 1. cyklus indukční terapie, bez rutinní antibiotické profylaxe, na Hemato-onkologické klinice LF UP a FN Olomouc v letech 2006 až 2020. Cílem práce bylo komplexní zhodnocení výskytu infekčních komplikací, jejich rizikových faktorů a epidemiologie multirezistentních kmenů bakterií v souboru nemocných léčených v průběhu 15 let.

Celkem bylo v souboru dokumentováno 363 febrilních epizod (FE). Alespoň 1 FE v průběhu indukce byla zjištěna u 229 (94,6 %) nemocných. Klinicky definovaná infekce byla příčinou u 96 (26,4 %) a infekce cévního řečiště u 69 (19,0 %) FE, přičemž obě komplikace se vyskytovaly současně u 29 (8,0 %) FE. Jako horečka nejasného původu (FUO) bylo hodnoceno 169 (46,6 %) FE. Dosažení kompletní remise základního onemocnění mělo signifikantní vliv na délku FE (6 vs. 9 dní, $p = 0,0005$) a na délku celkového přežití (79,3 vs. 6,5 měsíců, $p < 0,0001$). K úmrtí během indukce došlo u 20 (8,3 %) pacientů, přičemž u 18 (7,4 %) se na příčině úmrtí podílela infekce. Mortalita v průběhu indukce byla významně asociována s nedosažením kompletní remise ($p < 0,0001$). Nemocní, kteří měli při stanovení diagnózy infekci nebo FUO, byli významně častěji při propuštění kolonizováni multirezistentními kmeny bakterií (29,2 % vs. 16,3 %, $p = 0,022$). Tato skupina nemocných dostávala antibiotickou terapii signifikantně déle (35 vs. 23 dní, $p < 0,0001$). V posledních 5 letech sledovaného období byli nemocní při propuštění významně častěji kolonizováni kmeny bakterií produkujícími širokospektré β -laktamázy a vankomycin-rezistentními enterokoky ($p < 0,05$), také spotřeba karbapenemů a tigecyklinu byla signifikantně vyšší ($p < 0,05$).

Infekční komplikace v průběhu indukční léčby akutní myeloidní leukémie jsou velmi časté. Výskyt multirezistentních kmenů bakterií má rostoucí trend, i přes nepoužívání antibiotické profylaxe a regulované použití antibiotik. Podání indukční terapie bez rutinní antibiotické

profylaxe nevede ke zvýšení mortality, jež je signifikantně asociována s nedosažením remise základního onemocnění.

Podstudie 2. COVID-19 představuje významnou infekční komplikaci s vysokou mortalitou u nemocných s onemocněními krvetvorby. Analýza byla provedena v souboru nemocných s hematologickou malignitou a syndromy selhání kostní dřeně léčených na Hemato-onkologické klinice LF UP a FN Olomouc od 1.3. do 31.12.2020, s prokázaným onemocněním COVID-19. Vyhodnoceny byly demografické údaje, komorbidity, stav základní choroby a její léčba, laboratorní nálezy, klinický obraz a terapie COVID-19 infekce.

Soubor tvořilo 96 nemocných ve věku 26 až 84 let (medián 66,0 let). Lymfoproliferativní neoplázie byly základním onemocněním u 65 (67,7 %) nemocných. Léčbu pro základní hematologické onemocnění dostávalo v době zjištění infekce 75 (78,1 %) nemocných. Celkem 27 (28,1 %) pacientů v souboru bylo v kompletní remisi základního onemocnění. Pacienti v kompletní remisi měli nevýznamně častěji asymptomatický až středně závažný průběh infekce COVID-19 ve srovnání s těmi, kteří kompletní remisi nedosáhli (74,1 % vs. 56,5 %, $p = 0,06$). Závažnost průběhu COVID-19 infekce byla signifikantně asociována s vyšším věkem nemocných ($p = 0,047$). Plicní postižení bylo zjištěno u 43 (44,8 %) nemocných, u 15 (15,6 %) pacientů nebyla informace o plicním postižení dostupná. Nesignifikantně častější plicní postižení bylo ve skupině pacientů nedosahujících kompletní remisi (49,3 % vs. 33,3 %, $p = 0,32$) a u pacientů starších 60 let (50,0 % vs. 34,4 %, $p = 0,1$). Plicní postižení bylo statisticky významně asociováno s vyšším věkem nemocných ($p = 0,045$). Léčba 69 (71,9 %) nemocných s COVID-19 probíhala za hospitalizace. Celkem 15 nemocných ve sledovaném období zemřelo. Věk nad 60 let byl významně asociován s mortalitou na COVID-19 infekci ($p = 0,036$), avšak nedosažení kompletní remise mělo jen statisticky nevýznamný vliv na mortalitu ($p = 0,22$).

Onemocnění COVID-19 je asociováno s vysokou mortalitou u nemocných s onemocněními krvetvorby. Výsledky analýzy potvrzují prognostický význam věku na dosažení léčebné odpovědi základního onemocnění, závažnost průběhu a mortalitu COVID-19 u nemocných s nádorovými onemocněními krvetvorby a syndromy selhání kostní dřeně. Práce rovněž potvrdila význam očkování a testování personálu v prevenci nosokomiálního přenosu onemocnění COVID-19.

Summary

Infections are a common complication in patients with hematologic malignancies, due to damage of defence mechanisms of innate and acquired immunity induced by the underlying disease and anti-cancer therapy. The first substudy analyzes the issue of infectious complications during the first cycle of induction chemotherapy in patients with acute myeloid leukaemia undergoing treatment without routine antibiotic prophylaxis. The second substudy analyzes the risk factors and impact of the COVID-19 pandemic on patients with hematologic malignancies and bone marrow failure syndromes in 2020.

Substudy 1. Induction chemotherapy is the basis for the curative treatment of acute myeloid leukaemia. The analysis was done in a group of 242 patients with acute myeloid leukaemia after the first cycle of induction therapy without routine antibiotic prophylaxis at the Department of Haemato-Oncology, Faculty of Medicine, Palacký University and University Hospital Olomouc in 2006-2020. The aim of the work was a comprehensive evaluation of the incidence of infectious complications, their risk factors and the epidemiology of multidrug-resistant bacterial strains in a group of patients treated over 15 years.

A total of 363 febrile episodes (FE) were recorded in the cohort. At least 1 FE during the induction was detected in 229 (94.6%) patients. Clinically defined infection was the cause in 96 (26.4%) FEs and vascular infection in 69 (19.0%) FEs. Both complications occurred simultaneously in 29 (8.0%) FEs. 169 (46.6%) FEs were evaluated as a fever of unknown origin (FUO). Complete remission of the underlying disease had a significant effect on the duration of the FE (6 vs. 9 days, $p = 0.0005$) and on the overall survival duration (79.3 vs. 6.5 months, $p < 0.0001$). Death during the induction occurred in 20 (8.3 %) patients; infection was a contributing cause in 18 (7.4%) patients. Mortality during the induction was significantly related to the failure to achieve complete remission ($p < 0.0001$). Patients diagnosed with infection or FUO were significantly more likely to suffer from colonisation by multi-drug resistant bacterial strains at the discharge (29.2% vs. 16.3%, $p = 0.022$). This group of patients used antibiotic therapy for a significantly longer time (35 vs. 23 days, $p < 0.0001$). During the last 5 years of the study period, the patients on discharge were significantly more often colonised by strains of bacteria producing broad-spectrum β -lactamases and vancomycin-resistant enterococci ($p < 0.05$), and the use of carbapenems and tigecycline was also significantly higher ($p < 0.05$).

Infectious complications during induction treatment of acute myeloid leukaemia are very common. The occurrence of multi-drug resistant strains of bacteria tends to grow despite the

avoidance of antibiotic prophylaxis and regulated use of antibiotics. Induction treatment of acute myeloid leukaemia without routine antibiotic prophylaxis does not increase patient mortality, which is significantly associated with failure to achieve remission of the underlying disease.

Substudy 2. COVID-19 represents an important infectious complication associated with high mortality rates in patients with hematologic diseases. The analysis was done in a group of patients with hematologic malignancy and bone marrow failure syndromes treated at the Department of Haemato-Oncology, Faculty of Medicine, Palacký University and University Hospital Olomouc between March 1 and December 31, 2020 in whom COVID-19 infection was confirmed. Demographic data, comorbidities, the condition of the underlying disease and its treatment, laboratory findings, clinical picture and therapy of COVID-19 infection were evaluated.

The sample comprised 96 patients aged 26 to 84 years (median, 66.0 years). Lymphoproliferative neoplasms were the underlying disease in 65 (67.7%) patients. At the time of their COVID-19 diagnosis, 75 patients (78.1%) were treated for hematologic diseases. Twenty-seven patients (28.1%) in the sample had complete remission (CR) of their hematologic disease. They were non-significantly more likely to have asymptomatic to moderate COVID-19 infection than those who failed to achieve CR (74.1% vs. 56.5%, $p = 0.06$). A more severe course of the infection was significantly correlated with older age ($p = 0.047$). Lung involvement was found in 43 (44.8%) patients, and information on lung involvement was not available in 15 (15.6%) patients. A statistically significant association of lung involvement and older age ($p = 0.045$) was found. The treatment of 69 (71.9%) patients with COVID-19 was done on an inpatient basis. Over the study period, a total of 15 patients died. Age over 60 years was significantly associated with deaths from COVID-19 ($p = 0.036$), with failure to achieve CR having a statistically non-significant impact on mortality ($p = 0.22$).

COVID-19 is associated with high mortality in patients with hematologic diseases. The results of the analysis confirm the prognostic significance of age for achieving treatment response of hematologic disease as well as the severity and mortality of COVID-19 in patients with hematologic malignancies and bone marrow failure syndromes. The work also confirmed the importance of vaccination and testing of staff in the prevention of nosocomial transmission of COVID-19.

2. Přehled klíčových slov

maligní onemocnění krvinek, akutní myeloidní leukémie, chemoterapie, indukční terapie, „7+3“, infekční komplikace, multirezistentní organizmy, antibiotická profylaxe, oportunní infekce, COVID-19, SARS-CoV-2

Key words

hematologic malignancy, acute myeloid leukaemia, chemotherapy, induction therapy, “7+3”, infectious complications, multi-resistant organisms, antibiotic prophylaxis, opportunistic infection, COVID-19, SARS-CoV-2

3. Teoretická východiska

3.1. Vybraná onemocnění krve tvorby – akutní myeloidní leukémie

3.1.1. Definice

Akutní myeloidní leukémie (AML) představují heterogenní skupinu nádorových onemocnění krve tvorby vznikajících maligní transformací krve tvorné kmenové buňky, která se diferencuje v myeloidní, myelomonocytární, vzácněji v erytroidní nebo megakaryocytární blasty (1,2). Akutní promyelocytární leukémie (AML M3) není v následujícím textu diskutována, nemocní s touto formou onemocnění byli z analýzy vzhledem k odlišné patogenezi a terapii vyloučeni.

3.1.2. Epidemiologie a etiopatogeneze

AML tvoří až 80 % akutních leukémií dospělých a přibližně 15-20 % akutních leukémií v dětském věku. Medián věku při diagnóze je přibližně 65-70 let, přičemž incidence onemocnění s věkem stoupá. Incidence onemocnění je odhadována na přibližně 4/100 000 obyvatel a rok (pro všechny věkové kategorie) (1,3,4). V 70 letech dosahuje incidence 15 a v 80 letech dokonce 22 případů na 100 000 obyvatel a rok (5).

Příčina vzniku onemocnění zůstává u většiny nemocných neznámá. V etiologii se pravděpodobně uplatňují obecně známé rizikové faktory vzniku maligních onemocnění: ionizující záření (vyšší výskyt AML po výbuchu jaderných bomb v Japonsku), expozice kancerogenním chemikáliím (deriváty benzenu) či anamnéza předchozí protinádorové terapie – chemoterapie, radioterapie či imunosupresivní léčba. Známá je též vyšší incidence AML u nemocných s vrozenými chromozomálními abnormalitami (Downův a Klinefelterův syndrom, Fanconiho anémie a jiné). Podle současných poznatků je AML považována za získané onemocnění, kdy postupnou kumulací rekurentních genetických změn na úrovni hematopoetické kmenové buňky dochází ke vzniku nádorových blastů (1,2,6). Aktuálně je používána WHO (Světová zdravotnická organizace) klasifikace AML z roku 2016, založená na hodnocení významných rekurentních cytogenetických a molekulárních abnormit (7). Tabulka č. 1 ukazuje základní klasifikaci AML podle WHO 2016.

3.1.3. Klinický obraz

Klinický obraz AML vyplývá z akumulace nezralých blastů v organismu, zejména v kostní dřeni s útlakem fyziologické krvetvorby a nedostatkem zralých funkčních krvinek v cirkulaci. Rozsah potíží koreluje s deficitem jednotlivých krevních řad, není však pro AML charakteristický a podobně se mohou manifestovat i jiná onemocnění postihující krvetvorbu. Anemický syndrom se projevuje únavou a sníženou výkonností, trombocytopenie pak může vést ke krvácení ze sliznic či tvorbě petechií. V důsledku neutropenie nemocní trpí recidivujícími infekcemi respiračního traktu, močových cest či kůže (1). Mezi vzácnější komplikace patří syndrom leukostázy, vyskytující se častěji při vysokých počtech leukocytů ($> 100 \times 10^9/l$). Klinicky se projevuje hlavně dušností, často i neurologickou symptomatologií s bolestmi hlavy, zmateností či poruchami zraku (8). Další příznaky pak mohou vycházet z infiltrace extramedulárních orgánů – infiltrace kůže či hyperplázie gingiv je častá u AML s monocytární komponentou. Naopak, postižení CNS či lymfadenopatie při stanovení diagnózy je častější u akutní lymfoblastické leukémie (5).

3.1.4. Laboratorní nálezy a diagnostika

Laboratorní nálezy u AML mohou být velmi variabilní. V krevním obraze nacházíme nejčastěji anémii, trombocytopenii a leukocytózu. Zvýšený počet leukocytů v periferní krvi však není podmínkou, u části nemocných mohou být hodnoty v normálních mezích či dokonce snižené. Při optickém hodnocení rozpočtu leukocytů jsou často nalézány blasty. Typickým nálezem je tzv. *hiatus leukemicus* charakterizovaný přítomností zbytkové populace zralých leukocytů, chyběním středních vývojových stádií granulopoézy a dominující blastickou populací (1). Základem pro stanovení diagnózy je morfologické vyšetření kostní dřene, s nálezem $\geq 20\%$ myeloblastů, v případě nižšího počtu musí být pro diagnózu AML cytogenetickým vyšetřením potvrzena přítomnost $t(15;17)$, $t(8;21)$, $inv(16)$ nebo $t(16;16)$. Mezi stěžejní vyšetření pak patří imunofenotypizační vyšetření, umožňující odlišení skupiny akutních leukémií se smíšeným fenotypem (MPAL, mixed-phenotype acute leukemia) (9). Cytogenetická a molekulárně biologická vyšetření jsou pak zásadní pro prognostickou stratifikaci s určením terapeutického postupu, možnosti monitorování léčebné odpovědi včetně případné indikace cílených léků.

3.1.5. Prognostické faktory a riziková stratifikace

Neléčená AML vede k úmrtí nemocného obvykle během několika týdnů či dnů. I když terapeutické možnosti se neustále vyvíjí, k vyléčení dospěje jen přibližně 35-40 % nemocných mladších 60 let, a pouze 5-15 % starších nemocných (≥ 60 let) (10). Na základě výsledků cytogenetického a molekulárně-biologického vyšetření aktuálně platná evropská doporučení ELN 2017 (European Leukemia Net) pro terapii AML stratifikují nemocné do 3 prognostických skupin, predikujících pravděpodobnost dosažení kompletní remise (KR) i dlouhodobého přežití (9). Tabulka č. 2 ukazuje rizikovou stratifikaci podle ELN doporučení z roku 2017. Zásadní vliv na prognózu i výběr vhodného léčebného přístupu má věk nemocných v době diagnózy. Mladší nemocní (< 60 let) mají pravděpodobnost dosažení KR 70-80 %, starší nemocní (≥ 60 let) přibližně 50 %, následně však až 85 % z nich prodělá do 3 let relaps, celkové přežití tak nadále zůstává neuspokojivé (11). Na obecně horších výsledcích léčby AML u starších nemocných má kromě výskytu komorbidit limitujících intenzivní léčebné přístupy významný podíl i odlišná biologie základního onemocnění s častějším výskytem prognosticky nepříznivých cytogenetických změn (12). Nepříznivou prognózu mají i pacienti s onemocněním primárně rezistentním k indukční léčbě nebo relapsem onemocnění (R/R AML) (13). Léčba nemocných s AML představuje nadále velkou výzvu, kdy na jedné straně musí být zvolená terapie dostatečně intenzivní k eradikaci nádorové buněčné populace, na druhé straně však nesmí léčba vést k poškození či dokonce úmrtí nemocného v důsledku přílišné toxicity.

3.1.6. Léčebná strategie

Výběr léčebné strategie. Akutní myeloidní leukémie je považovaná za potenciálně vyléčitelné onemocnění. Kurativní terapie AML je však velmi náročný proces zatížený četnými komplikacemi, zejména u starších nemocných. Terapeutická rozvaha proto vždy předchází výběru léčebné strategie, zdali bude nemocný léčen s kurativním záměrem (intenzivní chemoterapie \pm cílené léky \pm transplantace krvetvorných buněk) nebo non-intenzivně, paliativně (hypometylační látky, nízkodávkovaný cytosinarabinosid – Ara-C, nejlepší podpůrná péče) či v rámci klinické studie, pokud je dostupná. Pečlivé zhodnocení faktorů na straně pacienta (věk, komorbidity, celkový stav i osobní preference) a charakteristiky základního onemocnění (cytogenetika, molekulární biologie, předcházející protinádorová léčba pro solidní tumor či klonální hematologické onemocnění) umožňuje optimální výběr léčebného přístupu,

maximalizujícího šanci na dosažení kompletní remise a dlouhodobého přežití při akceptovatelné toxicitě terapie (9).

Kurativní léčba. Základním prvkem kurativní léčby AML nadále zůstává indukce remise onemocnění (tj. eliminace dominantní populace nádorově změněných krvetvorných buněk), následovaná několika cykly zajišťovací (konsolidační) terapie a/nebo transplantací krvetvorných buněk (TKB). Standardem pro indukční léčbu je protokol „7+3“ složený ze 7denní aplikace Ara-C v dávce 100-200 mg/m² tělesného povrchu kontinuální infuzí na 24 hodin a 3 dávek daunorubicinu 60-90 mg/m² nebo idarubicinu 12 mg/m², případně mitoxantronu 12 mg/m² tělesného povrchu (9). V posledních letech terapeutické možnosti u nemocných s AML v České republice rozšířil gemtuzumab ozogamicin (GO), humanizovaná monoklonální anti-CD33 protilátka konjugovaná s kalicheamicinem a FLT3 inhibitor – midostaurin. Oba léky mají registraci a úhradu z veřejného zdravotního pojištění pro indukční terapii AML (14,15). Ve studii ALFA-0701 byl GO podáván celkem v 5 dávkách (3mg/m² ve dnech 1., 4. a 7. v průběhu indukce a 1. den ve 2 cyklech konsolidace). Ve srovnání s kontrolní skupinou byla po indukční léčbě častěji dosažená kompletní remise s/bez úplné regenerace trombocytů (81 % vs. 75 %, p = 0,25) a signifikantně vyšší přežití ve 2 letech (53,2 % vs. 41,9 %, p = 0,0368) (16). Kombinace midostaurinu (50 mg 2x denně) se standardní indukční a konsolidační léčbou, následovaná 12měsíční udržovací terapií vedla u nemocných <60 let s *de novo* diagnostikovanou FLT3 pozitivní AML ve studii RATIFY k vyššímu počtu KR (59 % vs. 54 %, p = 0,18) a signifikantně delšímu celkovému přežití (74,7 vs. 25,6 měsíců, p = 0,007) ve srovnání se standardní léčbou (17). Indukční terapie je následována konsolidační léčbou, jejímž cílem je eradikace zbytkové nemoci, což je předpoklad navození dlouhodobé remise a vyléčení onemocnění. Existují 2 základní konsolidační strategie – chemoterapie ± cílené léky a TKB. Obě mohou být použity samostatně nebo v kombinaci, v závislosti na charakteristice základního onemocnění (prognostická skupina dle ELN 2017, dosažení odpovědi po předchozí terapii), stavu nemocného (komorbidita, věk) a dostupnosti vhodného dárce kmenových buněk. Základem post-indukční léčby u nemocných s příznivou genetickou prognózou jsou 3-4 cykly chemoterapie složené z vysoko-dávkovaného Ara-C (1,5-3,0 g/m² tělesného povrchu podávaného 1., 3. a 5. den cyklu) (18-20). Ve vybraných případech mohou být součástí indukční a konsolidační léčby i výše uvedené cílené léky, vždy však v kombinaci s „klasickými“ cytostatiky. Podmínkou jejich použití je přítomnost vhodného cíle na leukemických buňkách. Pro nemocné se středním a vysokým cytogenetickým rizikem představuje alogenní transplantace nejefektivnější typ post-remisní léčby. Principem efektu alogenní TKB je reakce

štěpu proti leukémii (graft versus leukemia, GvL), s imunitně navozenou kontrolou remise onemocnění. Efektivita alogenní TKB je však zatížena vysokou transplantační mortalitou (tzv. transplant related mortality), a proto je indikace vždy pečlivě zvažována. Udržovací terapie po dokončení „intenzivní“ léčby není v současnosti standardní součástí terapie AML (9,21). Výjimkou je použití midostaurinu jako udržovací monoterapie u nemocných s mutací genu *FLT3* (15,17).

Primárně refrakterní a relabovaná AML. Základem terapie pro nemocné s refrakterním (nedosažení remise po standardní indukční léčbě) a relabovaným onemocněním je tzv. záchranná (salvage) terapie následována alogenní TKB (13). Úkolem salvage chemoterapie je dosažení remise či alespoň redukce poolu blastů, následná alogenní TKB pak kombinuje „cytoredukční“ efekt přípravného režimu a imunitní mechanismy GvL. Záchranná léčba zvykle obsahuje vysokodávkovaná cytostatika, která nebyla (alespoň zčásti) použita v prvním cyklu indukční léčby. Vzhledem k tomu, že zatím není dostupná efektivní standardizovaná léčba pro nemocné s relapsem/refrakterním onemocněním, vždy by v případě dostupnosti měla být nabídnuta účast v klinické studii, umožňující přístup k inovativním lékům a postupům. Při selhání výše uvedených postupů je indikována paliativní léčba.

Non-intenzivní a paliativní léčba. Léčebné možnosti u pacientů, kteří nemohou podstoupit intenzivní léčbu (věk, komorbidity, performance status) nebo při selhání konvenčních kurativních postupů a nemožnosti zařazení do klinické studie jsou omezené na nízkodávkovaný cytarabin (LDAC, low-dose Ara-C), hypometylační látky a nejlepší podpůrnou péči - best supportive care (BSC). Použití LDAC vedlo k dosažení řádově několik měsíců trvající KR u 10-20 % nemocných v publikovaných souborech. U pacientů s nepříznivou cytogenetikou nebylo podání LDAC účinné (22,23). Azacitidin je zástupce ze skupiny tzv. hypometylačních látek. Předpokládá se, že antineoplastické účinky tzv. hypometylačních látek se uskutečňují pomocí mechanismů zahrnujících cytotoxicitu na abnormální hematopoetické buňky v kostní dřeni či hypometylací DNA s ovlivněním genů regulujících buněčný cyklus. Azacitidin (AZA) u pacientů (≥ 65 let) s nově diagnostikovanou AML s více než 30 % blastů v kostní dřeni (KD) vedl ve studii AZA-AML-001 k prodloužení celkového přežití ve srovnání s konvenčními léčebnými postupy (10,4 vs. 6,5 měsíce, $p = 0,1009$). Kompletní remise (včetně KRi) dosáhlo ve skupině s AZA 27,8 % a v kontrolní skupině 25,1 % ($p = 0,5384$) nemocných (24). Nejlepší podpůrná péče je indikována u nemocných, kteří nemohou podstoupit jinou léčbu nebo při selhání ostatních léčebných modalit včetně klinických studií. Součástí BSC je cytoredukce

hydroxyureou (HU), podávání transfuzí a terapie infekčních komplikací. Cílem je prodloužení života při zachování jeho přijatelné kvality. Navzdory pokračujícímu výzkumu na poli molekulární biologie a genetiky umožňujícímu lepší pochopení biologie nádorového onemocnění, snahy o inovaci základní léčebné strategie (indukční a konsolidační chemoterapie) zatím nepřinesly zásadní průlom v léčbě AML a dlouhodobé výsledky léčby u většiny nemocných zatím zůstávají neuspokojivé.

Potenciální terapeutické cíle a nové léky. AML představuje velmi heterogenní skupinu onemocnění s podobným „fenotypovým“ projevem, ale značně rozdílným genetickým pozadím. Analýza genomu u 200 nemocných s *de novo* AML odhalila průměrně 13 mutací u jednoho nemocného, přičemž téměř každý nemocný měl aspoň jednu non-rekurentní mutaci v genech hrajících roli v patogenezi onemocnění (25). Slibným terapeutickým cílem pro nové léky se jeví mutace v protoonkogenech – *FLT3*, *NPM1*, *c-KIT*, *IDH1*, *IHD2* či *CEBPA* (13,26). Dalším potenciálním terapeutickým cílem je indukce apoptózy inhibicí antiapoptického proteinu BCL-2, kterého nadexprese byla popsána i u AML a je asociována s rezistencí k cytostatikům (27). Venetoclax, perorální BCL-2 inhibitor, vedl v monoterapii k dosažení 19 % KR/KRi (kompletní remise s neúplnou regenerací krvetvorby) u nemocných s R/R AML nebo nezpůsobitelných k intenzivní léčbě (28). Ještě slibnější výsledky pak byly dosaženy při kombinaci venetoclaxu s hypometylačními látkami nebo LDAC, zvláště u nemocných s mutacemi *IDH1/2* a *NPM1*, kde počet dosažených KR/KRi dosahoval 71-91 % (29-32). Modifikovaná indukční a konsolidační chemoterapie kombinovaná s venetoclaxem (včetně udržovací léčby) vedla k dosažení KR/KRi u 97 % nemocných s *de novo* AML, avšak jen ke 43 % celkové léčebné odpovědi u sekundární AML (33). Další klinické studie nadále probíhají, včetně možných kombinací venetoclaxu s jinými cílenými léky. Alterace genu *TP53* je prognostický marker asociovaný s komplexním karyotypem, který je spojený s velmi nepříznivou prognózou onemocnění (34). APR-246 (eprenetapopt) představuje zástupce nové skupiny léků indukujících apoptózu u nádorových buněk s mutací *TP53*. Ve skupině neléčených nemocných s *TP53* mutovanou AML a 20-30 % blastů v kostní dřeni vedla kombinace APR-246 a azacitidinu k dosažení 50 % KR. U nemocných s izolovanou mutací *TP53* bylo dosaženo dokonce 61 % KR (35). Imunitní mechanismy jsou využívány v terapii AML zejména v rámci GvL efektu při alogenní TKB, mohou však být uplatněny i u tzv. checkpoint inhibitorů blokací drah CTLA-4 a PD1/PD-L1 nebo v případě imunoterapie pomocí CAR (chimeric antigen receptor) T-lymfocytů, které prokázaly efektivitu v terapii nemocných s maligními lymfomy a akutní lymfoblastickou leukémií. Jako potenciální cíle pro CAR-T na

povrchu leukemických blastů jsou intenzivně zkoumány znaky CD33 a CD123 (36,37). Mezi další možnosti imunoterapie u AML se řadí magrolimab, anti-CD47 protilátka, bránící nádorovým buňkám uniknout fagocytóze makrofágů (38). Přítomnost *FLT3-ITD* mutace je asociována s nepříznivou prognózou a vysokým rizikem relapsu, potřeba vývoje efektivních FLT3 inhibitorů se tak stává urgentní (39). Gilteritinib, selektivní orální FLT3 inhibitor 2. generace, prokázal v dávce 120 mg denně efektivitu u nemocných s *FLT3+ R/R* AML ve srovnání s konvenční terapií zahrnující LDAC, AZA a „intenzivní“ záchranné režimy. Medián délky celkového přežití byl ve skupině s gilteritinibem signifikantně delší (9,3 vs. 5,6 měsíce, $p < 0,001$). Účinnost byla dále podpořena mírou dosažení kompletní remise v porovnání s kontrolní skupinou (21,1 % vs. 10,5 %) (40). Gilteritinib je aktuálně v České republice indikován a hrazen jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s relabující akutní myeloidní leukémií s mutací FLT3 (41). Vzhledem k výrazné genetické variabilitě AML je však nepravděpodobné, že by cílená terapie zasahující jen jednu patologickou dráhu mohla být dlouhodobě efektivní, v důsledku přirozené nebo získané rezistence - aktivace paralelní signální dráhy nebo mutace cílového genu. Obecně se tedy nabízí 2 přístupy: přidání nových léků ke standardní chemoterapii nebo kombinace cílených léků se synergickým účinkem k prevenci vývoje rezistence (36,42). Tabulka č. 3 přináší přehled vybraných léčebných modalit, rozšiřujících konvenční možnosti terapie AML.

3.1.7. Obrazová příloha

Tabulka č. 1: Klasifikace akutních myeloidních leukémií podle WHO 2016 (volně upraveno podle Arber et al., 2016).

- **AML s rekurentními genetickými aberacemi**
 - AML s t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*
 - AML s inv(16)(p13.1q22) nebo t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11*
 - Akutní promyelocytární leukémie s *PML-RARA*
 - AML s t(9;11)(p21.3;q23.3); *MLLT3-KMT2A*
 - AML s t(6;9)(p23;q34.1); *DEK-NUP214*
 - AML s inv(3)(q21q26.2) nebo t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2, MECOM*
 - AML (megakaryoblastická) s t(1;22)(p13.3;q13.3); *RBM15-MKL1*
 - AML s mutací *NPM1*
 - AML s bíalelickou mutací *CEBPA*
 - AML s *BCR-ABL1* (provizorní jednotka)
 - AML s mutací *RUNX1* (provizorní jednotka)
- **AML s myelodysplastickými změnami**
- **AML v důsledku předchozí terapie**
- **AML nezařazená jinde**
- **Myeloidní sarkom**
- **Myeloidní proliferace u Downova syndromu**
 - Přechodná abnormální myelopoesa
 - Myeloidní leukémie asociovaná s Downovým syndromem

Tabulka č. 2: Prognostické skupiny AML podle ELN 2017.

Riziková kategorie	Genetická abnormalita
Příznivá	<ul style="list-style-type: none"> ○ t(8;21) (q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> ○ inv(16) (p13.1q22) nebo t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> ○ Mutace <i>NPM1</i> bez <i>FLT3-ITD</i> nebo <i>FLT3-ITD</i> s nízkým alelickým poměrem ○ Bialelická mutace <i>CEBPA</i>
Intermediární	<ul style="list-style-type: none"> ○ Mutace <i>NPM1</i> a <i>FLT3-ITD</i> s vysokým alelickým poměrem ○ Nemutovaný <i>NPM1</i> bez <i>FLT3-ITD</i> nebo s <i>FLT3-ITD</i> s nízkým alelickým poměrem (bez nepříznivých genetických aberací) ○ t(9;11) (p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i> ○ Cytogenetické abnormality neklasifikované jako příznivé nebo nepříznivé
Nepříznivá	<ul style="list-style-type: none"> ○ t(6;9) (p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> ○ t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> přestavba ○ t(9;22) (q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> ○ inv(3) (q21.3q26.2) nebo t(3;3) (q21.3;q26.2); <i>GATA2,MECOM(EVII)</i> ○ -5 nebo del(5q); -7; -17/abn(17p) ○ Komplexní karyotyp, monosomální karyotyp ○ Nemutovaný <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> s vysokým alelickým poměrem ○ Mutace <i>RUNX1</i> ○ Mutace <i>ASXL1</i> ○ Mutace <i>TP53</i>

Tabulka č. 3: Přehled vybraných léčebných modalit, rozšiřujících konvenční možnosti terapie AML (volně upraveno podle Sanz et al, 2016 a Daver et al, 2020).

Skupina léčiv	Léčiva
Cytostatika	cladribin, clofarabin, sapacitabin, lomustin, laromustin, vosaroxin, CPX-351
Hypometylační látky	azacitidin, decitabin
IDH1/IDH2 inhibitory	ivosidenib, enasidenib
Inhibitory FLT3	midostaurin, sorafenib, quizartinib, lestaurtinib, gilteritinib
Inhibitory farnesyl transferázy	tipifarnib
Kinázy buněčného cyklu	volasertib, barasertib
Checkpoint inhibitory	ipilimumab, nivolumab, durvalumab
Inhibitory BCL-2	venetoclax
Inhibitory TP53	eprenetapopt
Monoklonální protilátky	gemtuzumab ozogamicin, magrolimab
CAR-T	<i>přípravky aktuálně v klinických studiích</i>

3.2. Infekční komplikace u nemocných s nádorovými onemocněními krvetvorby

3.2.1. Rizikové faktory infekčních komplikací

Infekce představují častou komplikaci u nemocných podstupujících terapii pro nádorová onemocnění krvetvorby a alogenní transplantaci krvetvorných buněk, v důsledku poškození obranných mechanismů vrozené a získané imunity (43). Chemoterapie, radioterapie či biologická léčba vedou k útlumu krvetvorby se snížením počtu leukocytů v periferní krvi. Bodey et al v roce 1966 prokázali, že klesající počet cirkulujících neutrofilů a lymfocytů má vliv na vyšší výskyt infekčních komplikací u nemocných s akutní leukémií (44). Nejvýznamnější rizikový faktor pro vznik infekčních komplikací je agranulocytóza (absolutní počet neutrofilů $<0,5 \times 10^9/l$) trvající déle než 7 dní. Při neutropenii $<0,1 \times 10^9/l$ výskyt infekcí dále prudce narůstá (44,45). Postchemoterapeutická neutropenie tak představuje nejvýznamnější rizikový faktor pro vznik infekce u nemocných léčených pro maligní onemocnění (46,47). U nemocných s myeloproliferativním onemocněním se mohou uplatňovat i funkční defekty nezralých či nádorově změněných granulocytů, navzdory normálním počtům v periferní krvi. Další funkční defekty, s poruchou chemotaxe a fagocytózy, pak mohou být indukovány protinádorovými léky či radioterapií (48). Kombinace imunitních defektů je známá i u lymfoproliferativních onemocnění, například nemocní s chronickou lymfocytární leukémií mohou mít hypogamaglobulinémii v důsledku nádorového onemocnění či terapie anti-CD20 protilátkami. Terapie fludarabinem a/nebo alemtuzumabem může indukovat defekty v imunitních mechanismech zprostředkovaných T-lymfocyty (49).

Výskyt epizody febrilní neutropenie (FN) je popisován u 10-40 % nemocných léčených pro solidní tumor a u více než 80 % pacientů léčených pro hematologickou malignitu s infekční mortalitou dosahující až 10 % (47,50,51). Pacienti podstupující indukční léčbu pro akutní leukémii či alogenní transplantaci krvetvorných buněk jsou pro prolongovanou hlubokou neutropenii považováni za populaci nejvíc ohroženou infekčními komplikacemi. Intenzita chemoterapeutického režimu má přímý dopad na hloubku a trvání neutropenie. Na základě EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) klasifikace jsou chemoterapeutické režimy rozděleny podle rizika vzniku FN jako komplikace podání na: režimy s vysokým (≥ 20 %), intermediárním (10-20 %) a nízkým rizikem vzniku FN (≤ 10 %) (46). Mezi další faktory asociované s vyšším rizikem vzniku a komplikovaným průběhem infekce patří: progredující maligní onemocnění, mukozitida, přítomnost invazivních vstupů (centrální žilní katetr - CŽK, močový katetr, tracheostomie), vyšší věk (> 65 let) a závažné komorbidity či anamnéza předešlé epizody infekce (47,52,53). Kolonizace nemocného

rezistentními kmeny bakterií představuje rizikový faktor vzniku infekce asociované s vyšší morbiditou a mortalitou ve srovnání s non-rezistentní bakteriální flórou (54). Invazivní potenciál původně kolonizující flóry a mechanismy jeho vzniku jsou nadále předmětem výzkumů (55-57). Infekční komplikace u pacientů podstupujících protinádorovou léčbu vedou dále k nutnosti úpravy léčebného protokolu s posunutím a/nebo redukcí dávek protinádorových léků s negativním dopadem na výsledky terapie základního maligního onemocnění (58,59).

3.2.2. Klinický obraz

Febrilní neutropenie je nejčastější iniciální prezentací bakteriální infekce u neutropenického nemocného. Febrilní neutropenie je stav definovaný přítomností horečky u neutropenického pacienta s absolutním počtem neutrofilů (ANC - Absolute Neutrophil Count) pod $0,5 \times 10^9/l$ nebo předpokládaným poklesem pod $0,5 \times 10^9/l$ v následujících 48 hodinách. V literatuře lze najít několik obecně akceptovaných definic horečky, obvykle je jako febrilie hodnocena jednorázově naměřená teplota nad $38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ nebo 2 teplotní špičky $>38 \text{ }^\circ\text{C}$ v průběhu 2 hodin (47,60). Za optimální hodnotu pro diagnostiku je považována teplota axilární, orální či teplota měřena tympanálním teploměrem (52,60). Při měření teploty je potřeba vzít v úvahu i vliv medikamentů, které mohou horečku mitigovat (kortikosteroidy, analgetika-antipyretika) či hypotermii u sepse. Vzhledem k omezené schopnosti organismu vytvářet při neutropenii zánětlivý infiltrát bývá klinický obraz probíhající infekce často chudý. Infekce tak může probíhat jen s minimálně vyjádřeným charakteristickým klinickým obrazem, avšak s tendencí k rychlé progresi bez adekvátní terapie. Klinický obraz i průběh infekce iniciálně se manifestující pod obrazem FN se může v průběhu hodin či dnů měnit, část infekcí se následně prezentuje lokalizovanými příznaky - tzv. klinicky dokumentované infekce nebo kultivačním průkazem infekčního agens v hemokulturách nebo zánětlivě změněných tkáních - tzv. mikrobiologicky dokumentované infekce (61).

Bakteriémie a septický šok. Bakteriémie představují jednu z časně se vyskytujících infekčních komplikací u nemocných s neutropenií, manifestující se časně po dokončení chemoterapie. Prolongovaná neutropenie je pak hlavním rizikovým faktorem pro invazivní mykotické infekce, s výskytem ve větším časovém odstupu od chemoterapie (62). Bakteriémie tvoří přibližně 20 % febrilních epizod u neutropenických nemocných (47). CŽK představuje významný rizikový faktor pro vznik bakteriémie vyvolané koaguláza-negativními stafylokoky (63). S centrálním žilním katetrem asociovaná bakteriémie má klinické projevy neodlišitelné od bakteriémie při

jiné ložiskové infekci. Pátrání po primárním zdroji bakteriémie může být značně svízelné. Raad et al doporučují hodnocení časového rozdílu v pozitivitě kultivačního záchyty při odběru z CŽK a periferní žíly, hodnoty nad 120 minut jsou vysoce senzitivní a specifické pro bakteriémii asociovanou s CŽK (64). Při podezření na kanylovou infekci s pozitivním kultivačním záchytem či známkami zánětu v místě inzerce je nutné katetr extrahovat a zajistit nový žilní přístup. Sepsa představuje nejčastější příčinu úmrtí u nemocných s neutropenií podmíněnou protinádorovou léčbou (51). Podle odhadů se sepsa rozvine u více než 50 % nemocných s FN nebo bakteriemií. Těžká sepsa (definovaná jako sepsa vedoucí k orgánové dysfunkci, hypoperfuzi, hypotenzi či alteraci vědomí) nebo septický šok (těžká sepsa provázená hypotenzí navzdory adekvátní náplni cévního řečiště při absenci jiné příčiny hypotenze) jsou popisovány u 20-30 %, resp. 5-10 % nemocných s FN. Mortalita těžké sepsy a septického šoku dosahuje až 50 % (51). Většina prací zabývajících se etiologií bakteriemií hodnotila výskyt jednoho druhu patogenu v hemokultuře. Předpokládá se, že až 15 % epizod bakteriemií u neutropenických pacientů může být polymikrobiálních (65). Ve studii Trecarichi et al bylo ve skupině nemocných s hematologickými malignitami dokumentováno celkem 575 epizod BSI (Blood Stream Infection, infekce cévního řečiště), přičemž 14,6 % a 13,1 % BSI bylo polymikrobiálních ve skupině neutropenických, resp. u nemocných bez neutropenie. Rozdíl nebyl statisticky významný ($p=0,77$) (66).

Klinicky dokumentované infekce. Pneumonie představuje nejčastější klinicky dokumentovanou infekci u neutropenických nemocných (67). Klinický obraz je často vstupně omezený jen na horečky, na rentgenovém snímku plic nemusí být zprvu patrná zánětlivá infiltrace. U rizikových nemocných s podezřením na plicní infekci by mělo být zváženo provedení časného CT plic s vysokou rozlišovací schopností (HRCT - High Resolution CT), které by mohlo předpokládanou infiltraci prokázat. Na základě radiologického nálezu není možné jednoznačné určení vyvolávajícího agens, obraz některých plicních infekcí je však poměrně charakteristický (např. “halo sign”, “air-crescent sign” či “tree in bud” u plicní aspergilózy) a může pomoci v indikaci dalších vyšetření či úpravy terapie. V určení etiologického agens mohou být přínosná i další vyšetření - bronchoalveolární laváž (BAL) s vyšetřením fungálních antigenů (galaktomannan a beta-D-glukan) či přímým mikroskopickým průkazem agens, sérologické vyšetření na atypické původce pneumonií (*Legionella* sp., *Chlamydiae* sp., *Mycoplasma* sp.) či moderní PCR metody. Infekce měkkých tkání neprobíhají při agranulocytóze jako abscesy, ale jako flegmóny, pro neschopnost organismu ohraničit zánětlivý proces. Vzhledem k současné časté trombocytopenii a poruše hojení při chybění

granulocytů jsou možnosti chirurgické sanace ložiska velmi omezené. Častými lokalizacemi infekcí měkkých tkání jsou perianální oblast, axily, třísla a okolí invazivních vstupů. *Clostridium difficile* představuje nejvýznamnějšího původce nozokomiálních průjmů. Nemocní s FN dostávající širokospektrou antibiotickou léčbu (hlavně β -laktamová antibiotika) mají vysoké riziko rozvoje klostridiové enterokolitidy. Gorschlüter et al zaznamenali výskyt klostridiové enterokolitidy u 61/875 (7 %) neutropenických epizod u nemocných s hematologickými malignitami (68).

Perzistence a rekurence horečky. Diferenciální diagnostika perzistující horečky navzdory antibiotické léčbě zahrnuje široké spektrum stavů, od infekce způsobené rezistentními kmeny bakterií či houbami, paraneoplastické a rozpadové teploty či nežádoucí účinky terapie (např. cytarabin, monoklonální protilátky), až po možnost formace abscesového ložiska při nárůstu počtu granulocytů. Perzistence horečky bez lokalizovaných příznaků vyžaduje provedení HRCT, ideálně doplněné o ultrasonografické vyšetření břicha (61). Rekurence horečky po 48hodinovém afebrilním období může být známkou sekundární infekce. Demirel et al hodnotili výskyt sekundárních infekcí v souboru 473 hemato-onkologických nemocných s neutropenií. Sekundární infekce byla zaznamenána u 152 (20 %) ze 750 hodnocených epizod FN. Incidence sekundární infekce byla signifikantně vyšší při trvání neutropenie >10 dní (34,1 % vs. 7,16 %, $p < 0,001$). Mykotické infekce byly významně častěji zaznamenány u druhé infekční epizody ($p < 0,001$) (69). Strategie přidání antimykotické terapie při perzistenci nebo rekurenci horečky u neutropenického nemocného navzdory pokrytí antibiotiky je proto plně indikována (47).

3.2.3. Bakteriální infekce

Spektrum patogenů schopných způsobit infekci u neutropenického pacienta je výrazně širší ve srovnání s běžnou populací či nemocnými bez imunodeficitu. Nejčastějším původcem iniciální infekce jsou endogenní kmeny bakterií, které se u imunokompromitovaného nemocného mohou uplatnit jako původci infekce. Dalšími patogeny jsou pak nozokomiální kmeny osídlující nemocného v průběhu hospitalizace či v důsledku selekčního tlaku iniciální antibiotické terapie. Spektrum bakteriálních původců infekcí u neutropenických nemocných se měnilo v průběhu posledních 4 desetiletí. Gramnegativní (G-) bakterie byly až do začátku 80tých let 20. století odpovědné za přibližně 2/3 infekcí ve většině onkologických a hemato-onkologických center. Mezi nejčastější původce infekcí patřily především kmeny *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* a *Escherichia coli* (70,71). Významným problémem v době

před zavedením empirické antibiotické terapie byla vysoká infekční mortalita G- bakteriemi, především těch způsobených *P. aeruginosa*. Právě v tomto období se začala do praxe dostávat empirická antibiotická léčba pokrývající nejčastější původce iniciálních infekcí, tedy G- bakterie včetně *P. aeruginosa*, místo čekání na výsledky kultivačních vyšetření a určení citlivosti na antibiotika. Retrospektivní analýzy prokázaly signifikantně vyšší infekční mortalitu u nemocných s opožděnou nebo neadekvátní iniciální antibiotickou léčbou (72). Urgentní zahájení antibiotické léčby je dodnes základním prvkem v terapii FN. Rutinní používání CŽK, spolu s rozšířením antibiotické profylaxe fluorochinolony byly pravděpodobně v 80. letech důvodem změny spektra mikrobiálních původců infekcí ve prospěch gram pozitivních (G+) bakterií (71). Významným rizikovým faktorem je pak mukozitida gastrointestinálního traktu indukovaná chemoterapií, s rizikem přestupu koaguláza-negativních bakterií a viridujících streptokoků do krevního oběhu (73). Epidemiologická situace se může v jednotlivých centrech významně lišit, centra nepoužívající antibiotickou profylaxi fluorochinolony uvádí vyšší podíl infekcí vyvolaných G- bakteriemi, podobně jako v době před zavedením profylaxe. Některé recentní práce naznačují opět rostoucí význam infekcí způsobených rezistentními kmeny enterobakterií včetně *Stenotrophomonas maltophilia* a *Acinetobacter* sp. (70,74,75). Studie hodnotící BSI u nemocných s hematologickou malignitou v 9 italských centrech zaznamenala G- agens u 52,8 % případů, G+ agens u 46,6 % a anaerobní původce u 0,6 % případů BSI. Jako polymikrobiální infekce bylo hodnoceno 14,4 % epizod BSI (66). Podíl anaerobních bakterií jako původců infekcí u neutropenických nemocných je dlouhodobě nízký. Ve vyšším riziku jsou nemocní s poškozením gastrointestinálního traktu (GIT) v důsledku mukotoxické chemoterapie, kdy dochází ve zvýšené míře k přesunu bakterií do krevního oběhu (66,76).

Antibiotická rezistence. Navzdory pokrokům v antibiotické terapii a vývoji nových antimikrobiálních prostředků, představuje narůstající antibiotická rezistence významný medicínský problém. Pokrytí původce iniciální infekce u neutropenického nemocného účinným antibiotikem je zásadní pro úspěšné zvládnutí epizody FN. Selhání iniciální antibiotické terapie s opožděným zahájením efektivní léčby je asociováno se signifikantně vyšší mortalitou (55,57,72,74). Příčin nárůstu rezistentních bakteriálních kmenů je několik - od široce přijímané hypotézy vlivu antibiotického selekčního tlaku na vzrůstající bakteriální odolnost až po horizontální šíření genů rezistence v bakteriální populaci (56,77). Mezi nejvýznamnější rezistentní původce infekcí patří ESBL (Extended-Spectrum Beta-Lactamase) a karbapenemázy produkující enterobakterie, včetně multirezistentních kmenů (MDR, multidrug

resistant) s velmi omezenými terapeutickými možnostmi. Ze spektra G+ bakterií je významný výskyt methicilin-rezistentních kmenů *Staphylococcus aureus* (MRSA, Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus) či vankomycin-rezistentních enterokoků (VRE, Vancomycin-Resistant Enterococcus) (70,75). Akronymem „ESKAPE“ se označuje skupina celosvětově epidemiologicky nejvýznamnějších původců infekcí u imunokompromitovaných nemocných. Do této skupiny patří: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Enterobacter* sp. Mezi nejvýznamnější mechanismy rezistence patří inaktivace antibiotik produkcí specifických enzymů, modifikace vazebního nebo cílového proteinu pro antibiotika, změna permeability buněčné stěny či formace biofilmu (78). Podezření na infekci vyvolanou rezistentním kmenem vyžaduje přidání účinného antibiotika do iniciační terapie, avšak v případě některých multirezistentních kmenů (hlavně *P. aeruginosa*) je výběr účinného antibiotika často omezený jen na „starší“ a poměrně toxické preparáty (polymyxiny, aminoglykosidy, fosfomycin či rifampicin) (70). Další terapeutické možnosti pak představují nové kombinace cefalosporinů a inhibitorů β -laktamáz, ceftolozan/tazobaktam a ceftazidim/avibaktam, které jsou účinné u MDR kmenů enterobakterií a *P. aeruginosa* (79). Přítomnost kolonizujících rezistentních kmenů bakterií je nutné vzít v úvahu i při přehodnocování terapie u nemocného s přetrvávajícími teplotami či klinickou progresí navzdory antimikrobiální léčbě (70,80).

3.2.4. Invazivní mykózy

Invazivní mykotické infekce (IFI, Invasive Fungal Infection) představují závažnou příčinu morbidit a mortality u nemocných s nádorovým onemocněním krvetvorby. Mezi klinicky nejvýznamnější skupiny IFI patří invazivní kandidóza a aspergilóza (IA). S narůstajícím počtem hematologických pacientů, novými léčebnými modalitami s imunosupresivním potenciálem, ale i v důsledku selekčního tlaku antimykotické profylaxe začínají však nabývat na významu i dosud vzácní původci mykotických infekcí jako mukormykózy (81). Incidence prokázaných či pravděpodobných IFI byla v populaci hemato-onkologických nemocných s vysokým rizikem v éře před rutinním používáním antimykotické profylaxe více než 20 % (82, 83). Vzhledem k obtížné diagnostice s průkazem mykotického původce infekce a vysoké mortalitě je dnes antimykotická profylaxe rutinní součástí podpůrné terapie u nejvíce ohrožené populace nemocných, zejména těch podstupujících indukční léčbu pro akutní leukémii či TKB (84,85). U pacientů se solidními nádory či maligními lymfomy je riziko vzniku IFI nižší. Rozšířené používání flukonazolu v antimykotické profylaxi vedlo ke snížení výskytu invazivní

kandidózy a dominantním problémem se staly infekce způsobené vláknitými houbami, především rodu *Aspergillus*. Kvasinky nadále představují nejčastějšího původce IFI u nemocných se solidními tumory, problémem se stává nárůst incidence flukonazol-rezistentních kmenů *Candida albicans* i zvýšený výskyt infekcí způsobených *non-albicans* kandidami (86-88). Při antimykotické profylaxi vorikonazolem či posakonazolem byly pak častěji zachyceny průlomové (breakthrough) IFI způsobené zejména mukormykózami (87,89,90). I když je referován trend nárůstu incidence mukormykóz u hematologických nemocných, IA je v souborech pořád popisována 5-9x častěji (87,90,91). Mortalita invazivní kandidózy či aspergilózy dosahuje 40-50 %, v případě mukormykózy nebo postižení CNS je prognóza ještě závažnější a může dosahovat až 95 % u diseminované formy mukormykózy. Zatímco kožní forma mukormykózy má mortalitu jen kolem 30 %, diseminované onemocnění je fatální téměř u všech pacientů (92,93).

Pneumocystis jiroveci, v současnosti taxonomicky zařazovaný mezi houby, představuje dalšího původce infekcí u imunokompromitovaných nemocných. Mezi klinické příznaky pneumocystové pneumonie patří horečka, neproduktivní kašel a rychle progredující dušnost s hypoxémií. Nejvíce ohroženou skupinou, indikovanou k profylaxi pneumocystové pneumonie, patří nemocní podstupující léčbu pro akutní lymfoblastickou leukémii, alogenní TKB, terapii alemtuzumabem, kombinovanou imunochemoterapii fludarabin/cyklofosfamid/rituximab či kortikoterapii v délce > 4 týdny nebo s primárním imunodeficitem. Lékem volby pro terapii i profylaxi nadále zůstává kotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) (94,95).

3.2.5. Další oportunní infekce

Etiologické spektrum možných infekčních agens doplňují oportunní patogeny s malým infekčním potenciálem u běžné populace, ale schopností způsobovat u imunokompromitovaných nemocných život-ohrožující infekce. Kromě již zmíněných mykóz, sem patří mykobakteria, viry a paraziti (hlavně toxoplasma) (81,96). Čím výraznější defekt imunity je u nemocného přítomný, tím větší je riziko, že se uplatní oportunní patogen.

Jako netuberkulózní mykobakteria (NTM) označujeme mykobakteriální druhy jiné než ty, které jsou zastoupeny v *Mycobacterium tuberculosis* komplexu a než jsou původci lepry (*Mycobacterium leprae* a *Mycobacterium lepromatosis*) (97). V retrospektivní studii Chen et al byla incidence infekcí způsobených *Mycobacterium tuberculosis* komplex u 50 (1,8 %) a NTM zjištěna u 34 (1,2 %) ze 2846 nemocných s hematologickou malignitou. Celkem 26 (76,5 %)

nemocných s NTM infekcí mělo plicní postižení a u 8 (23,5 %) nemocných byla zjištěna diseminovaná forma onemocnění. Nejčastěji zachyceným původcem bylo *Mycobacterium avium-intracellulare* komplex. Neutropenie a chronické onemocnění ledvin byly významným rizikovým faktorem vzniku infekce (98). Terapie infekcí způsobených NTM je založená na kombinaci chemoterapeutik (isoniazid, rifampicin a rifambutin, etambutol, aminoglykosidy, makrolidy, chinolony a sulfametoxazol) spolu s léčbou základního onemocnění, které vedlo k imunodeficitu. Indukční léčba, složená většinou z trojkombinace antimykobakteriálních léčiv zahrnujících makrolid (klaritromycin, případně azitromycin), rifampicin a etambutol je následovaná dlouhodobou udržovací léčbou v délce 12 měsíců po negativní kultivaci na NTM (99). Nemocní s hematologickou malignitou jsou ve vyšším riziku rozvoje aktivní tuberkulózy ve srovnání běžnou populací. Screening a terapie latentních forem tuberkulózy je doporučován u nemocných s vysoce rizikovými nádorovými onemocněními (100).

Herpetické viry a původci virových hepatitid mohou způsobit vážná onemocnění u pacientů po chemoterapii nebo podstupujících transplantaci krvetvorných buněk, zejména jako reaktivace latentních asymptomatických infekcí. Až 80 % dospělé populace je séropozitivních na herpes simplex virus (HSV), přičemž až 50 % těchto nemocných bývá postižených manifestním onemocněním jako důsledek reaktivace latentní infekce. Primární infekce vyvolané HSV jsou v dospělé populaci vzácné. Mezi seropozitivními nemocnými podstupujícími alogenní TKB, bez účinné profylaxe, je riziko HSV infekce přibližně 80 %, cytomegalovirové (CMV) infekce 20-30 % a infekce vyvolané varicella zoster virem (VZV) 20-50 % (101). Reaktivace chronické hepatitidy B u HBsAg-pozitivních nemocných podstupujících imunosupresivní nebo protinádorovou terapii může vést k reaktivaci onemocnění u 20-50 % nemocných, s rizikem vzniku fulminantní hepatitidy (102). Významnou virovou infekční komplikací s globálním dopadem na celou populaci je onemocnění COVID-19, způsobené virem SARS-CoV-2, které je diskutováno v samostatné kapitole.

Mezi globálně nejvýznamnější parazitární onemocnění patří toxoplazmóza, způsobená prvokem *Toxoplasma gondii*. U naprosté většiny nakažených osob proběhne primoinfekce inaparentně či jako lehké přechodné horečnaté onemocnění, se vznikem celoživotní latentní infekce spojené s trvalou perzistencí tkáňových cyst obsahujících klidová stadia parazita. U osob s významnou poruchou imunity buněčného typu však může infekce *T. gondii* způsobit těžké onemocnění se závažnými následky, nezřídka i s fatálním koncem. Klinicky v první fázi onemocnění probíhá jako respirační infekce nereagující na standardní antibiotickou léčbu, v druhé fázi se přidruží polymorfní neurologická symptomatologie nezřídka ústící až do

kómatu. Při diagnostice se nelze řídit výsledky sérologie, také vyšetření pomocí PCR může být negativní. Diagnóza infekce se v takových případech potvrdí až úspěchem empirické léčby (103). Nejvíce ohroženou skupinou hematologických nemocných jsou pacienti podstupující alogenní TKB. Nejvýznamnějším rizikovým faktorem je reaktivace latentní infekce u seropozitivního příjemce krevních buněk. Základem prevence onemocnění je sérologický screening nemocných indikovaných k alogenní TKB umožňující určit nemocné v riziku reaktivace (104). Zlatým standardem jak pro léčbu reaktivace, tak i pro sekundární profylaxi je kombinace pyrimetaminu se sulfodiazinem, pro primární profylaxi ohrožených pacientů lze použít kotrimoxazol (96).

3.2.6. Terapie infekčních komplikací

Základem léčby FN, jako urgentní situace u nemocných s maligním onemocněním krevtvorby, je okamžité zahájení empirické antibiotické terapie po provedení základních diagnostických úkonů a odběrech biologického materiálu na mikrobiologická vyšetření (včetně odběru hemokultur). Antibiotická terapie musí být zahájena při prvních známkách infekce, tedy v době objevení se teploty u neutropenického nemocného, bez možnosti čekání na výsledky mikrobiologických vyšetření a určení vyvolávajícího patogenu (47,56). Iniciální léčba musí být zahájena dostatečně intenzivně - preferována jsou baktericidní antibiotika v maximálních terapeutických dávkách (s přihlédnutím na renální a jaterní funkce). Obecně je doporučováno zahájení léčby nejpozději do 1 hodiny od stanovení diagnózy (60). Pozdní podání antibiotické léčby je asociováno s vyšší infekční mortalitou (47,72,105). Výběru vhodné terapeutické strategie pro iniciální léčbu FN může pomoci stratifikace dle MASCC (The Multinational Association for Supportive Care in Cancer) indexu (106). Tabulka č. 4 ukazuje MASCC skórovací index. Komplexní zvážení všech rizikových faktorů (včetně znalosti lokální epidemiologické situace) je základním předpokladem výběru vhodné léčebné strategie s dobrými výsledky a optimalizací nákladů na zdravotní péči.

Nemocní s nízkým rizikem. Léčba nemocných s nízkým rizikem dle MASCC indexu (≥ 21 bodů) může být v případě dobrého klinického stavu a spolupráci nemocného vedena ambulantně perorálními antibiotiky. Základem terapie je obvykle kombinace fluorochinolonu (ciprofloxacin, levofloxacin) a penicilinového antibiotika (amoxicilin/kys. klavulanová nebo ampicilin/sulbaktam). V případě alergie na peniciliny je možná záměna za klindamycin či monoterapie moxifloxacinem, který prokázal srovnatelnou účinnost s kombinací

amoxicilin/klavulanová kyselina + ciprofloxacín (52,60,107). Antibiotická profylaxe fluorochinolony vylučuje jejich podání v terapeutické indikaci (60). Při zhoršení stavu je nemocný okamžitě přijat k další léčbě intravenózními antibiotiky za hospitalizace, případně je terapie vstupně zahájena intravenózní formou antibiotik a následně převedena na per os medikaci podávanou po zlepšení stavu nemocného ambulantně.

Nemocní s vysokým rizikem. Základním prvkem iniciální léčby je monoterapie β -laktamovým antibiotikem s účinností proti enterobakteriím a *P. aeruginosa* (kmeny bez produkce ESBL či karbapenemáz). Systematický přehled srovnávající výsledky léčby jednotlivými β -laktamy (piperacilin/tazobaktam, cefepim, ceftazidim, meropenem, imipenem) prokázal signifikantně nejnižší mortalitu u piperacilin/tazobaktamu, který by měl být preferován jako první volba. Karbapenemy v 1. linii léčby jsou rezervovány jen pro nemocné s předpokládanou infekcí vyvolanou rezistentními kmeny, navíc jejich použití vedlo k častějšímu výskytu klostridiové enteritidy (CDI) ve srovnání s jinými β -laktamy (70,108). Výběr iniciální terapie je ovlivněn do značné míry institucionální antibiotickou politikou (vycházející z lokální epidemiologické situace), přidruženými onemocněními či alergiemi nemocného k některým preparátům. Monoterapie vhodným β -laktamem byla v systematickém přehledu asociována s nižší mortalitou, výskytem nežádoucích účinků a mykotických superinfekcí než kombinace s aminoglykosidem (109). Podání β -laktamu s aminoglykosidem je indikováno v případě předpokládané infekce polyrezistentním G- původcem či u nemocného v sepsi/septickém šoku (70). Při zhoršení klinického stavu nebo průkazu rezistentního původce je iniciální léčba eskalovaná použitím antibiotika s širším spektrem účinku či kombinací pokrývající možné původce infekce. V případě, kdy selhání iniciální antibiotické terapie představuje závažné ohrožení pro nemocného – sepse/septický šok, vysoká lokální prevalence ESBL kmenů (> 20 %), kolonizace nemocného polyrezistentními kmeny či anamnéza infekce nimi způsobené, je zdůvodnitelný tzv. de-eskalační přístup. Terapie je pak iniciálně zahájena potentním širokospektrým antibiotikem (karbapenemy) či kombinací (β -laktam + aminoglykosid/kolistin) pokrývající široké spektrum původců a následně je při zlepšení stavu nebo určení původce redukována. Přidání glykopeptidu (vankomycin, teikoplanin) či linezolidu je v úvodní kombinaci doporučováno jen u rizikových nemocných v případě podezření na infekci způsobenou G+ bakteriemi (infekce měkkých tkání, kůže, mukozitida nebo katetrové infekce) či kolonizaci MRSA (52,70). Účinnost linezolidu byla signifikantně vyšší ve srovnání s vankomycinem u infekcí vyvolaných MRSA (110). Tabulka č. 5 přináší přehled modifikací

iniciální antibiotické terapie při známé kolonizaci/předchozí infekci způsobené rezistentními kmeny bakterií.

Zhodnocení iniciální terapie má být provedeno po 24-72 hodinách, s přihlédnutím ke klinickému stavu a výsledkům laboratorních a mikrobiologických vyšetření. V případě eskalační strategie a přetrvávající horečky více než 72 hodin nebo při klinickém zhoršení, je na místě rozšíření antiinfekční terapie - cílem je pokrýt G- polyrezistentní kmeny bakterií (karbapenem ± aminoglykosid/kolistin), anaerobní bakterie a možnou mykotickou infekci (mikafungin a caspofungin při kandidémii či vorikonazol při podezření na invazivní aspergilózu) (81,111). Přidání metronidazolu do empirické terapie má být zváženo u neutropenických nemocných s GIT symptomatologií (bolesti břicha, průjem, perianální afekce) (76). Samozřejmostí je pátrání po zdroji infekce využitím zobrazovacích vyšetření (HRCT, ultrasonografie) či speciálních mikrobiologických testů a metod při podezření na atypického původce infekce. Při de-eskalační strategii je cílem postupně snižovat rozsah antibiotické terapie u stabilního nemocného (případně s jasnou etiologií) jako prevence toxicity léčby a selekčního tlaku antiinfekčních léků. V případě mikrobiologicky dokumentované infekce mohou být in vitro výsledky citlivosti podkladem pro cílenou léčbu. Stále diskutovanou otázkou zůstává optimální délka antibiotické terapie. V případě dobrého klinického stavu bez známek infekce a $ANC > 0,5 \times 10^9/l$, je možné antibiotickou léčbu ukončit (52). Ve studii Aguilar-Guisado et al nevedlo vysazení empirické antibiotické terapie před regenerací ANC nad $0,5 \times 10^9/l$ u nemocných s hematologickou malignitou v dobrém klinickém stavu, afebrilních nejméně 72 hodin, k vyššímu počtu nežádoucích událostí. Průměrná doba bez antibiotické terapie byla signifikantně kratší ve srovnání se skupinou, kde nemocní dostávali terapii až do regenerace granulopoezy (16,1 vs. 13,6 dne, $p = 0,026$) (112). Podobné výsledky byly pozorovány i další studií u nemocných s MDS/AML podstupujících indukční terapii. Ukončení empirické antibiotické terapie febrilní neutropenie po 3 dnech, při nepřítomnosti klinických nebo mikrobiologických známek infekce, nevedlo k významně vyšší nutnosti přijetí na jednotku intenzivní péče nebo úmrtí (12,5 % vs 8,9 %, $p = 0,17$), avšak vedlo k signifikantnímu zkrácení délky antibiotické terapie (9 vs. 19 dní, $p < 0,001$) (113). Při rozhodování je nutný individuální přístup vycházející z přítomnosti rizikových faktorů – pokračující mukozitida, přítomnost CŽK či potřeba podání dalšího cyklu onkologické léčby nebo invazivního výkonu. Aplikace granulocytárních transfuzí může být zvážena u neutropenických nemocných s infekcí progredující navzdory maximální antimikrobiální a podpůrné terapii. Pro rutinní podávání

granulocytárních transfuzí však zatím neexistují randomizované studie s dostatečně validními výsledky, možnost jejich použití je značně závislá na přístupu pracoviště (114-116).

3.2.7. Prevence infekčních komplikací

Prevenici infekčních komplikací je možno obecně rozdělit na primární – aplikace granulocytárních růstových faktorů (G-CSF) zkracujících délku a hloubku neutropenie, jako nejvýznamnějšího rizikového faktoru, a sekundární - podávání antimikrobiálních preparátů - antibiotická a antimykotická profylaxe či podávání jiných chemoterapeutik v indikaci protiinfekční profylaxe. Součástí prevence infekčních komplikací u rizikových skupin pacientů je i vakcinace proti vybraným onemocněním - chřipce či COVID-19. Neméně důležitá je i vakcinace členů domácnosti a zdravotníků. Další režimová opatření k zabránění přenosu infekcí zahrnují hygienu rukou, ochranu dýchacích cest, reverzní izolaci (v případě alogenních transplantací krvetvorby doplněnou o HEPA filtraci vzduchu) či omezení pobytu a činností v prostředí s vysokou koncentrací fungálních spor (zahradničení, stavební práce) (117,118).

G-CSF. Profylaktická aplikace růstových faktorů vede k signifikantnímu snížení mortality u nemocných dostávajících myelosupresivní léčbu, její podání by mělo být zváženo u pacientů dostávajících chemoterapii s vysokým rizikem vzniku FN (≥ 20 %) dle EORTC kritérií, ale i u nemocných se středním rizikem (10-20 %) v kombinaci s dalšími rizikovými faktory - těžce předlžené nemoci, přidružená onemocnění, věk nad 65 let či riziko horších výsledků terapie malignity při nutnosti redukce či posunutí onkologické léčby (46,119,120). Stále diskutovanou otázkou zůstává riziko indukce akutní myeloidní leukémie/myelodysplastického syndromu (MDS) v důsledku aplikace G-CSF. V systematickém přehledu zahrnujícím 25 studií a více než 12 000 nemocných bylo podání G-CSF asociováno se signifikantně vyšším rizikem vzniku myeloidních malignit, avšak v souborech nemocných dostávajících profylaxi byla podávána intenzivnější onkologická léčba a celková mortalita byla ve výsledku významně nižší (120).

Antibiotická profylaxe. Cílem profylaktického podávání antibiotik je snížení výskytu bakteriémie a závažných infekcí u neutropenických nemocných. Antibiotická profylaxe vedla k významnému snížení mortality a výskytu klinicky a mikrobiologicky dokumentovaných infekcí v populaci neutropenických nemocných, její účinnost byla prokázána systematickým přehledem hodnotícím výsledky 109 studií s více než 13 500 nemocnými (121). Použití antibiotické profylaxe je doporučováno jen u nemocných s očekávanou délkou neutropenie ($ANC < 0,1 \times 10^9/l$) nad 7 dní nebo v případě přítomnosti rizikových faktorů zásadně

zvyšujících riziko infekce (60,122). Mezi nejčastěji v současnosti používaná antibiotika v profylaktické indikaci patří fluorochinolony - levofloxacin (500 mg 1x denně) nebo ciprofloxacin (500 mg 2x denně). Antibiotická profylaxe však představuje selekční tlak a vede k šíření bakteriální rezistence (123). Rezistentní kmeny enterobakterií mohou působit jako zdroj rezistentních genů i pro jiné druhy bakterií (56). Nárůst bakteriální rezistence představuje rizikový faktor pro selhání iniciální empirické terapie, proto by měla být indikace antibiotické profylaxe rezervována jen pro nemocné s vysokým rizikem vzniku infekčních komplikací - pacienti podstupující indukční léčbu pro akutní leukémii či alogenní TKB a to až po pečlivém zvážení všech možných důsledků (122).

Antimykotická profylaxe. U nemocných s vysokým rizikem IFI v důsledku prolongované a hluboké neutropenie je antimykotická profylaxe standardní součástí preventivní strategie. Profylaxe flukonazolem vedla ke snížení výskytu invazivních kandidóz, novým problémem se však staly IFI vyvolané vláknitými houbami (82,84,85). Novější azolová antimykotika (posakonazol, vorikonazol) prokázala účinnost i proti vláknitým houbám (*Aspergillus* sp.) a představují tak vhodnou volbu pro vysoce rizikové nemocné podstupující indukční léčbu pro akutní leukémii, MDS či TKB (84,85,124). Nemocní s kumulativním rizikem vzniku pneumocystové pneumonie > 3,5 % jsou indikováni k profylaxi kotrimoxazolem (960 mg 2-3x týdně). Profylaxe je doporučována u pacientů podstupujících alogenní TKB, intenzivní léčbu pro maligní lymfoproliferace či dlouhodobou kortikoterapii (> 20 mg prednisonu po dobu 4 týdnů) (94, 117).

Antivirová profylaxe. Nemocní podstupující alogenní TKB představují populaci nejvíce ohroženou virovými infekcemi. Některé infekce jsou specifické pro určité fáze transplantačního průběhu, jiné se mohou objevit kdykoliv. Infekce způsobené HSV1 a HSV2 jsou nejčastější v období před příhojením, naopak CMV či HHV6 v období časně po příhojení štěpu, EBV a VZV pak ještě v pozdějším období. Prevence reaktivace HSV1 a 2 či VZV je podle NCCN (National Comprehensive Cancer Network) doporučení indikována u nemocných podstupujících terapii pro nádorové lymfoproliferace (maligní lymfomy, chronická lymfocytární leukémie, mnohočetný myelom), dále u nemocných léčených s akutními leukémiemi a podstupujících TKB či s chronickou GVHD vyžadující terapii kortikosteroidy. Další rizikovou skupinou jsou nemocní léčení proteazomovými inhibitory. V indikaci profylaxe je nejčastěji užívaným preparátem aciklovir či valaciclovir. Podávání nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (např. entecavir nebo tenofovir) je doporučeno u nemocných s vysokým rizikem reaktivace hepatitidy B v průběhu protinádorové terapie (117,125).

3.2.8. Obrazová příloha

Tabulka č. 4: MASCC skórovací index (volně upraveno podle Klustersky et al., 2000).

Hodnocený parametr	Body
Žádné nebo mírné symptomy nemoci ^{1,2}	5
Střední symptomy nemoci ¹	3
Nepřítomnost hypotenze	5
Nepřítomná chronická obstrukční plicní nemoc	4
Solidní tumor/bez anamnézy mykotické infekce	4
Nepřítomnost dehydratace	3
Ambulantní nemocný	3
Věk < 60 let	2

¹vybrat pouze jednu možnost, ² definované jako nepřítomnost následujících stavů: hypotenze, respirační selhávání, stav vyžadující hospitalizaci na jednotce intenzivní péče, aktivní krvácení nebo diseminovaná intravaskulární koagulopatie, alterace vědomí, srdeční selhání či změny rytmu vyžadující terapii, renální selhání vyžadující léčbu, jiné stavy bránící per os terapii.

Tabulka č. 5: Modifikace iniciální antibiotické terapie při známé kolonizaci/předchozí infekci způsobené rezistentními kmeny bakterií (volně upraveno podle Bassetti et al., 2013).

Rezistentní bakterie	1. volba	2. volba
MRSA	daptomycin, linezolid	vankomycin
VRE	daptomycin, linezolid	tigecyklin
ESBL	meropenem	ertapenem
CPE	meropenem ¹ + tigecyklin+ kolistin	tigecyklin + gentamycin + kolistin
MDR <i>P. aeruginosa</i>	piperacilin/tazobaktam + amikacin	piperacilin/tazobaktam + kolistin

MRSA - methicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*, VRE - vankomycin-rezistentní enterokoky, ESBL - enterobakterie produkující širokospektré β -laktamázy, CPE - enterobakterie produkující karbapenemázy, MDR - multirezistentní kmen, ¹meropenem ve vysokém dávkování (6g/den)

3.3. COVID-19 u nemocných s vybranými onemocněními krevetvorby

3.3.1. Epidemiologie a charakteristika COVID-19

Infekce COVID-19 je způsobená novým druhem koronaviru označovaným jako SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). Virus, původně označovaný jako 2019-nCoV, byl poprvé identifikován ve Wu-chanu, hlavním městě čínské provincie Chu-pej, koncem roku 2019. Je řazen mezi koronaviry, což jsou RNA viry patřící do čeledi Coronaviridae (126). Po rozšíření z čínského Wu-chanu, způsobil virus celosvětovou pandemii trvající „ve vlnách“ až do současnosti. Zdrojem nákazy je infikovaný člověk, i s bezpříznakovým průběhem onemocnění. Infekční agens se šíří vzdušnou cestou kapénkami a aerosolem, převážně do vzdálenosti 2 metrů. Jiné cesty přenosu jsou možné (zanesení nákazy na sliznice rukama), ale jsou pro šíření infekce málo významné (127). V době přípravy této práce, 19. prosince 2021, bylo na světě podle stránek WHO celosvětově prokázáno téměř 272 milionů případů onemocnění a 5,3 milionů úmrtí v souvislosti s pandemií (128). Ve stejnou dobu bylo v České republice podle stránek Ministerstva zdravotnictví České republiky potvrzených přibližně 2 403 000 případů onemocnění s mortalitou 35 223 nemocných (smrtnost 1,5 %) (129). Přestože teoretické i praktické poznatky o patogenezi, klinických projevech, terapii i možnostech prevence se neustále zpřesňují, onemocnění COVID-19 má stále zásadní dopady na fungování zdravotnictví i celé populace.

3.3.2. Klinický obraz

I když se onemocnění dominantně manifestuje symptomy respirační infekce a horečkami, průběh může být velmi variabilní, od zcela asymptomatického až po akutní respirační selhání. Inkubační doba je 2-14 dní, nejčastěji k manifestaci infekce dochází v horizontu 4-6 dní. Mezi nejčastější klinické příznaky patří horečka (43 % nemocných), bolesti svalů (36 % nemocných), kašel (50 % nemocných) a dušnost (28 % nemocných). Další klinické příznaky byly popsány u 8-20 % nemocných – bolesti v krku, anosmie a dysgeusie, nauzea, zvracení a průjem, tromboembolické komplikace či život-ohrožující stavy – ARDS (akutní syndrom dechové tísně), septický šok či multi-orgánové selhání (MODS) (130). V rozsáhlé retrospektivní analýze 72 314 případů, Wu et al pozorovali lehký průběh onemocnění u 81 % nemocných, 14 % mělo těžký průběh vyžadující hospitalizaci a oxygenoterapii a 5 % mělo kritický průběh s respiračním selháním, septickým šokem a/nebo MODS. Mortalita v souboru byla 2,3 %, avšak u nemocných starších 80 let dosahovala až 15 % (131). V práci Stokes et al byla

hospitalizace u nemocných s COVID-19 celkem 6x častější a mortalita až 12x vyšší u nemocných s diabetes mellitus, onemocněním kardiovaskulárního systému či chronickým plicním onemocněním (130). Tabulka č. 6 zobrazuje stratifikaci COVID-19 podle klinického průběhu. Pacienti s hematologickou malignitou a syndromy selhání kostní dřeně představují velmi heterogenní populaci nemocných s obecně vysokým rizikem infekčních komplikací. Oproti běžné populaci, má tato skupina nemocných kromě běžně se vyskytujících komorbidit i imunodeficit v důsledku základního onemocnění či protinádorové terapie, což riziko komplikovaného průběhu COVID-19 dále zvyšuje. Mortalita COVID-19 u infikovaných osob (IFR, Infection Fatality Rate) v běžné populaci se pohybuje kolem 1 %, ve skupině nemocných s nádorovým onemocněním však může dosáhnout více než 30 % (132,133). Publikované práce uvádí signifikantně vyšší mortalitu související s COVID-19 u pacientů s hematologickou malignitou starších 60 let a těch, kteří nedosáhli kompletní remise základního nádorového onemocnění (134-136). Nejvíc ohroženou skupinou jsou nemocní se získaným selháním kostní dřeně a akutními leukémiemi, u kterých byla pozorována vyšší infekční mortalita než u nemocných s lymfoproliferativními malignitami (134,137). Důležitým údajem v hodnocení dopadů pandemie COVID-19 na populaci hematologických nemocných bude však kromě mortality na infekční komplikace, i mortalita na základní nádorová onemocnění, v důsledku odkladu protinádorové terapie způsobeného infekčními komplikacemi.

3.3.3. Diagnostika, terapie a prevence infekce vyvolané virem SARS-CoV-2

Diagnostika. Základním diagnostickým testem k průkazu infekce virem SARS-CoV-2 je PCR (polymerázová řetězová reakce) vyšetření, které se provádí výtěrem z nosohltanu, případně z dolních dýchacích cest při umělé plicní ventilaci. U nemocných s maligními onemocněními krvetvorby byla pozorována delší perzistence SARS-CoV-2 RNA pro překonání infekce (138,139). Pozitivní antigenní test ve vzorku z horních dýchacích cest je u symptomatického nemocného považovaný za průkaz infekce COVID-19 svědčící pro vysokou virovou nálož a nakažlivost infikované osoby, u asymptomatického nemocného je potřeba výsledek ověřit PCR testem (139). V meta-analýze Buitrago-Garcia mělo až 20 % nakažených nemocných asymptomatický průběh onemocnění (140). Vždy je proto nutná korelace výsledků diagnostických vyšetření, klinického obrazu a epidemiologické anamnézy u nemocného. Ani negativní výsledek PCR vyšetření infekci zcela nevylučuje, opakování testů je pak vhodné u nemocných při trvajícím podezření v odstupu 2-5 dní (139). Protilátková odpověď u infekce COVID-19 je pozorována v horizontu 2-3 týdnů od nástupu nemoci. IgM a IgG protilátky se

mohou tvořit zároveň, někdy dokonce jsou IgG protilátky detekovatelné dříve. Ve studii Long et al zahrnující 285 nemocných, byly IgG protilátky zachycené prakticky u 100 % nemocných 17-19. den po nástupu infekce, avšak IgM jen u 94,1 % v horizontu 20-22 dní po nástupu symptomů. Signifikantně vyšší titry protilátek byly pozorované u nemocných s těžkým průběhem (141). Vyšetřovat lze protilátky proti N-proteinu nebo S-proteinu, po prodělané infekci jsou detekovatelné oba typy protilátek (pokud je nemocný vytvoří), naopak očkované osoby vytváří jen protilátky proti S-proteinu (139). Osoby s asymptomatickým průběhem onemocnění zůstávají séronegativní v 15-40 % případů, osoby se symptomatickým průběhem onemocnění pak asi jen v 5 % případů (142). Ve skupině 261 nemocných s nádorovými onemocněními, včetně hematologických malignit, byla serokonverze zjištěna signifikantně častěji u nemocných léčených pro solidní tumor než pro hematologickou malignitu (94,5 % vs. 81,7 %, $p = 0,04$). Signifikantně negativně bylo vytvoření IgG protilátek asociováno s předchozí anti-CD20 terapií a transplantací krvetvorných buněk ($p = 0,00013$, resp. $p = 0,0057$) (143). Vyšetření protilátek není vhodné k hodnocení aktivní infekce, může však pomoci při epidemiologických prevalenčních studiích a v situaci, kdy je vysoké klinické podezření na COVID-19, ale PCR testy jsou opakovaně negativní (139).

Další laboratorní a zobrazovací vyšetření. Součástí komplexního vyšetření u nemocných s COVID-19 jsou kromě průkazu infekce samotné i další laboratorní, zobrazovací a ostatní mikrobiologická vyšetření. V krevním obraze je často pozorována leukopenie, v biochemickém screeningu pak zvýšení jaterních enzymů, laktátdehydrogenázy (LDH) a CRP. U pacientů s respirační nedostatečností a v intenzivní péči je vhodné vyšetření krevních plynů (Astrup). Častým nálezem je elevace D-dimerů, která podle některých studií predikuje těžší průběh onemocnění s vyšší mortalitou (144,145). Mezi základní vyšetření patří rentgenový snímek plic, až 75 % případů bylo ve studii Chen et al manifestováno bilaterální pneumonií. Při HRCT plic jsou pak při COVID-19 pozorovány multifokální opacity mléčného skla hlavně v periferních lokalizacích (146). Průběh onemocnění může být komplikovaný koinfekcí nebo superinfekcí, vždy je proto důležitý komplexní mikrobiologický screening. Zvýšené parametry zánětu (zejména CRP) patří k běžným nálezům u COVID-19. Na bakteriální superinfekci je nutno pomýšlet při jednostranném plicním postižení či při klinickém obraze sepse, zhoršení ventilačních parametrů a vzestupu prokalcitoninu, často od druhého týdne intenzivní péče (139).

Symptomatická terapie. Léčbu onemocnění vyvolaného virem SARS-CoV-2 můžeme rozdělit na část symptomatické terapie, potlačující doprovodní příznaky nemoci, a specifické

terapie s protivirovým účinkem. Rozsah potřebných léčebných opatření je pak určen podle klinické formy onemocnění, jak ukazuje tabulka č. 7. Do portfolia symptomatičké péče patří antipyretika podávané při horečce a mající i analgetický účinek. Další skupinou léků jsou antitusika, případně v kombinaci s mukolytikem. Při známkách obstrukce dýchacích cest jsou pak indikována bronchodilatancia – nejčastěji salbutamol či ipratropium. Oxygenoterapie je nutná u hypoxických nemocných, podle stavu pacienta se používá nosní kanyla, kyslíková maska, vysokoprůtoková nazální oxygenoterapie či umělá plicní ventilace. U pacientů s pneumonií je vhodným doplňkem respirační terapie aktivní polohování. Samozřejmostí je léčba akutních a chronických komorbidit, adekvátní hydratace a nutrice. Součástí terapie je i prevence tromboembolických komplikací (139).

Specifická terapie. V časných stádiích infekce je specifická terapie zaměřená na intervence s protivirovým účinkem, mající za cíl zabránit replikaci viru a předejít tak závažnému klinickému průběhu onemocnění. Z antivirotik jsou v České republice aktuálně dostupné 2 preparáty – remdesivir a favipiravir. Remdesivir je indikován k léčbě COVID-19 u nemocných vyžadujících oxygenoterapii, ne však umělou plicní ventilaci (147). V retrospektivní studii z Izraele zahrnující 313 nemocných s hematologickou malignitou, bylo použití remdesiviru asociováno se signifikantním poklesem mortality ($p = 0,021$) (148). Favipiravir je aktuálně (prosinec 2021) v České republice dostupný ve specifickém léčebném programu. Indikován je u dospělých nemocných s prokázanou infekcí virem SARS-CoV-2 s mírným nebo středně závažným průběhem bez pneumonie nebo s radiologicky prokázanou pneumonií bez závažné hypoxémie a při nemožnosti podání monoklonálních protilátek a současně s vysokým rizikem závažného průběhu a/nebo hospitalizace (149). Neutralizační účinky na virus má rekonvalescentní plazma i monoklonální protilátky casirivimab/imdevimab a bamlanivimab/etesevimab. Použití rekonvalescentní plazmy vedlo ve studii Thompson et al k významné redukci mortality u nemocných s nádorovými onemocněními krvinek (150). Ve studii fáze 3 byl hodnocen efekt časného podání kombinace bamlanivimabu a etesevimabu vs. placebo ve skupině u 1035 rizikových nemocných s dominantně interními komorbiditami. Kombinace protilátek vedla k signifikantnímu snížení počtu hospitalizací v souvislosti s COVID-19 (1,2 % vs. 7,0 %, $p < 0,001$) a snížení infekční mortality (0 % vs. 1,7 %). Podání protilátek vedlo až k 16-násobní redukci virové nálože ve srovnání s placebem ($p < 0,001$) (151). V další studii vedla kombinace protilátek casirivimab/imdevimab k významnému snížení počtu hospitalizací u nemocných s COVID-19 infekcí a rizikem závažného průběhu onemocnění (152). První zkušenosti s podáním neutralizačních monoklonálních protilátek se

zdají být slibné i u nemocných s hematologickými malignitami, zatím však nebyly publikovány rozsáhlejší studie (153).

V pozdějších stadiích plně rozvinuté infekce se terapie soustředí na potlačení přehnané zánětlivé reakce organismu. V této indikaci je standardem dexamethason v dávce 6 mg jednou denně u všech nemocných vyžadujících oxygenoterapii včetně UPV (139). Efekt podávání dexamethasonu v dávce 6 mg pro die byl prokázán ve studii RECOVERY. Podání dexamethasonu vedlo k signifikantnímu snížení mortality ve srovnání se skupinou léčenou obvyklým způsobem (22,9 % vs. 25,7 %, $p < 0,001$). Z podání dexamethasonu významně profitovali nemocní vyžadující UPV, kde byla redukce mortality ještě markantnější (29,3 % vs. 41,4 %, $p < 0,001$). Naopak vyšší mortalita byla pozorována ve skupině nemocných nevyžadujících oxygenoterapii léčené dexamethasonem (17,8 % vs. 14,0 %) (154). Další léky s imunosupresivním potenciálem jsou v současnosti intenzívně zkoumány – baricitinib a tocilizumab, naopak jiné léky, do kterých byly vkládány naděje – hydroxychlorochin, azitromycin, interferony, isoprinosin či ivermektin ve studiích neprokázali dostatečnou efektivitu a mají dnes okrajový význam (139).

Preventivní opatření. Soubor preventivních opatření k zabránění přenosu infekce COVID-19 lze rozdělit na nespecifická, režimová opatření vycházející z charakteru šíření onemocnění, tj. nošení ochrany dýchacích cest, udržování odstupu min. 2 metry, vyhýbání se místům s velkou koncentrací osob, hygiena rukou a dezinfekce prostředí (155). Mezi specifická opatření patří vakcinace a postexpoziční profylaxe monoklonálními protilátkami uvedenými výše. Očkování je vysoce účinnou strategií ke zvládnutí pandemie COVID-19, vedoucí ke snížení pravděpodobnosti závažného průběhu onemocnění, hospitalizace a úmrtí na infekci (156). Přehled vakcín požívaných v České republice ukazuje tabulka č. 8. Výsledky studií naznačují nižší protilátkou odpověď ve skupině nemocných léčených pro maligní onemocnění krvinek v důsledku základního onemocnění a/nebo protinádorové terapie s imunosupresivním potenciálem. Malard et al zaznamenali signifikantně nižší protilátkovou odpověď po 2 dávkách vakcíny BNT162b2 u nemocných s maligními onemocněními krvinek ve srovnání se zdravou populací ($p = 0,0002$). Jen 47 % nemocných dosáhlo dostatečné hodnoty anti-S IgG (≥ 3100 UA/ml) den 42 po očkování ve srovnání s 87 % v kontrolní skupině (157). Další analýza hodnotící serokonverzi po podání mRNA vakcín u nemocných s hematologickou malignitou prokázala produkci protilátek u 75 % nemocných. Nemocný s B-lymfoproliferativními onemocněními měli nejnižší seropozitivitu (44-79 %), naopak nemocní s akutními leukémiemi byli seropozitivní v 88-91 % případů (158).

3.3.4. Obrazová příloha

Tabulka č. 6: Klinické formy COVID-19 (volně upraveno podle Štefan et al., 2021).

<p><u>Asymptomatická či presymptomatická forma</u></p> <p>Absence klinických příznaků covidu-19</p> <ul style="list-style-type: none">- u asymptomatické formy se příznaky nevyvinou po celou dobu subklinické infekce- u presymptomatické formy se následně rozvinou příznaky covidu-19
<p><u>Mírná forma</u></p> <p>Přítomnost jednoho či více klinických příznaků covidu-19:</p> <ul style="list-style-type: none">- horečka, bolesti v krku, kašel, únava, bolesti svalů a kloubů, nauzea, zvracení, průjem, ztráta chuti a čichu a další <p>Bez dušnosti či radiologických známek postižení dolních dýchacích cest (pneumonie)</p>
<p><u>Středně závažná forma</u></p> <p>Viz výše plus dušnost či radiologické známky postižení dolních dýchacích cest (pneumonie)</p> <p>SpO₂ je ≥ 94 % na vzduchu</p>
<p><u>Závažná forma</u></p> <p>Viz výše plus známky závažného postižení dolních dýchacích cest (pneumonie):</p> <ul style="list-style-type: none">- jedno či více z následujícího: významná dušnost, tachypnoe > 30/minutu, radiologické známky postižení > 50 % plicního parenchymu <p>SpO₂ je < 94 % na vzduchu</p>
<p><u>Kritická forma</u></p> <p>Viz výše plus jedno či více z následujícího:</p> <ul style="list-style-type: none">- respirační selhání, septický šok, multiorgánové selhání

Tabulka č. 7: Doporučení pro specifickou léčbu COVID-19 podle klinické formy (volně upraveno podle Štefan et al., 2021).

<p><u>Asymptomatická forma</u></p> <ul style="list-style-type: none">- bez specifické terapie- u rizikových pacientů zvážit monoklonální protilátky (casirivimab/imdevimab, bamlanivimab/etesevimab)
<p><u>Mírná forma (bez dušnosti, bez rtg obrazu pneumonie, ambulantně)</u></p> <ul style="list-style-type: none">- bez specifické terapie- u rizikových pacientů monoklonální protilátky- u rizikových pacientů, kteří nesplní kritéria pro podání monoklonálních protilátek, možno zvážit podání rekonvalescentní plasmy event. favipiraviru
<p><u>Středně těžká forma (dušnost, rtg obraz pneumonie, bez oxygenoterapie)</u></p> <ul style="list-style-type: none">- u pacientů s rizikem tromboembolismu antikoagulační profylaxe- není doporučeno podání kortikoidů
<p><u>Těžká forma (rtg obraz pneumonie, oxygenoterapie, HFOT nebo NIV, za hospitalizace)</u></p> <ul style="list-style-type: none">- remdesivir- dexamethason a/nebo baricitinib- antikoagulační profylaxe
<p><u>Kritická forma (v intenzivní péči, invazivní ventilace či ECMO)</u></p> <ul style="list-style-type: none">- dexamethason- antikoagulační profylaxe- tocilizumab- není doporučeno podání remdesiviru a baricitinibu

HFOT - vysokoprůtoková oxygenační terapie, NIV – neinvazivní ventilace, ECMO – extrakorporální membránová oxygenace

Tabulka č. 8: Přehled vakcín proti COVID-19 dostupných v České republice (volně upraveno podle Štefan et al., 2021).

Název, výrobce	Charakteristika vakcíny
Comirnaty (BTT162b2) Pfizer/BioNTech	Spike protetin kódovaný mRNA v lipidové nanočásticové kapsuli
Spikevax (mRNA-1273) Moderna	S-2P-protein (modifikovaný spike protein s trans-membránovou kotvou) kódovaný mRNA v lipidové nanočásticové kapsuli
Vaxzevria (AZD1222; ChAdOx1) Astra Zeneca/Univ. of Oxford	Vektorová vakcína: šimpanzí nereplikační adenovirus se spike proteinem
COVID-19 Vaccine Janssen (Ad26.COV2.S; (JNJ- 78436735) Janssen (Johnson & Johnson)	Vektorová vakcína: lidský nereplikační adenovirus (Ad26) se spike proteinem

4. Vlastní práce

4.1. Podstudie 1: Infekční komplikace indukční terapie akutní myeloidní leukémie bez rutinního použití antibiotické profylaxe

4.1.1. Cíle práce

Cílem práce je komplexně zmapovat výskyt infekčních komplikací u nemocných s AML podstupujících indukční terapii podle protokolu „7+3“ bez rutinní antibiotické profylaxe, léčených v jednom centru specializované hematologické péče, na Hemato-onkologické klinice LF UP a FN Olomouc, v průběhu 15 let. Práce současně hodnotí etiologické spektrum původců infekčních komplikací a vývoj antibiotické rezistence v kontextu spotřeby jednotlivých tříd antibiotik. Součástí analýzy je zhodnocení významu rizikových faktorů vzniku infekčních komplikací, jejich vliv na výsledky terapie základního onemocnění a srovnání dat s publikovanými soubory nemocných, kteří v průběhu terapie dostávali antibiotickou profylaxi. V teoretické části práce je diskutován vývoj nových léčebných modalit u AML rozšiřujících terapeutické možnosti protokolu „7+3“, vlastní práce pak diskutuje vliv dosažení kompletní remise na výskyt infekčních komplikací a mortalitu v kontextu charakteristiky souboru nemocných a složení indukční terapie.

4.1.2. Úvod

Akutní myeloidní leukémie (AML) jsou heterogenní skupinou maligních onemocnění krvetvorby. Základem kurativní léčby AML je indukční chemoterapie, jejímž cílem je navození kompletní remise (KR) onemocnění. Infekční komplikace představují významnou příčinu mortality v průběhu indukční chemoterapie (3). Nedostatek zralých granulocytů, v důsledku základního onemocnění či chemoterapie, je nejvýznamnějším rizikovým faktorem vzniku infekčních komplikací. Souvislost mezi klesajícím počtem cirkulujících zralých leukocytů a vyšším výskytem infekčních komplikací u nemocných s akutní leukémií publikovali Bodey et al již v roce 1966 (44). Riziko infekce významně stoupá s hloubkou poklesu a délkou trvání neutropenie. Mezi další rizikové faktory infekčních komplikací patří komorbidity, porušení mukokutánních bariér v důsledku invazivních vstupů či chemoterapie a kolonizace virulentními patogeny (159). Febrilní neutropenie představuje jednu z nejčastějších urgentních situací u pacientů s AML podstupujících intenzivní protinádorovou léčbu. Zavedení empirické antibiotické léčby vedlo k významnému poklesu mortality na iniciální infekci, novou terapeutickou výzvou se však záhy staly nákazy způsobené multirezistentními kmeny bakterií (160). Navzdory pokrokům v podpůrné léčbě, zůstává indukční chemoterapie jednou z nejrizikovějších fází léčby AML, s mortalitou dosahující 5 % v rozvinutých krajinách, ale až 15-25 % v rozvojových krajinách. Příčinou je vysoká incidence infekcí vyvolaných multirezistentními bakteriemi v důsledku neregulované spotřeby antibiotik (161-165). Infekční komplikace v průběhu indukce vedou nejen ke zvýšení mortality, ale v jejich důsledku dochází i k opoždění v podání konsolidace nebo nemožnosti intenzifikace terapie se zvýšeným rizikem relapsu a úmrtí na základní onemocnění (166). Problematika infekčních komplikací proto představuje integrální součást komplexní péče o nemocné s AML.

4.1.3. Pacienti a metodika

Pacienti a indukční chemoterapie. Práce je retrospektivní popisnou analýzou souboru nemocných s AML léčených na Hemato-onkologické klinice Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc v období od 1.1.2006 do 31.12.2020. Do souboru byli zařazeni všichni dospělí nemocní (≥ 18 let) s non-M3 AML podle ELN (European Leukemia Net) 2017 diagnostických kritérií, kteří ve sledovaném období podstoupili první cyklus indukční chemoterapie podle protokolu „7+3“ (cytosinarabinosid 100-200 mg/m²/den v kontinuální 24-hodinové infuzi 7 dní, v kombinaci s mitoxantronem 7,5-12 mg/m²

nebo daunorubicinem 45-90 mg/m² či idarubicinem 12 mg/m² podaným hodinovou infuzí celkem 3 dny), případně v kombinaci s gemtuzumab ozogamicinem a/nebo FLT3 inhibitorem (9). Ve sledovaném období podstoupilo 1. cyklus indukční chemoterapie celkem 258 nemocných, z toho 242 nemocných dostalo indukci podle protokolu „7+3“. Celkem 16 nemocných bylo léčeno podle jiných protokolů a do analýzy nebyli zařazeni. Midostaurin byl v dávce 100 mg pro die podáván u vybraných nemocných s prokázanou *FLT3-ITD* nebo *FLT3-TKD* mutací 8.-21. den indukce. V jednom případě byla terapie vedena podle studiového protokolu AC 220-A-U302 (randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III s quizartinibem v kombinaci s indukční chemoterapií) (167). Gemtuzumab ozogamicin byl podáván v dávce 3 mg/m² (maximálně 5 mg/aplikace) 1., 4. a 7. den indukce.

Podpůrná terapie a management infekčních komplikací. Léčba nemocných probíhala na 2lůžkových pokojích s vlastním sociálním zařízením, vybavených vzduchotechnikou bez HEPA filtrace. U všech nemocných byl při zahájení terapie zajištěn centrální žilní vstup, přičemž u 234 (96,7 %) nemocných byl použitý centrální žilní katetr (dominantně kanylací vena jugularis interna nebo vena subclavia) a u 8 (3,3 %) nemocných PICC (Peripherally Inserted Central Catheter). Při přijetí bylo u všech nemocných provedeno kompletní kultivační vyšetření (výtěr z krku, moč, stolice, eventuálně perianální stěr, případně výtěr z infekčního ložiska) a sérologický screening (chlamydie, mykoplazmata, CMV, *Toxoplasma gondii*, infekční hepatitidy, lues a HIV), včetně PCR stěru na SARS-CoV-2 od března 2020. Další kultivační vyšetření byla prováděna minimálně jednou týdně nebo při známkách infekce vyžadující nasazení či změnu antiinfekční terapie.

V souboru nemocných nebyla standardně používaná antibiotická profylaxe, s výjimkou 2 nemocných (umělá srdeční chlopeč, krvácení do gastrointestinálního traktu). Antimykotická profylaxe byla použita v souladu se soudobými doporučeními a indikačními kritérii jednotlivých antimykotik. Celkem 105 (43,4 %) nemocných dostávalo v indikaci antimykotické profylaxe posakonazol (suspenzi nebo tablety), 97 (40,1 %) flukonazol a 10 (4,1 %) nemocných itrakonazol. Další antimykotika – anidulafungin, mikafungin a vorikonazol byly každé v indikaci primární antimykotické profylaxe použity méně než u 10 nemocných. Bez antimykotické profylaxe podstoupilo indukční terapii celkem 20 (8,3 %) nemocných. Graf č. 1 zobrazuje antimykotickou profylaxi v souboru nemocných. Antivirová profylaxe aciklovirem ani profylaxe pneumocystové pneumonie kotrimoxazolem nebyla paušálně používána.

Při nástupu horeček nebo klinických známkách infekce byla provedena kultivační vyšetření včetně 2 párů hemokultur a zahájena empirická antibiotická terapie 1. linie, obvykle ve složení amoxicilin/kys. klavulanová a gentamicin, případně piperacilin/tazobaktam, s následnou úpravou podle výsledků kultivačních vyšetření. Použití kombinace amoxicilin/kys. klavulanová a gentamicinu bylo rezervováno pro nemocné bez známé kolonizace rezistentními bakteriálními kmeny, jinak byl standardem léčby piperacilin/tazobaktam. Při perzistenci horeček nebo klinických známkách progresu infekce, bez kultivačního průkazu infekčního agens, byla léčba eskalována na 2. linii empirické antibiotické terapie ve složení ceftazidim/meropenem, vankomycin a amikacin/gentamicin, následně pak na 3. linii léčby ve složení cefepim/tigecyklin a teikoplanin. Protokoly empirické antibiotické terapie byly v průběhu let průběžně aktualizovány na základě dlouholetých zkušeností, monitorace výskytu bakteriálních patogenů, včetně jejich rezistence a doporučení Antibiotického centra Ústavu mikrobiologie. Indikace ukončení antibiotické terapie nebyly striktně stanoveny, vždy byly hodnoceny klinické známky infekce, dynamika laboratorních markerů infekce a předpokládaná délka neutropenie. Úprava antimykotické profylaxe/terapie byla indikována při klinických, radiologických nebo laboratorních známkách svědčících pro invazivní mykotickou infekci nebo při perzistenci horeček nereagujících na širokospektrou antibiotickou terapii v délce 3-5 dnů. Granulocytární růstové faktory nebyly rutinně používány ke zkrácení délky neutropenie. Indikovány byly jen v případě život-ohrožujících infekčních komplikací samostatně nebo v kombinaci s granulocytárními náplavy, případně při pomalé regeneraci granulopoezy po indukční léčbě (> 30 dní od zahájení terapie). Invazivní mykotické infekce byly klasifikovány podle European Organisation for Research and Treatment of Cancer a Mycosis Study Group (EORTC/MSG) (168). Antibiotická rezistence byla hodnocena podle mezinárodních doporučení publikovaných Magiorakos AP. et al (169).

Metodika hodnocení infekčních komplikací. Febrilní epizoda (FE) byla definována jako událost, kdy u nemocného s horečkou $\geq 38,0$ °C bylo nutné systémové nasazení/změna antimikrobiální terapie při podezření na infekci na základě klinických, laboratorních či zobrazovacích vyšetření. Konec febrilní epizody byl definován dnem, kdy teploty byly nejméně 3 po sobě následující dny pod 37,5 °C bez medikace antipyretik či kortikosteroidů. Etiologie FE byla následně určena jako klinicky definovaná infekce podle postižené lokality – infekce dutiny ústní (odontogenní infekce, stomatitis, gingivitis), infekce v ORL oblasti (sinusitis, pharyngitis, rhinitis), infekce respiračního traktu (pneumonie, bronchitis), infekce měkkých tkání (flegmóna, folikulitis), infekce gastrointestinálního traktu (klostridiová enteritis,

perianální absces, kolitis), urogenitální infekce (uroseps, gynekologické infekce) a jiné. Výskyt herpetických infekcí byl hodnocen bez ohledu na současnou přítomnost FE. Infekce cévního řečiště (BSI, Blood Stream Infection) byla definována pozitivním kultivačním záchytem bakteriálního nebo mykotického agens v hemokultuře při febrilní epizodě. Záchyt běžných kožních komenzálů byl považován za infekci cévního řečiště při průkazu ve 2 časově odlišných odběrech nebo odběrech z odlišných cév a přítomnosti systémových známek infekce (horečka, zimnice nebo hypotenze). Katetrová infekce byla definována kultivačním průkazem agens z hemokultury a vytažené centrální žilní kanyly. Septický šok byl stanoven při infekci cévního řečiště vyžadující podání vazopresorů k udržení středního arteriálního tlaku ≥ 65 mmHg. Jako „horečka nejasného původu“ (FUO – fever of unknown origin) byly označeny FE bez průkazu etiologie infekce na základě klinických, mikrobiologických či radiologických vyšetření. Pokud byla v průběhu FE iniciálně označené jako FUO zjištěna infekční etiologie horečky, byla tato epizoda následně klasifikována jako klinicky nebo mikrobiologicky definovaná infekce.

Další hodnocené parametry. U nemocných v souboru byly dále vyhodnoceny demografické údaje a charakteristika základní nemoci podle ELN 2017 kritérií (9). Komorbidity při stanovení diagnózy byly klasifikovány podle HCT-CI indexu (15). Dále byly analyzovány vybrané laboratorní parametry při stanovení diagnózy AML – hodnota leukocytů, zastoupení blastů v periferní krvi a kostní dřeni, absolutní počet neutrofilů, lymfocytů a hodnota C-reaktivního proteinu. Současně byla hodnocena délka trvání antiinfekční terapie a spotřeba jednotlivých skupin antibiotik, antimykotik a antivirotik. U vybraných parametrů byl hodnocen vliv na výskyt infekčních komplikací v průběhu indukční chemoterapie. Data všech nemocných získaná z dostupné zdravotnické dokumentace byla zpracována anonymně, v souladu s vnitřními předpisy FN Olomouc a Helsinskou deklarácí.

Statistická analýza. K analýze dat byl použit statistický software IBM SPSS Statistics verze 23 (Armonk, NY: IBM Corp.). V kvalitativních parametrech byly soubory porovnány pomocí chí-kvadrát testu, resp. Fisherova přesného testu. Pro porovnání kvantitativních parametrů byl použit Kruskal-Wallis test s Mann-Whitney post-hoc testy. V případě mnohonásobného porovnávání (porovnání tří sledovaných období) byla použita Bonferroniho korekce signifikance. Normalita dat byla ověřena pomocí Shapiro-Wilk testu. Pro porovnání OS (Overall survival) byla použita Kaplan-Meierova analýza. Všechny testy byly provedeny na hladině signifikance 0,05.

4.1.4. Výsledky

Demografické údaje a indukční terapie. Soubor tvořilo celkem 242 nemocných, 124 mužů a 118 žen s mediánem věku 57,0 let (20,9 – 72,3), resp. 55,4 let (24,4 – 69,8). Jako *de novo* AML bylo klasifikováno 191 (78,9 %) případů onemocnění. Celkem 51 (21,1 %) případů bylo hodnoceno jako sekundární AML, přičemž 30 (58,8 %) nemocných mělo v anamnéze diagnózu myelodysplastického syndromu a 21 (41,2 %) nemocných podstoupilo protinádorovou léčbu pro jiné hematologické malignity a solidní tumory. Etiologii případů sekundární AML v souboru nemocných zobrazuje graf č. 2. Normální karyotyp byl zjištěn u 114 (47,1 %) nemocných a změny karyotypu byly popsány u 128 (52,9 %) nemocných. Na základě ELN 2017 rizikové stratifikace byla prognóza AML u 55 (22,7 %) nemocných hodnocena jako příznivá, u 106 (43,8 %) a 81 (33,5 %) nemocných bylo pak riziko hodnoceno jako střední, resp. vysoké. Podle HCT-CI indexu komorbidit mělo skóre 0 celkem 55 (22,7 %) nemocných. Skóre 1 bylo zjištěno u 109 (45,0 %) nemocných a skóre 2, resp. 3 celkem u 39 (16,1 %) a 18 (7,4 %) pacientů. Skóre 4 a víc mělo 21 (8,7 %) nemocných v souboru.

Celkem 141 (58,3 %) nemocných podstoupilo indukční chemoterapii „7+3“ s daunorubicinem a 90 (37,2 %) nemocných s mitoxantronem. Shodně 3 (1,2 %) nemocní podstoupili indukční léčbu „7+3“ s daunorubicinem a midostaurinem, resp. gemtuzumab ozogamicinem. Celkem 5 (2,1 %) nemocných dostalo indukční terapii v jiném složení, kombinujícím další antracykliny a FLT3 inhibitory příp. i gemtuzumab ozogamicin. Tabulka č. 9 přehledně ukazuje složení indukční terapie v souboru nemocných. Indukční terapie byla po zahájení dokončena u 226 (93,4 %) nemocných. Medián předčasného ukončení indukce pro komplikace byl 5. den terapie. Horečky nebo sepse byly příčinou předčasného ukončení terapie u 9 (3,7 %) nemocných, pneumonie u 6 (2,5 %) nemocných a dále byl pozorován 1 (0,4 %) případ hemoragické diatézy. Kompletní remisi po indukční terapii dosáhlo 139 (57,4 %) nemocných, jako perzistence onemocnění byl výsledek léčby hodnocen u 102 (42,1 %) a v jednom případě nebyl výsledek terapie znám.

Infekční komplikace před zahájením indukční terapie. U 144 (59,5 %) nemocných byla zjištěna infekce nebo FUO před zahájením indukční terapie. Horečka nejasného původu byla přítomná u 60 (41,7 %) a infekce u 84 (58,3 %) z této skupiny nemocných. Celkem 26 (31,0 %) nemocných mělo respirační infekci, druhou nejpočetnější skupinou byly infekce v ORL oblasti zjištěné u 25 (29,8 %) nemocných. Infekce v dutině ústní včetně odontogenních fokusů byly popsány u 18 (21,4 %) nemocných a infekce měkkých tkání u 14 (16,7 %) nemocných.

Shodně 2 (2,4 %) nemocní měli gastrointestinální infekci, gynekologickou, resp. urologickou infekci. Sepse způsobená *S. Enteritidis* byla zaznamenána v jednom případě. Celkem 6 (7,1 %) nemocných mělo iniciálně 2 infekční fokusy. Tabulka č. 10 zobrazuje výskyt infekčních komplikací před zahájením indukční terapie. Bez infekčních komplikací před zahájením indukce bylo 98 (40,5 %) nemocných. Systémovou antibiotickou terapii před zahájením indukce dostalo 146 (60,3 %) nemocných, včetně 2 pacientů v profylaktické indikaci.

Infekční komplikace indukční terapie. V průběhu prvního cyklu indukční terapie bylo v souboru 242 nemocných celkem zaznamenáno 363 febrilních epizod (medián 1 FE/indukční terapie). Jedna FE byla zjištěna u 119 (49,2 %) nemocných a 2 FE u 88 (36,4 %) nemocných. Celkem 20 (8,3 %) nemocných mělo 3 FE a jen 2 (0,8 %) nemocní 4 FE. Indukční terapie bez FE proběhla u 13 nemocných (5,4 %). Klinicky definovaná infekce jako příčina FE byla zjištěna celkem u 96 (26,4 %) FE a BSI byla příčinou 69 (19,0 %) FE. Celkem u 29 (8,0 %) FE byla současně přítomná klinicky definovaná infekce doprovázená BSI. Jako FUO bylo hodnoceno 169 (46,6 %) FE. Tabulka č. 11 ukazuje etiologii, medián začátku a délky trvání jednotlivých FE v průběhu indukce.

Klinicky definované infekce (bez ohledu na konkomitantní infekci krevního řečiště) byly dokumentovány dohromady u 125 (34,4 %) FE. Celkem bylo ve sledovaném souboru popsáno 136 klinicky definovaných infekcí v průběhu indukce, přičemž celkem 11 nemocných mělo současně přítomné postižení 2 anatomických lokalit. Nejčastějším typem byly infekce respiračního traktu, zejména pneumonie, tvořící 79 (58,1 %) dokumentovaných infekcí. Druhou nejpočetnější skupinou byly infekce v dutině ústní, představující 15 (11,0 %) případů, následované infekcemi gastrointestinálního traktu, které tvořily 14 (10,3 %) případů klinicky definovaných infekcí. Infekce způsobená *Clostridioides difficile* (CDI) byla zjištěna celkem u 7 nemocných, z toho 3krát jako příčina FE a ve 4 případech nebyla doprovázena horečkami. Infekce v ORL lokalitě byly stejně časté jako infekce měkkých tkání, 11 (8,1 %). Urogenitální infekce byly zjištěny v 3 (2,2 %) případech. Jako další infekční komplikace byla pozorována po jednom případě akutní perimyokarditida, infekční endokarditida a absces sleziny. Tabulka č. 12 ukazuje výskyt klinicky definovaných infekcí v souboru nemocných. Herpetické infekce byly zjištěny u 23 (9,5 %) nemocných v souboru, přičemž postižení orofaciální oblasti (herpes labialis) bylo přítomno u 17 a perianální oblasti u 3 nemocných. Pásový opar byl zjištěn u 3 pacientů.

Infekce krevního řečiště byla zjištěna, bez ohledu na současnou klinicky definovanou infekci, celkem v průběhu 98 (27,0 %) FE. Gram-pozitivní (G+) agens bylo příčinou 53 (54,1 %) infekcí krevního řečiště a gram-negativní (G-) agens ve 35 (35,7 %) případech BSI. V 8 (8,2 %) případech bylo současně zachyceno G+ i G- agens a dále 2 (2,0 %) případy kandidémie. Graf č. 3 ukazuje etiologii BSI dokumentovaných v průběhu indukční terapie. V 11 případech BSI byly současně zachyceny v hemokultuře 2 patogeny a v 1 případě dokonce 3 patogeny, celkem tedy bylo ve sledovaném období zachyceno 109 bakteriálních kmenů a 2 druhy kandid. *Pseudomonas aeruginosa* a *Klebsiella pneumoniae*, jako nejčastější G- původci, byly zachyceny v hemokultuře shodně, v 10 případech BSI. Celkově 8 z 10 kmenů *K. pneumoniae* v hemokultuře bylo ESBL (extended spectrum beta-lactamases)-pozitivních. V 8 případech byla prokázána v hemokultuře *E. coli*, přičemž jen jediný kmen byl producent ESBL. Shodně ve třech případech byl zachycen *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter* sp. a *Stenotrophomonas maltophilia*. Oba záchyty *Klebsiella variicola* byly ESBL-pozitivní. Další G- patogeny byly zaznamenány jen jako jednotlivé případy – celkem 6 izolátů. Ve 47 případech BSI byl v hemokultuře zachycen zástupce rodu *Staphylococcus*, nejčastěji *S. epidermidis* 23/47 (48,9 %), následovaný druhem *S. haemolyticus* 12/47 (25,5 %) a *S. hominis* 3/47 (6,4 %). Byly zjištěny shodně 2 záchyty *S. capitis* a *S. aureus* (ani jeden kmen nebyl methicilin-rezistentní, resp. MRSA). Další stafylokoky byly zachyceny jen jako izolované případy. Druhou nejpočetnější skupinu představoval rod *Enterococcus* - shodně 4 záchyty *Enterococcus faecium*, resp. *E. faecalis*. Žádný z kmenů nebyl vankomycin-rezistentní. Kmeny *Corynebacterium* sp. a *Streptococcus* sp. byly zachyceny v hemokultuře ve 4, resp. 3 případech a dále po jednom případě *Micrococcus* sp. a *Bacillus* sp. Ve 2 případech kandidémie byla zjištěna jako kauzální patogen *C. krusei* a *C. lusitaniae*. Tabulka č. 13 ukazuje etiologii BSI dokumentovaných v průběhu indukce.

Ve sledovaném souboru bylo 18 infekcí cévního řečiště komplikováno septickým šokem, přičemž 9 (50,0 %) případů bylo způsobeno G- agens, 7 (38,9 %) případů G+ agens. Ve 2 (11,1 %) případech byl zachycen současně G+ i G- patogen. V hemokultuře byla z G- původců zachycena nejčastěji *K. pneumoniae* (3 ze 4 kmenů byly ESBL+) a *E. coli* (žádný ze 4 kmenů nebyl ESBL-pozitivní), následována *P. aeruginosa* (3 kmeny) a 1 případ *K. oxytoca*. Zástupci rodu *Staphylococcus* byly zjištěny celkem 7-krát, dále 2 případy *Streptococcus* sp. a po jednom případě *Bacillus cereus* a *Corynebacterium jeikeium*. Ve 3 případech septického šoku byly současně v hemokultuře prokázány 2 agens a v jednom případě 3 agens, celkem tedy bylo zachyceno 23 bakteriálních kmenů. Etiologii BSI komplikovaných septickým šokem ukazuje

tabulka č. 14. Celkem 17 (17,3 %) BSI bylo komplikovaných katetrovou infekcí. Tabulka č. 15 přináší přehled etiologie katetrových infekcí.

Invazivní mykotické infekce byly zjištěny celkem v 80/363 (22,0 %) FE. Podle EORTC/MSG kritérií bylo hodnoceno 70 případů IFI jako možné, 6 případů jako pravděpodobné a 4 případy jako prokázané IFI (2 případy kandidémie, 1 případ pneumocystové pneumonie a 1 případ aspergilové pneumonie se systémovou diseminací).

Antiinfekční terapie. Medián délky antibiotické terapie v souboru byl 30 dní (0-96 dní). Celkem 227 (93,8 %) nemocných dostalo v průběhu hospitalizace antibiotikum penicilinové řady nebo cefalosporin II. generace. Antibiotikum ze skupiny glykopeptidů (vankomycin nebo teikoplanin) dostávalo 198 (81,8 %) a lék ze skupiny aminoglykosidů (gentamicin nebo amikacin) 182 (75,2 %) nemocných. Dříve čteně používané cefalosporiny III. a IV. generace (77/242; 31,8 %) byly postupně nahrazeny, v důsledku epidemiologické situace ve výskytu ESBL+ bakterií, antibiotiky ze skupiny karbapenemů (především meropenem), které byly použity celkem u 170 (70,2 %) nemocných. Tigecyklin, účinný i u většiny vankomycin-rezistentních enterokoků, dostávalo celkem 50 (20,7 %) nemocných v souboru. Naopak fluorochinolony (zejména ciprofloxacin) byly použity jen u 38 (15,7 %) pacientů. V terapii pneumonie vyvolané atypickými bakteriemi byl celkem u 17 pacientů použit klaritromycin. Další antibiotika (klindamycin, metronidazol, linezolid a kolistin) byla použita u méně než 10 nemocných v souboru každé. Graf č. 4 ukazuje spotřebu antibiotik v souboru nemocných v průběhu 1. cyklu indukční terapie.

Medián délky antimykotické terapie/profylaxe v souboru byl 32 (0-114) dní. Celkem u 131 (54,1 %) nemocných došlo v průběhu indukce ke změně iniciální antimykotické profylaxe, případně zahájení terapie antimykotiky u pacientů bez primární profylaxe. Nejčastěji byla provedena záměna za vorikonazol, u 69 (52,7 %) nemocných, následovaný lipidovým komplexem amfotericinu-B u 30 (22,9 %) nemocných. Itrakonazol byl k úpravě terapie použit u 21 (16,0 %) pacientů, mikafungin u 14 (10,7 %) a posakonazol u 12 (9,2 %) nemocných. Další antimykotika (flukonazol, anidulafungin či kaspofungin) byla v rámci úpravy iniciální antimykotické profylaxe/terapie použita u méně než 10 nemocných každé. U 24 nemocných byly postupně zaměněny až 2 léčiva a u 6 nemocných dokonce 3 léčiva ze skupiny antimykotik. Celkem 6/20 (30,0 %) nemocných, kteří zahájili indukční terapii bez antimykotické profylaxe,

nevyžadovalo nasazení antimykotické terapie do konce hospitalizace. Bez změny iniciální antimykotické profylaxe dokončilo indukční terapii 105 (43,4 %) nemocných.

Antivirová terapie/profylaxe aciklovirem byla použita u celkem 86 (35,5 %) nemocných v souboru. Medián délky užívání byl 19 (2-51) dní. Oseltamivir dostávalo celkem 8 nemocných s H1N1 pneumonií nebo anamnézou rizikového kontaktu jako profylaxi.

Celkem u 50 (20,7 %) nemocných v souboru byla regenerace granulopoezy po chemoterapii podpořena aplikací granulocytárních růstových faktorů (G-CSF) a 7 (2,9 %) nemocných dostalo transfuze granulocytů, přičemž u 5 nemocných byly použity obě léčebné modalitty současně. Medián délky neutropenie (absolutní počet neutrofilů $\leq 0,5 \times 10^9/l$) u 190 nemocných, kteří nedostali G-CSF ani transfuze granulocytů byl 24 dní. U nemocných, jejichž léčba vyžadovala podání G-CSF nebo transfuze granulocytů byl medián délky neutropenie 27 dní.

Kolonizace multirezistentními kmeny bakterií. Při přijetí k hospitalizaci, před zahájením indukční léčby, byla celkem u 12 (5,0 %) nemocných zjištěná kolonizace multirezistentními kmeny bakterií. ESBL+ kmeny enterobakterií byly zachyceny u 8 nemocných a shodně u 2 nemocných pak vankomycin-rezistentní enterokoky (VRE), resp. ESBL-pozitivní bakterie a VRE současně. U 7 z 12 nemocných byla z dokumentace zjištěna předchozí hospitalizace a 2 z 5 nemocných, bez historie předchozí hospitalizace, dostávali antibiotickou terapii. Při propuštění bylo celkem 58 (24,0 %) nemocných kolonizovaných multirezistentními kmeny bakterií. Nejčastěji zachyceným G- agens, u 26 nemocných, byla *K. pneumoniae* (25 ESBL+ kmenů a jeden XDR kmen), následovaná *P. aeruginosa* u 7 nemocných (všechno XDR kmeny) a *Enterobacter* sp. (ESBL+) u 6 nemocných. *K. variicola* (ESBL+ kmeny) a *Stenotrophomonas maltophilia* (PDR a XDR kmeny) byly zachyceny shodně u 4 pacientů, dále 2 ESBL+ kmeny *E. coli* a po 1 případě *Morganella morganii* (ESBL+) a *Burkholderia cepacia* komplex (XDR kmen). Současně 2 multirezistentní kmeny G- baktérií byly zachyceny u 2 nemocných. Vankomycin-rezistentní kmeny *Enterococcus faecium* byly zjištěny u 14 nemocných, přičemž celkem 5 nemocných bylo současně kolonizováno VRE a multirezistentní G- bakterií. U žádného nemocného nebyl při propuštění zachycen methicilin-rezistentní *S. aureus*. Tabulka č. 16 ukazuje kolonizaci multirezistentními kmeny bakterií při propuštění. Kolonizace nemocných multirezistentními bakteriemi se v průběhu sledovaného období měnila. V posledních 5 letech sledovaného období byli nemocní signifikantně častěji kolonizováni ESBL+ kmeny a VRE ($p = 0,002$, resp. $p < 0,0001$). I když počet FE v průběhu indukce se významně nezměnil ($p = 0,308$), délka trvání antibiotické terapie se signifikantně prodloužila

($p = 0,019$). Signifikantně častěji byl u nemocných použit tigecyklin ($p < 0,0001$) a karbapenemy ($p = 0,001$), naopak použití cefalosporinů 3. a vyšší generace bylo v posledních 5 letech sledovaného období významně méně časté ($p < 0,0001$) v důsledku narůstající rezistence k této skupině antibiotik. Tabulka č. 17 ukazuje vývoj kolonizace nemocných multirezistentními kmeny bakterií, vybrané parametry hospitalizace a spotřebu antibiotik ve sledovaném období.

Infekce při stanovení diagnózy jako prognostický faktor. Ve skupině 144 (59,5 %) nemocných, kteří měli při diagnóze infekční komplikace nebo FUO, byla pozorována signifikantně delší hospitalizace (36 vs. 33 dní, $p < 0,0001$), délka trvání antibiotické a antimykotické terapie/profylaxe (35 vs. 23 dní; $p < 0,0001$, resp. 35 vs. 28,5 dní; $p < 0,0001$) i kolonizace multirezistentními kmeny bakterií při propuštění (29,2 % vs. 16,3 %, $p = 0,002$). V této skupině byl zaznamenán i nevýznamně vyšší počet kompletních remisí (58,3 % vs. 56,1 %, $p = 0,733$) a nižší počet FE v průběhu indukce (1,46 vs. 1,56, $p = 0,437$), v délce celkového přežití (OS) (14,4 vs. 19,1 měsíce, $p = 0,650$) či mortalitě v průběhu indukce (9,7 % vs. 6,1 %, $p = 0,381$) však nebyly pozorovány signifikantní rozdíly. Tato skupina nemocných se vyznačovala i významně vyšší leukocytózou, zastoupením blastů v periferní krvi a kostní dřeni a hodnotou CRP ($p < 0,0001$) při stanovení diagnózy AML ve srovnání se skupinou nemocných, kteří vstupně infekční komplikace nebo FUO neměli. Tabulka č. 18 ukazuje srovnání vybraných parametrů hospitalizace a laboratorních nálezů ve skupině nemocných iniciálně diagnostikovaných s infekcí nebo FUO a bez infekčních komplikací.

Prognostický význam dosažení kompletní remise. Nemocní, kteří dosáhli kompletní remise základního onemocnění měli, nesignifikantně méně FE v průběhu indukce (1,42 vs. 1,62, $p = 0,153$), které však byly signifikantně kratší (6 vs. 9 dní, $p = 0,0005$). Délka trvání neutropenie ($\leq 0,5 \times 10^9/l$) byla významně kratší (24 vs. 27 dní, $p = 0,006$) ve srovnání se skupinou nemocných, kteří KR nedosáhli. Nemocní, kteří dosáhli kompletní remise, byli při propuštění významně častěji kolonizováni multirezistentními kmeny bakterií (28,8 % vs. 17,6 %, $p = 0,046$). Délka celkového přežití v této skupině byla významně delší (79,3 vs. 6,5 měsíců, $p < 0,0001$). Vliv dosažení KR na celkové přežití ukazuje graf č. 5. Tabulka č. 19 přináší přehled vlivu dosažení kompletní remise na vybrané parametry hospitalizace a spotřeby antibiotik v souboru nemocných.

Mortalita. Celkem 20 nemocných ve sledovaném souboru v průběhu prvního cyklu indukční léčby zemřelo. Jako příčina úmrtí byla u 14 (70,0 %) nemocných pneumonie, z toho ve 2

případech se jednalo o COVID-19 pneumonii s respiračním selháním. V jednom případě byla pneumonie komplikována krvácením do CNS. Sepse s multiorgánovým selháním byla příčinou úmrtí u 4 (20,0 %) pacientů a u 2 (10,0 %) pacientů bylo zjištěno fatální krvácení do CNS. Ve všech případech se jednalo o komplikace cytopenie indukované terapií a/nebo perzistencí základního onemocnění po podání léčby. Mortalita v průběhu indukce byla významně asociována s nedosažením kompletní remise AML ($p < 0,0001$).

4.1.5. Diskuse

Práce komplexně analyzuje problematiku infekčních komplikací u nemocných s AML, kteří podstoupili indukční chemoterapii podle protokolu „7+3“ v jednom centru specializované hematologické péče v České republice, bez rutinního použití antibiotické profylaxe. V literatuře byly publikovány četné práce zabývající se výskytem infekčních komplikací v průběhu indukční terapie AML, často se však jedná o práce starší 10 i více let. Námi prezentovaná studie představuje jeden z nejrozsáhlejších publikovaných souborů nemocných léčených v jednom centru. Srovnávání výsledků je však značně problematické vzhledem k velké heterogenitě zkoumané populace (věk, *de novo* vs. sekundární AML, performance status), použitému typu indukční terapie či strategii antibiotické, antimykotické a antivirové profylaxe odpovídající době provedení studie. Významné rozdíly jsou pak pozorovány i mezi výsledky z rozvinutých a tzv. rozvojových zemí (163).

Demografická charakteristika našeho souboru nebyla ovlivněna selekcí nemocných na základě věku či výběrem jen *de novo* AML, do studie byli zařazeni všichni nemocní schopni podstoupit indukční terapii podle protokolu „7+3“. Ve srovnání s publikovanými selektovanými soubory nemocných byl medián věku v našem souboru vyšší a nemocní se sekundární AML tvořili celkem 21,1 % a až 33,5 % nemocných mělo vysoce rizikové onemocnění podle ELN 2017 stratifikace. Například v souboru 459 nemocných ve věku 17-50 let (medián věku 46 let) s *de novo* AML podstupujících indukční terapii, Cannas et al zaznamenali celkem 89 % dosažených KR (171). Vzhledem k retrospektivní analýze souboru nemocných léčených od roku 2006 až 231 (95,5 %) nemocných v našem souboru podstoupilo indukční terapii „7+3“ ve složení cytosin-arabinosid + antracyklin, moderní léky (gemtuzumab ozogamicin, FLT-3 inhibitory) byly v ČR registrovány až v posledních letech sledovaného období. Počet dosažených kompletních remisí (57,4 %) je proto nižší ve srovnání s recentními pracemi se selektovanými

soubory nemocných, dostávajících moderní léky, s reportovaným počtem KR přesahujícími 70 % (172,173). Nedosažení kompletní remise onemocnění bylo v našem souboru významně negativně asociováno s vyšší mortalitou (dominantně na infekční komplikace) v průběhu indukce a celkovým přežitím ($p < 0,0001$). Charakteristika souboru a podaná terapie, ovlivňující pravděpodobnost dosažení KR, jsou tak významnými proměnnými v hodnocení výskytu infekčních komplikací a mortality u nemocných podstupujících indukční léčbu pro AML.

Celkem u 84 (34,7 %) nemocných byla zjištěna klinicky definovaná infekce a u 60 (24,8 %) nemocných pak FUO před zahájením indukční terapie. Nejčastěji byly zjištěny infekce respiračního traktu, hlavně pneumonie. V souboru autorů Pandian et al byla klinicky definovaná infekce vstupně zjištěná u 31,0 % a FUO celkem u 10,4 % nemocných. Indukční mortalita byla signifikantně vyšší u nemocných, kteří měli při stanovení diagnózy infekci (28 % vs. 7 %, $p = 0,01$) a vyšší celkovou hodnotu leukocytů ($p = 0,02$) (163). Vliv infekce nebo FUO při diagnóze AML na mortalitu nebyl v našem souboru statisticky významný (9,7 % vs. 6,1 %, $p = 0,318$), tato skupina nemocných se taky vyznačovala významně vyšší hodnotou leukocytů, vyšším zastoupením blastů v periferní krvi a kostní dřeni a významně častější neutropenií ($\leq 0,5 \times 10^9/l$), což je rizikový faktor pro vznik infekce. Neutropenie pod $0,5 \times 10^9/l$ při stanovení diagnózy byla ve studii Buckley SA et al významně asociována se vznikem horečky, infekce a bakteriémie v průběhu indukční terapie (174). U části nemocných, vstupně se prezentujících horečkou nejasného původu, též nelze vyloučit paraneoplastickou etiologii horeček, která je u často neutropenických nemocných neodlišitelná od emergentní febrilní neutropenie, vyžadující zahájení antibiotické terapie (175).

Infekční komplikace byly v průběhu indukční terapie velmi časté, jen 13 (5,4 %) pacientů nemělo infekční komplikaci vyžadující systémové nasazení antibiotické terapie. V souboru autorů Lech-Maranda et al, kde 72 % nemocných dostávalo antibiotickou profylaxi v průběhu indukční terapie AML, byly infekční komplikace popsány u 282 (91,3 %) nemocných a celkem bylo v souboru 309 nemocných pozorováno 443 febrilních epizod (1,43 FE/indukce) (176). Francouzská studie, kde nemocní dostávali nevstřebatelná antibiotika (kolistin a aminoglykosidy) referovala 651 FE u 459 nemocných (1,42 FE/indukce) (171). V našem souboru byl průměrný počet FE v průběhu indukce 1,5 (363 FE/242 nemocných). Nesignifikantně nižší počet FE byl pozorován u nemocných, kteří měli infekci nebo FUO při diagnóze a zahájili antibiotickou terapii, která tak mohla mít stejný efekt jako primární

antibiotická profylaxe při zahájení indukční léčby (1,46 vs. 1,56, $p = 0,437$). Z klinicky definovaných infekcí byly nejčastější infekty dolních cest dýchacích, dominantně pneumonie, představující až 31,0 % všech klinicky definovaných infekcí při stanovení diagnózy, resp. 58,1 % v průběhu indukce. Vysoký výskyt pneumonií u nemocných podstupujících indukční léčbu pro AML popsali i Garcia et al. Kumulativní 28denní incidence pneumonie v souboru byla celkem 21,6 % a byla významně asociována s mortalitou ($p < 0,001$) (177). Celkem až 14/20 (70 %) nemocných, kteří zemřeli v našem souboru nemocných, mělo pneumonii. Žádný z nemocných však nebyl v kompletní remisi onemocnění. Horečka nejasného původu tvořila v publikovaných souborech nemocných 23-65 % všech febrilní epizod (166,171,176). Navzdory extenzivním kultivačním vyšetřením představovalo FUO v našem souboru celkem 46,6 % dokumentovaných FE v průběhu indukce.

V souboru reportovaném PALG (Polish Adult Leukemia Group) bylo popsáno celkem 74 epizod bakteriémie u nemocných s AML podstupujících indukční terapii. G+ koky byly etiologickým agens u 47 % a G- tyčky u 23 % bakteriemií a u stejného počtu epizod bylo zachyceno více agens. Fungémie byla zjištěna u 7 % epizod, vždy *Candida* species. Septický šok byl zaznamenán u 14/74 (18,9 %) bakteriemií (176). V našem souboru bylo celkem 18 z 98 (18,4 %) BSI komplikováno septickým šokem. Z G+ agens byly nejčastějšími původci BSI koaguláza-negativní stafylokoky a z G- agens pak zástupci čeledi Enterobacteriaceae (zejména *E. coli* a *K. pneumoniae*) a kmeny *P. aeruginosa*, podobně jako v dalších publikovaných souborech nemocných. Na poměru zastoupení G+ a G- agens ve výsledcích však může mít podíl i antibiotická profylaxe fluorochinolony s dominantním účinkem proti G- původcům BSI (166,176,178,179).

Primární antimykotická profylaxe byla použita celkem u 91,7 % nemocných. Výběr antimykotika byl ovlivněný dostupností v jednotlivých letech v průběhu sledovaného období. Od roku 2014 byly používány dominantně azoly II. generace, hlavně posakonazol. Celkem u 80 FE nelze vyloučit podíl IFI na infekčních komplikacích, i když počet pravděpodobných a prokázaných IFI byl nízký, jen 10/242 (4,1 %) všech nemocných. Výsledek může být ovlivněn prakticky okamžitou dostupností HRCT (High Resolution CT) plic, které bylo provedeno vždy při podezření na plicní postižení nebo při perzistenci horeček i při širokospektré antibiotické terapii pokrývající dostupné kultivační záchyty. Naopak dostupnost bronchoalveolární laváže, ale i ochota nemocných podstoupit toto vyšetření, umožňující odebrání materiálu ke kultivačnímu vyšetření byla velmi nízká, stejně tak i přínosnost vyšetření galaktomannanu.

Změna primární antimykotické profylaxe, případně zahájení antimykotické terapie, byla pak indikována celkem u 54,1 % nemocných, kteří byli časně preemptivně léčeni antimykotiky s účinností proti vláknitým houbám. V souboru PALG byla empirická antimykotická terapie nasazena u 44 % nemocných s infekčními komplikacemi v průběhu indukce (176). V souborech nemocných s AML podstupujících indukční terapii byl popsán výskyt pravděpodobných a prokázaných IFI celkem u 6,2 - 15,9 % nemocných. Soubory se však lišily v primární antimykotické profylaxi (171,176,179). V souvislosti s implementací posakonazolu do primární profylaxe je v současnosti pozorován trend poklesu výskytu IFI způsobených zástupci rodu *Aspergillus* sp. (90). Herpetické infekce představovaly nejčastější skupinu oportunních virových infekcí v našem souboru, podobně i v souboru reportovaném PALG (176). Celkem byly zaznamenány jen 2 případy pneumonie vyvolané virem SARS-CoV-2, problematika COVID-19 je pak diskutována v samostatné kapitole.

Důležitým pozorováním v našem souboru byl významně narůstající počet nemocných kolonizovaných ESBL+ kmeny a VRE v posledních 5 letech sledovaného období, s nutností významně častějšího použití účinných antibiotik – tigecklinu a karbapenemů a naopak s poklesem použití cefalosporinů III. generace. Nárůst kolonizace VRE u nemocných podstupujících indukční terapii pro AML a MDS popsali i Heisel et al. V souboru 235 nemocných byla při přijetí zjištěna kolonizace u 2,5 %, při dimisi až u 59,0 % nemocných. Použití intravenózního vankomycinu představovalo významný rizikový faktor kolonizace ($p = 0,024$) (180). Hricová et al prokázali, na základě vyšetření pulzní gelovou elektroforézou, klonalitu u 67 % a unikátní restriční profil u 33 % zachycených kmenů VRE u hematologických nemocných léčených na našem pracovišti. Všechny zachycené kmeny byly citlivé k linezolidu a 96 % kmenů bylo citlivých k tigecklinu (181). Ve studii Ballo et al nebyl prokázán vliv kolonizace MDRO (multidrug rezistentní mikroorganismy) na celkové přežití u nemocných podstupujících indukční terapii pro AML, výjimkou byla kolonizace karbapenem-rezistentními enterobakteriemi, která vedla k významně vyšší mortalitě. Nejčastější příčina úmrtí byla sepse, následovaná progresí základní nemoci (54). Profylaktické podávání levofloxacinu v průběhu indukce vedlo v práci De Rosa et al k významnému nárůstu kolonizace G- kmeny rezistentními k fluorochinolonům, z 15,4 % na 73,7 % v průběhu konsolidace (179). Nárůst kmenů rezistentních k antibiotikům používaným v indikaci antibiotické profylaxe prokázala i studie Pohlen et al. Profylaxe ciprofloxacinem byla významně častěji asociována s infekcí vyvolanou rezistentními kmeny než profylaxe colistinem (79,5 % vs. 9,5 %, $p < 0,001$) (182). Pravidelný mikrobiologický screening je zásadní k zahájení adekvátní iniciální

antibiotické terapie febrilní neutropenie u vysoce rizikových nemocných s AML. Naše zkušenosti ukazují, že paušální antibiotická profylaxe nemůže nahradit lokální znalosti epidemiologické situace a detailní znalost bakteriální mikroflóry u konkrétního pacienta. Za horečkami nereagujícími na antibiotickou terapii může být právě infekce způsobená MDRO (54).

Mortalita v souboru PALG s antibiotickou profylaxí byla celkem 36/309 (11,7 %) nemocných, přičemž na infekční komplikace zemřelo 31 (10,0 %) pacientů (176). Malagola et al zaznamenali úmrtí 10/224 (4,5 %) nemocných v průběhu indukční terapie AML. Nemocní dostávali antibiotickou profylaxi levofloxacinem. Na infekci zemřelo 8 (3,6 %) nemocných (166). V našem souboru zemřelo celkem 20 nemocných, z toho na infekční komplikace zemřelo 18/242 (7,4 %) nemocných. Mortalita tak byla srovnatelná s uvedenými soubory, kde nemocní dostávali primární antibiotickou profylaxi ($p = 1,000$, resp. $p = 0,346$). Jiné studie používající antibiotickou profylaxi naopak referovaly signifikantně nižší infekční mortalitu (171,183). Tabulka č. 20 přináší přehled incidence infekčních komplikací a mortality v publikovaných souborech nemocných. Meta-analýza zahrnující 862 nemocných s akutní leukémií podstupujících intenzivní terapii, přičemž 356 z nich dostávalo antibiotickou profylaxi levofloxacinem, prokázala významně nižší incidenci epizod febrilní neutropenie, mikrobiologicky dokumentovaných infekcí a bakteriemií ($p < 0,00001$). Použití antibiotické profylaxe však nevedlo ke snížení mortality ($p = 0,26$) (184). Pohlen et al neprokázali signifikantní snížení infekční mortality u nemocných s AML podstupujících intenzivní terapii při použití antibiotické profylaxe ciprofloxacinem a colomycinem (7,0 % vs. 20,0 %, $p = 0,4219$) (182). Formulace jednoznačných závěrů je vzhledem k velké heterogenitě publikovaných souborů nemocných, používajících různé preparáty v indikaci antibiotické profylaxe, značně problematická.

Limitací předkládané práce je její retrospektivní charakter a dlouhé období sledování, kdy se v průběhu let měnila diagnostická a terapeutická doporučení, dostupnost antiinfekčních léků a vyšetřovacích metod, ale i zkušenosti personálu. Na druhou stranu, práce tak mohla zachytit trendy vývoje antibiotické rezistence a následnou spotřebu jednotlivých skupin antibiotik v průběhu 15 let. Cílem práce bylo ukázat zkušenosti jednoho centra specializované hematologické péče podávajícího indukční terapii nemocným s AML bez antibiotické profylaxe.

4.1.6. Závěr

Infekční komplikace představují významnou příčinu mortality u nemocných s maligními onemocněními krvetvorby. Nemocní podstupující indukční terapii pro akutní myeloidní leukémii patří mezi nejohroženější skupiny pacientů. Výskyt infekčních komplikací a mortalita u pacientů léčených na Hemato-onkologické klinice LF UP a FN Olomouc bez antibiotické profylaxe v letech 2006-2020 byl srovnatelný se skupinami pacientů uváděnými v literatuře, kteří dostávali antibiotickou profylaxi. Mortalita byla signifikantně asociována s nedosažením kompletní remise onemocnění. Podání indukční chemoterapie bez antibiotické profylaxe obecně vede k nižšímu selekčnímu tlaku a pomalejšímu vývoji antibiotické rezistence se zachováním účinnosti iniciální antibiotické terapie febrilní neutropenie. Pravidelný mikrobiologický screening s adekvátní iniciální antibiotickou terapií infekčních komplikací může nahradit rutinní antibiotickou profylaxi, navíc s nižším rizikem rozvoje antibiotické rezistence. Kontrola vývoje rezistence, monitorování nežádoucích účinků a sledování klinické účinnosti by mělo být podmínkou používání antibiotické léčby v průběhu indukční chemoterapie AML.

4.1.7. Obrazová příloha

Tabulka č. 9: Přehled složení indukční terapie „7+3“ v souboru 242 nemocných.

Složení indukční terapie	Počet nemocných	%
„7+3“ s daunorubicinem	141	58,3
„7+3“ s mitoxantronem	90	37,2
„7+3“ s daunorubicinem + GO	3	1,2
„7+3“ s daunorubicinem + midostaurin	3	1,2
„7+3“ s daunorubicinem + midostaurin + GO	1	0,4
„7+3“ s mitoxantronem + midostaurin	1	0,4
„7+3“ s idarubicinem	1	0,4
„7+3“ s idarubicinem + midostaurin	1	0,4
„7+3“ s daunorubicinem + quizartinib/placebo	1	0,4

GO – gemtuzumab ozogamicin

Tabulka č. 10: Výskyt infekčních komplikací před zahájením indukční terapie – 144 nemocných.

Infekční komplikace/postižená anatomická lokalita	Počet nemocných	% nemocných s danou infekcí
Horečka nejasného původu	60	41,7
Respirační infekce	26	18,1
ORL infekce	25	17,4
Infekce dutiny ústní	18	12,5
Infekce měkkých tkání	14	9,7
Infekce gastro-intestinálního traktu	2	1,4
Gynekologická infekce	2	1,4
Urologická infekce	2	1,4
Sepse (<i>S. Enteritidis</i>)	1	0,7

(2 postižené lokality mělo celkem 6 nemocných)

Tabulka č. 11: Etiologie, medián začátku a délka trvání jednotlivých FE v průběhu indukce.

	1. FE	2. FE	3. FE	4. FE	Spolu
Počet nemocných s FE	229	110	22	2	363 FE
Den začátku FE¹ – medián (min - max)	6 (1 – 23)	18 (6 – 38)	23 (15 – 59)	62,5 (25 - 100)	-
Délka trvání FE (dny) – medián (min – max)	4 (1 - 33)	4 (1 - 33)	4,5 (1 – 13)	5 (2 – 8)	-
Klinicky definovaná infekce	56 (24,5 %)	34 (30,1 %)	6 (27,3 %)	0	96 (26,4 %)
BSI	50 (21,8 %)	14 (12,7 %)	4 (18,2 %)	1 (50 %)	69 (19,0 %)
Klinicky definovaná infekce + BSI	16 (7,0 %)	11 (10,0 %)	2 (9,1 %)	0	29 (8,0 %)
FUO	107 (46,7 %)	51 (46,4 %)	10 (45,5 %)	1 (50 %)	169 (46,6 %)

FE - febrilní epizoda, ¹- počítáno od dne zahájení indukční terapie, BSI – infekce cévního řečiště, FUO – horečka nejasného původu

Tabulka č. 12: Přehled klinicky definovaných infekcí v průběhu indukce – 125 FE / 136 klinicky definovaných infekcí.

Infekční komplikace/postižená anatomická lokalita	Počet FE s danou infekcí	% ze všech klinicky definovaných infekcí
Respirační infekce	79	58,1
Infekce dutiny ústní	15	11,0
Infekce gastro-intestinálního traktu	14	10,3
Infekce měkkých tkání	11	8,1
ORL infekce	11	8,1
Urogenitální infekce	3	2,2
Jiné ¹	3	2,2

(celkem v 11 případech FE byly postiženy 2 lokality současně)

¹ akutní perimyokarditida, infekční endokarditis, mykotické ložisko ve slezině (aspergilom)

Tabulka č. 13: Přehled etiologie 98 případů BSI (celkem 109 bakteriálních kmenů a 2 druhy *Candida* sp.).

	Počet BSI	%
G- agens	45	100,0
<i>Escherichia coli</i>	7	15,6
<i>Escherichia coli</i> ESBL+	1	2,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9	20,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> XDR	1	2,2
<i>Pseudomonas putida</i>	1	2,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL+	8	17,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	4,4
<i>Klebsiella variicola</i> ESBL+	2	4,4
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	2,2
<i>Enterobacter cloacae</i>	3	6,7
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	2,2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3	6,7
<i>Acinetobacter</i> sp.	3	6,7
<i>Citrobacter</i> sp.	1	2,2
<i>Delftia acidovorans</i>	1	2,2
<i>Burkholderia multivorans</i>	1	2,2
G+ agens	64	100,0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	23	35,9
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	12	18,8
<i>Staphylococcus hominis</i>	3	4,7
<i>Staphylococcus capitis</i>	2	3,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	3,1
<i>Staphylococcus chromogenes</i>	1	1,6
<i>Staphylococcus warneri</i>	1	1,6
<i>Staphylococcus xylosus</i>	1	1,6
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	1,6
Stafylokok koaguláza-negativní, jiný	1	1,6
<i>Enterococcus faecium</i>	4	6,3
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	6,3
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	3	4,7
<i>Corynebacterium afermentans</i>	1	1,6
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	1,6
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1,6
<i>Streptococcus viridans</i>	1	1,6
<i>Bacillus cereus</i>	1	1,6
<i>Micrococcus luteus</i>	1	1,6
Kandidémie	2	100,0
<i>Candida krusei</i>	1	50,0
<i>Candida lusitanae</i>	1	50,0

(2 agens – celkem 11 BSI, 3 agens – celkem 1 BSI), ESBL - Extended spectrum β -lactamases, XDR- Extensively drug resistant

Tabulka č. 14: Septický šok – etiologie (18 FE bylo komplikováno septickým šokem, celkem 23 zachycených kmenů).

Agens	Počet FE s kultivačním záchytem	% ze všech zachycených kmenů
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL+	3	13,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	4,3
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	4,3
<i>Escherichia coli</i>	4	17,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	13,0
<i>Staphylococcus</i> sp.	7	30,4
<i>Bacillus cereus</i>	1	4,3
<i>Streptococcus</i> sp.	2	8,7
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	1	4,3

(3x 2 agens, 1x 3 agens), ESBL - Extended spectrum β -lactamases

Tabulka č. 15: Katetrová sepsis – etiologie (celkem 17 FE bylo komplikováno katetrovou sepsí, celkem 18 zachycených kmenů).

Agens	Počet FE s pozitivním kultivačním záchytem	% ze všech zachycených kmenů
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7	38,9
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	4	22,2
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	5,6
Stafylokok koaguláza-negativní, jiný	1	5,6
<i>Micrococcus lutens</i>	1	5,6
<i>Bacillus cereus</i>	1	5,6
<i>Enterococcus faecium</i>	1	5,6
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	1	5,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	5,6

(1x 2 agens)

Tabulka č. 16: Kolonizace multirezistentními kmeny bakterií při propuštění (58 nemocných, celkem 65 zachycených kmenů).

Agens	Počet nemocných	% ze všech zachycených kmenů
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL+	25	38,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> XDR	1	1,5
<i>Klebsiella variicola</i> ESBL+	4	6,2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> XDR	7	10,8
<i>Enterobacter</i> sp. ESBL+	6	9,2
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> XDR	3	4,6
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> PDR	1	1,5
<i>Escherichia coli</i> ESBL+	2	3,1
<i>Morganella morganii</i> ESBL+	1	1,5
<i>Burkholderia cepacia</i> XDR	1	1,5
<i>Enterococcus faecium</i> VRE	14	21,5

(2 G- multirezistentní kmeny - 2 nemocní, VRE + G- kmen současně 5 nemocných), ESBL - Extended spectrum β -lactamases, XDR- Extensively drug resistant, PDR – Pandrug resistant, VRE – Vankomicyn-rezistentní enterokok

Tabulka č. 17. Kolonizace multirezistentními kmeny bakterií při propuštění a spotřeba antibiotik dle časových období: 2006-2010 / 2011-2015 / 2016-2020.

	r. 2006-2010	r. 2011-2015	r. 2016-2020	p
Počet nemocných	83	85	74	---
Kolonizace ESBL kmeny	6 (7,2 %) ¹	11 (12,9 %)	20 (27,0 %) ²	0,002
Kolonizace XDR nebo PDR G- agens	6 (7,2 %) ¹	4 (4,7 %)	3 (4,1 %)	1,000
Kolonizace VRE kmeny	1 (1,2 %)	0 (0 %)	13 (17,6 %) ³	< 0,0001
Délka ATB terapie (dny) – medián (min – max)	27 (0 - 73)	31 (12 – 63)	31,5 (9 – 96)	0,019
Počet FE / pacient (průměr)	116/83 (1,40)	135/85 (1,59)	112/74 (1,51)	0,308
Délka FE (dny) – medián (min - max); průměr	7 (0 - 34); 8,7	7 (0 – 37); 9,4	8 (0 – 23); 8,6	0,970
Použití karbapenemů (počet nemocných)	46 (55,4 %)	67 (78,8 %)	57 (77,0 %)	0,001
Použití glykopeptidů (počet nemocných)	69 (83,1 %)	72 (84,7 %)	57 (77,0 %)	0,424
Použití tigecyklinu (počet nemocných)	2 (2,4 %)	22 (25,9 %)	26 (35,1 %)	< 0,0001
Použití aminoglykosidů (počet nemocných)	57 (68,7 %)	69 (81,2 %)	56 (75,7 %)	0,171
Použití fluorochinolonů (počet nemocných)	16 (19,3 %)	12 (14,1 %)	10 (13,5 %)	0,541
Použití cefalosporinů 3. a vyšší generace (počet nemocných)	46 (55,4 %)	23 (27,1 %)	8 (10,8 %)	< 0,0001

ESBL - extended-spectrum beta-lactamases, XDR – extensively drug resistant, PDR – pandrug resistant, G- gram negativní, VRE – vankomycin-rezistentní enterokoky, ATB – antibiotika, FE – febrilní epizoda, ¹ jeden nemocný měl současně ESBL+ kmen i XDR kmen, ² ve skupině je 1 pacient se 2 ESBL+ kmeny, ³ ve skupině je celkem 5 nemocných s ESBL+ a VRE

Tabulka č. 18: Infekce a FUO při stanovení diagnózy jako prognostický faktor.

	Infekce nebo FUO	Bez infekce	p
Počet nemocných	144	98 ³	-
Věk (roky) – medián (min – max)	55,4 (20,9 – 72,3)	57,6 (22,0 – 69,8)	0,077
Počet FE/pacient (průměr)	1,46	1,56	0,437
Délka trvání FE (dny) – medián (min – max)	7 (0 - 37)	7 (0 – 33)	0,249
Délka hospitalizace (dny) - medián (min – max)	36 (13 – 73)	33 (19 – 117)	< 0,0001
Délka ATB terapie (dny) - medián (min – max)	35 (12 - 73)	23 (0 – 96)	< 0,0001
Délka AMK terapie (dny) - medián (min – max)	35 (12 – 73)	28,5 (0 – 114)	< 0,0001
Čas od přijetí k indukci (dny) - medián (min – max)	6 (0 – 37)	2,5 (0 – 9)	< 0,0001
Kolonizace multirezistentními kmeny při dimisi¹	42 (29,2 %)	16 (16,3 %)	0,022
Dosažení kompletní remise onemocnění	84 (58,3 %)	55 (56,1)	0,733
Úmrtí v průběhu indukce	14 (9,7 %) ⁴	6 (6,1 %)	0,318
Celkové přežití (měsíce) – medián (min - max)²	14,4 (4,9 – 23,8)	19,1 (12,4 – 25,8)	0,650
Leukocyty (x 10⁹/l) – medián (min – max)	32,26 (0,6 – 381,25)	6,7 (0,8 – 221,38)	< 0,0001
Blasty v MD (%) – medián (min – max)	44 (0 – 98)	23 (0 – 86)	< 0,0001
Blasty v KD (%) - medián (min – max)	66,5 (20 – 97)	43 (20 – 96)	< 0,0001
ANC pod 0,5 x 10⁹/l (počet nemocných)	31 (21,5 %)	35 (35,7 %)	0,015
Lymfocyty (x 10⁹/l) - medián (min – max)	3,13 (0,3 – 89,9)	2,3 (0,48 – 48)	0,067
CRP (mg/L) - medián (min – max)	53,05 (1 – 329,1)	8 (0,6 – 197,3)	< 0,0001
Den nástupu 1.FE (medián) ⁵	5 (1-22)	7 (1-23)	0,165

FUO – horečka nejasného původu, ¹ ESBL, XDR, PDR nebo VRE, ²- 95 % CI (confidence interval), MD – manuální diferenciál, KD – kostní dřeň, ANC – absolutní počet neutrofilů, CRP – C-reaktivní protein, FE – febrilní epizoda, ATB – antibiotika, AMK – antimykotika, ³ dva nemocní měli profylakticky ATB (umělá chlopeň, krvácení do GIT), ⁴ dva nemocní zemřeli na krvácení do CNS, ⁵ počítáno jen u nemocných, kteří FE měli (tj. pacient bez FE zde není hodnocen)

Tabulka č. 19: Vliv dosažení kompletní remise na vybrané parametry hospitalizace a spotřebu antibiotik v souboru nemocných.

	Dosažena KR	Nedosažena KR	p
Počet nemocných	139	102	-
Věk (roky) – medián (min – max)	55,3 (20,9 – 69,9)	57,7 (22,0 – 72,3)	0,078
Počet FE/pacient (průměr)	197/139 (1,42)	165/102 (1,62)	0,153
Trvání ANC pod $0,5 \times 10^9/L$ (dny) – medián (min – max)	24 (1 - 46)	27 (1 - 53)	0,006
Délka ATB terapie (dny) – medián (min – max)	29 (0 – 73)	30,5 (10 - 96)	0,143
Délka AMK terapie (dny) – medián (min – max)	32 (0 – 73)	33 (10 - 114)	0,345
Délka trvání FE (dny) – medián (min – max)	6 (0 - 37)	9 (0 - 37)	0,0005
Úmrtí v průběhu indukce	0 (0 %)	20 (19,6 %)	< 0,0001
Infekce/FUO před zahájením indukce – počet nemocných	84 (60,4 %)	60 (58,8 %)	0,801
Kolonizace multirezistentními bakteriemi – počet nemocných¹	40 (28,8 %)	18 (17,6 %)	0,046
Karbapenemy v průběhu indukce – počet nemocných	94 (67,6 %)	76 (74,5 %)	0,247
Aminoglykosidy v průběhu indukce - počet nemocných	107 (77,0 %)	75 (73,5 %)	0,538
Glykopeptidy v průběhu indukce - počet nemocných	107 (77,0 %)	91 (89,2 %)	0,014
Tigecyclin v průběhu indukce - počet nemocných	29 (20,9 %)	21 (20,6 %)	0,959
Fluorochinolony v průběhu indukce - počet nemocných	17 (12,2 %)	21 (20,6 %)	0,079
Celkové přežití (měsíce) – medián (min – max) (95 % CI)	79,3 (26,7 – 131,8)	6,5 (3,5 – 9,5)	< 0,0001

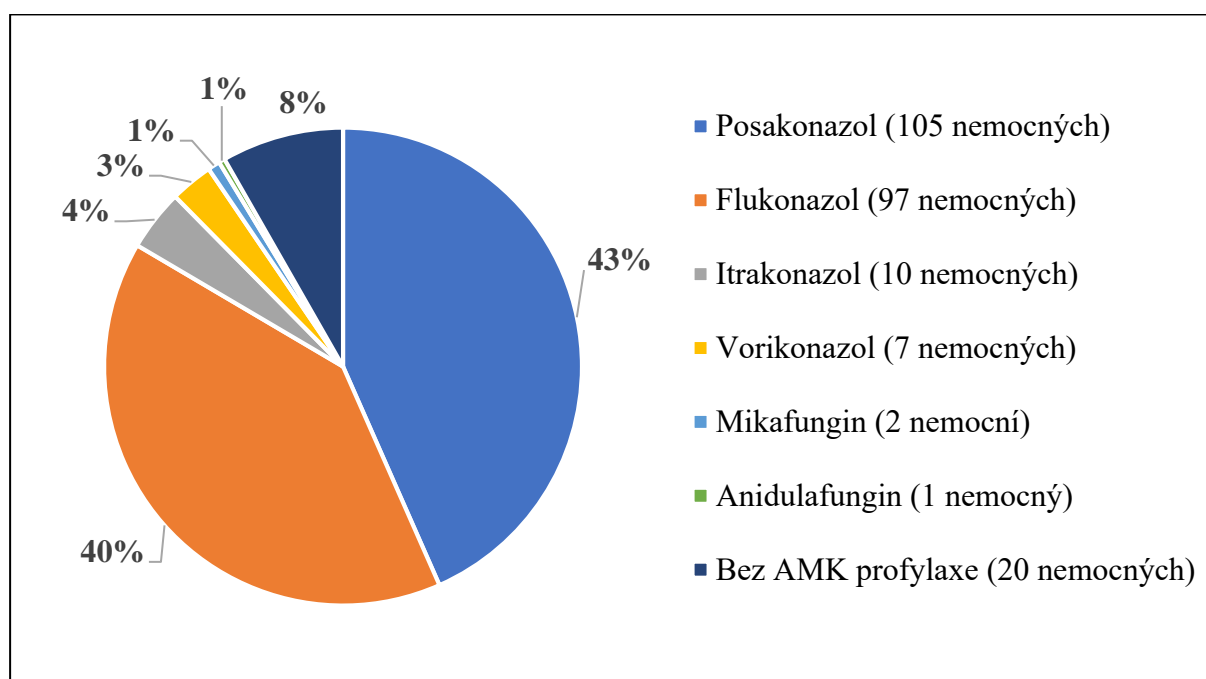
U jednoho nemocného nebyl výsledek indukce k dispozici. FE – febrilní epizoda, ANC – absolutní počet neutrofilů, ATB – antibiotika, AMK – antimykotika, FUO – horečka nejasného původu, ¹ESBL, XDR, PDR nebo VRE, CI – confidence interval

Tabulka č. 20: Infekční komplikace a mortalita v publikovaných souborech nemocných s AML podstupujících indukční terapii.

Soubor	Počet nemocných	Věk - medián (min-max) roky	Rutinní ATB profylaxe	Infekční komplikace N (%)	p	Infekční mortalita N (%)	p
Čerňan et al.	242	56 (21-72)	ne	229 (94,6)	--	18 (7,4)	--
Syrjälä et al.	327	48 (16-66)	ne	268 (82,0)	<0,0001	12 (3,7)	0,234
Malagola et al.	224	46 (18-64)	ano	NS	--	8 (3,6)	0,346
Lech-Maranda et al.	309	45 (16-60)	ano	282 (91,2)	0,654	31 (10,0)	1,000
De Rosa et al.	81	50 (23-69)	ano	69 (85,2)	0,030	NS	--
Cannas et al.	459	46 (17-50)	ano	437 (95,2)	1,000	7 (1,5)	0,0003
Kato et al.	980	47 (34-55)	ano	820 (83,7)	0,0001	12 (1,2)	<0,0001

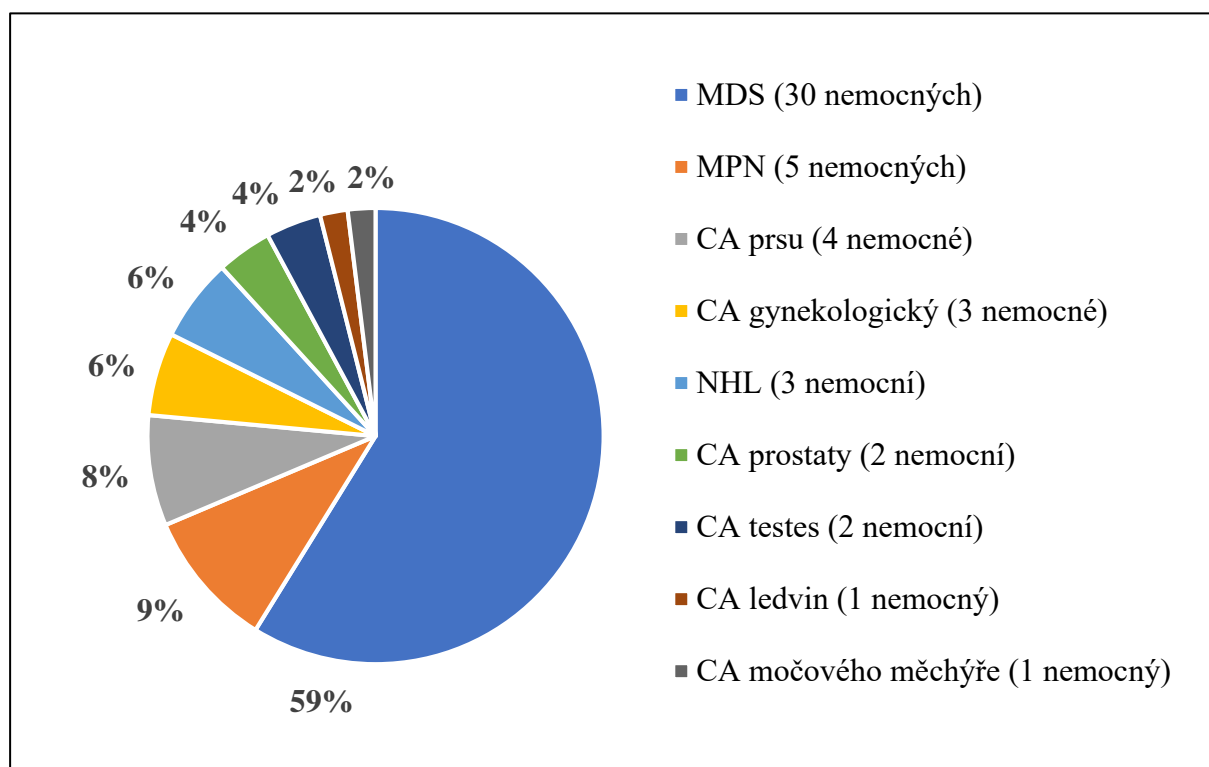
NS – neuvedeno, -- nelze aplikovat

Graf č. 1: Antimykotická profylaxe v průběhu indukce.



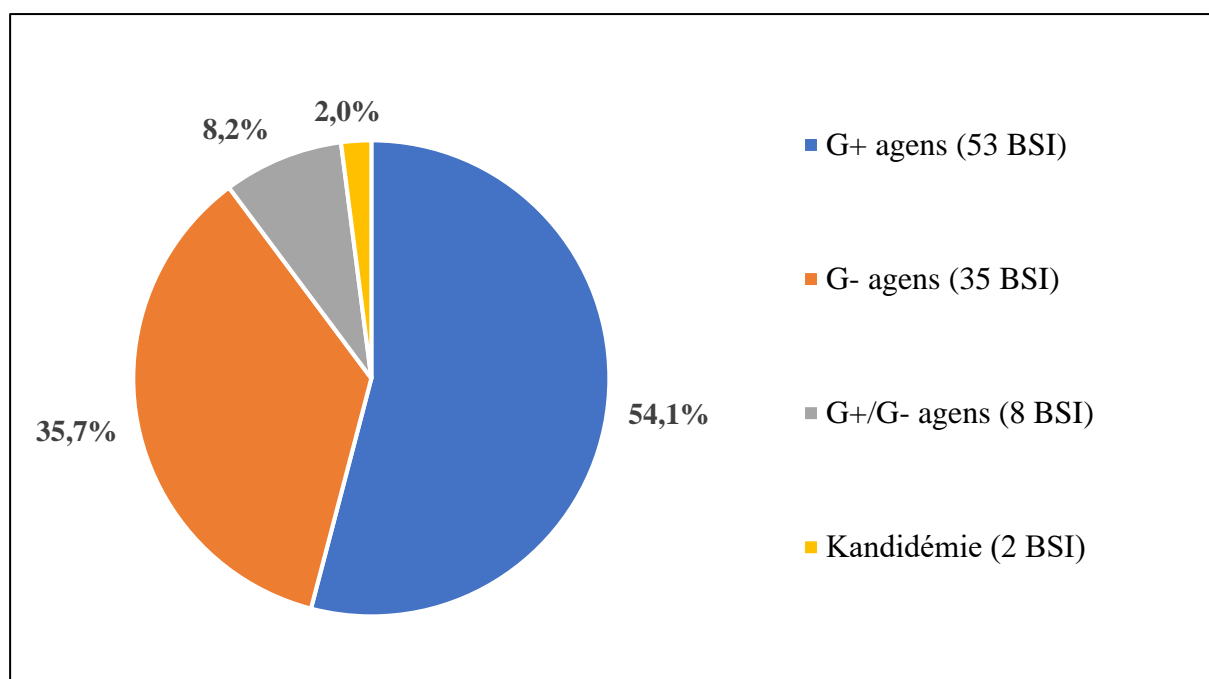
AMK - antimykotikum

Graf č. 2: Etiologie 51 případů sekundární AML v souboru nemocných.



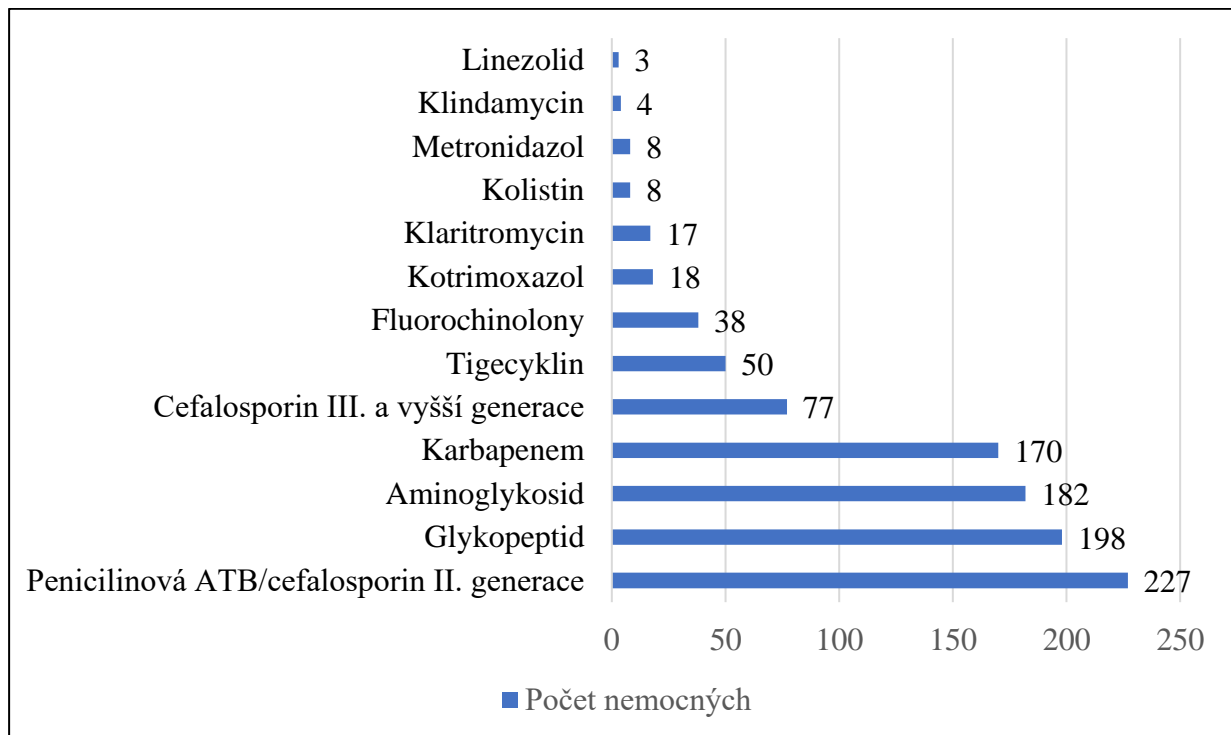
MDS – myelodysplastický syndrom, MPN – myeloproliferativní onemocnění, CA – maligní onemocnění vyžadující protinádorovou terapii, NHL – non-nodgkinský lymfom

Graf č. 3: Etiologie 98 případů BSI dokumentovaných v průběhu indukční terapie.



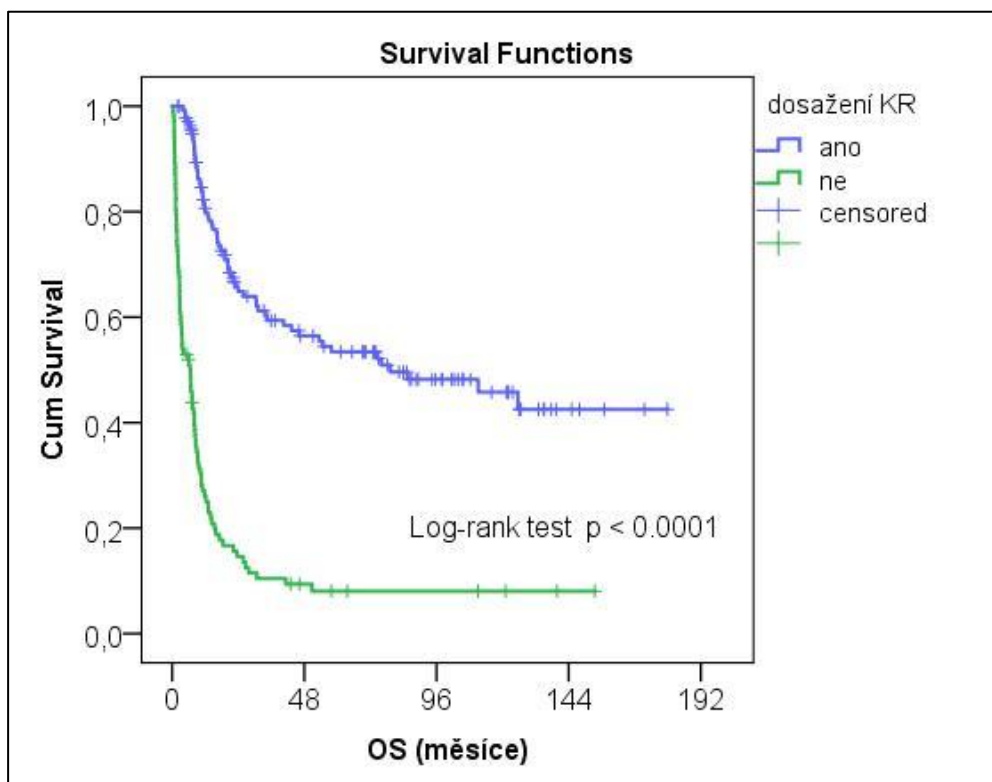
BSI – infekce cévního řečiště

Graf č. 4: Spotřeba antibiotik v průběhu indukce.



ATB – antibiotikum

Graf č. 5: Celkové přežití (OS) ve vztahu k dosažení KR onemocnění.



OS – overall survival (celkové přežití), KR – kompletní remise

4.2. Podstudie 2: COVID-19 u nemocných s vybranými onemocněními krvetvorby

4.2.1. Cíle práce

Cílem práce je prezentovat první data z 10ti měsíční zkušenosti jednoho univerzitního centra specializované hematologické péče, provozujícího vlastní covidovou jednotku, v době pandemie způsobené virem SARS-CoV-2 v průběhu roku 2020. Práce analyzuje rizikové faktory asociované se závažným průběhem a mortalitou onemocnění ve skupině pacientů s nádorovými onemocněními krvetvorby a syndromy selhání kostní dřeně. Součástí studie je i zhodnocení významu režimových opatření a managementu práce zdravotnického personálu v zamezení nozokomiálního přenosu infekce. Získaná data byla současně analyzována v rámci mezinárodní studie EPICOVIDEHA, organizované Evropskou hematologickou asociací (EHA).

4.2.2. Úvod

Pandemie COVID-19 představuje závažný globální medicínský problém s rozsáhlým dopadem na celou populaci. Nemocní s maligními onemocněními krvetvorby a syndromy selhání kostní dřeně představují velmi heterogenní skupinu nemocných s obecně vysokým rizikem vzniku infekčních komplikací v důsledku základního onemocnění a protinádorové či imunosupresivní terapie. Přestože teoretické i praktické poznatky o infekci způsobené virem SARS-CoV-2, včetně možností prevence, se neustále zpřesňují, COVID-19 nadále představuje významnou příčinu mortality u nemocných s onemocněními krvetvorby (134,185). Důležitým faktorem v hodnocení dopadů pandemie COVID-19 na populaci hematologických nemocných bude i mortalita na základní onemocnění, v důsledku odkladu či modifikace terapie při infekčních komplikacích či restrukturalizaci zdravotnického systému. Zatím nebyla provedena rozsáhlejší celorepubliková studie z České republiky zabývající se epidemiologií, klinickým a terapeutickým aspektem COVID-19 infekce u pacientů s nádorovými onemocněními krvetvorby a syndromy selhání kostní dřeně.

4.2.3. Pacienti a metodika

Práce je retrospektivní popisnou analýzou souboru nemocných s hematologickou malignitou a syndromy selhání kostní dřeně léčených na Hemato-onkologické klinice Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci a Fakultní nemocnice Olomouc (HOK FN Olomouc) v roce 2020, s prokázanou infekcí COVID-19. Do souboru byli zařazeni všichni nemocní

dispenzarizovaní pro nádorová onemocnění krvetvorby a syndromy selhání kostní dřeně, u kterých byla zjištěna SARS-CoV-2 pozitivita pomocí RT-PCR (Real Time Polymerase Chain Reaction) vyšetření při stěru z nosohltanu v období od 1.3.2020 do 31.12.2020. Pacienti se zjištěnou SARS-CoV-2 pozitivitou mimo laboratoře FN Olomouc byli do analýzy zahrnuti, pokud byli současně léčeni či dispenzarizovaní pro výše uvedená onemocnění na HOK FN Olomouc ve sledovaném období. Do analýzy byla zařazena vždy první hospitalizace v souvislosti s COVID-19 infekcí. Ve sledovaném období, od 1.3. do 31.12.2020, bylo na HOK FN Olomouc (ambulantní i lůžkové části) celkem vyšetřeno nebo hospitalizováno 4750 nemocných s onemocněními krvetvorby (včetně nemaligních onemocnění). SARS-CoV-2 pozitivita byla prokázána celkem u 102 nemocných, z toho 96 pacientů mělo nádorové onemocnění krvetvorby případně některý ze syndromů selhání kostní dřeně. Do souboru nebylo zahrnuto 6 nemocných, u nichž bylo diagnostikováno nemaligní onemocnění krvetvorby.

Management terapie COVID-19. Léčba COVID-19 pozitivních pacientů probíhala dominantně na covidovém oddělení, které bylo na HOK FN Olomouc zřízeno v době nejvyššího výskytu nemocných, od 1.10. do 15.11. 2020 a od 15.12.2020 až do 25.1.2021, případně na jiných covidových jednotkách ve FN Olomouc či okolních nemocnicích, se kterými klinika v rámci konziliární péče spolupracuje. U všech nemocných přijímaných k hospitalizaci na HOK FN Olomouc v roce 2020 bylo vstupně (nejdéle 72 hod před hospitalizací) provedeno RT-PCR vyšetření stěru z nosohltanu na přítomnost SARS-CoV-2. Při akutní hospitalizaci byli pacienti vyšetřováni v bariérovém režimu, na tzv. karanténních pokojích, až do obdržení výsledku stěru. Následně byli nemocní umístěni na standardním oddělení nebo covidové jednotce na klinice, případně v rámci FN Olomouc či v okolních zařízeních. HOK FN Olomouc měla k dispozici v první fázi celkem 20, ve druhé fázi pak 12 monitorovaných lůžek intermediární péče, s možností vysokoprůtokové oxygenační terapie (HFOT, High Flow Oxygen Therapy). V případě selhání vitálních funkcí, včetně nutnosti invazivní umělé plicní ventilace (UPV), probíhala péče o nemocné na Klinice anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny (KARIM) FN Olomouc. Pacienti léčení na vlastním hematologickém covidovém oddělení dostávali terapii podle publikovaných WHO (World Health Organization) doporučení pro léčbu nemocných s COVID-19 infekcí, platných v době provedení studie (186,187). Podle závažnosti stavu byly v rámci terapie COVID-19 onemocnění použity kortikosteroidy, remdesivir, rekonvalescentní plazma, isoprinosin a další komplexní podpurná péče včetně antikoagulační profylaxe nízkomolekulárním heparinem (LMWH). Všichni hospitalizovaní nemocní s plicním postižením podle zobrazovacích vyšetření (RTG S+P či HRCT plic – High

Resolution CT) dostávali iniciální antibiotickou terapii pokrývající komunitní původce pneumonií ve složení cefotaxim nebo piperacilin-tazobaktam v kombinaci s klaritromycinem, s případnou úpravou dle kultivačních záchytů nebo známé kolonizace multirezistentními bakteriemi. Žádný nemocný s plicním postižením nebyl léčený ambulantně.

Analyzované údaje. Léčba a hodnocení stavu základní hematologické nemoci byla vedena podle doporučení národní odborné společnosti - České hematologické společnosti České lékařské společnosti Jána Evangelisty Purkyně, v souladu s globálně užívanými postupy (188). U nemocných v souboru byly vyhodnoceny demografické údaje, stav základní choroby v době potvrzení COVID-19, podávaná hematologická terapie, klinický obraz infekce a její léčba. Dále byly analyzovány laboratorní nálezy – vybrané parametry krevního obrazu (absolutní počet leukocytů, lymfocytů a neutrofilů), reaktanty akutní fáze (C-reaktivní protein, presepsin, interleukin-6) a přítomnost protilátek třídy IgG po 1 měsíci od zjištění infekce. V souboru nemocných byla hodnocena přítomnost komorbidit – chronické plicní onemocnění, diabetes mellitus (léčený perorálními antidiabetiky nebo inzulinem), kardiální komorbidita (hypertenzní nemoc, srdeční selhání, arytmie nebo chlopenní vada), hepatopatie a nefropatie. Dále byl zjišťován body mass index (BMI) a kuřácká anamnéza. Terapii pro základní hematologické onemocnění v souboru nemocných ukazuje tabulka č. 21. Zobrazovací vyšetření (RTG S+P či HRCT plic) bylo vyžadováno k potvrzení plicního postižení. Závažnost infekce virem SARS-CoV-2 byla klasifikována podle WHO doporučení (187). Současně byla hodnocena mortalita v souboru nemocných ve vztahu ke COVID-19, věku a stavu základního onemocnění. Jako nozokomiální nákaza byla definována infekce COVID-19 s rozvojem od 3. dne hospitalizace při negativitě vstupního vyšetření na SARS-CoV-2.

Další studie. Data všech nemocných získaná z dostupné zdravotnické dokumentace byla zpracována anonymně, v souladu s vnitřními předpisy FN Olomouc a Helsinskou deklarácí. Práce byla schválena Etickou komisí FN Olomouc a LF UP v Olomouci. Celkem 57 nemocných ze souboru bylo současně zařazeno do první fáze epidemiologické studie EPICOVIDEHA a 6 nemocných do studie iCMLf - CML and COVID-19 Case Collection (185,189,190).

Statistická analýza. Data byla popsána v procentech pro kategorické proměnné a jako medián s minimální a maximální hodnotou v případě spojitých proměnných. U kategorických dat bylo provedeno srovnání pomocí Fisherova exaktního testu v kontingenční tabulce, u spojitých dat byl použit Kruskal-Wallisův test, což je neparametrická verze ANOVy. Data byla

analyzována pomocí softwaru MATLAB. Všechny testy byly provedeny na 5 % hladině významnosti.

4.2.4. Výsledky

Epidemiologie COVID-19. Ve sledovaném období bylo celkem identifikováno 96 COVID-19-pozitivních nemocných s hematologickou malignitou nebo syndromem selhání kostní dřeně ve věku 26 až 84 let (medián 66,0 let). Sledovaný soubor tvořilo 56 žen s mediánem věku 65,0 let (27-84) a 40 mužů s mediánem věku 67,7 let (26-84). Celkem 64 (66,7 %) nemocných v souboru mělo 60 a více let. Prevalence COVID-19 infekce v populaci nemocných vyšetřených na HOK FN Olomouc ve sledovaném období byla 2,1 % (celkem 102 případů u 4750 pacientů). U 23 (24,0 %) nemocných v souboru nebylo možno vyloučit COVID-19 infekci jako nozokomiální nákazu v souvislosti s poskytováním zdravotní péče.

Výskyt komorbidit. Ve sledovaném souboru 96 nemocných byla kardiální komorbidita zjištěna u 47 (49,0 %) nemocných, chronické plicní postižení u 9 (9,4 %), hepatopatie a nefropatie u 3 (3,1 %) resp. 4 (4,2 %) nemocných. Celkem 21 (21,9 %) nemocných bylo léčeno pro diabetes mellitus, z toho 15 pacientů dostávalo perorální antidiabetika a 6 pacientů si aplikovalo inzulin. Nejméně 1 komorbidita byla zjištěna u 54 (56,3 %) nemocných. Medián věku v této skupině byl vyšší ve srovnání s 42 nemocnými bez komorbidit (69,9 vs. 59,2 let). Patnáct nemocných (15,6 %) v souboru kouřilo cigarety v době diagnózy COVID-19. Hodnota BMI u 90 nemocných s dostupnými údaji byla v rozmezí 15,1 – 53,9 (medián 25,1) kg/m².

Základní hematologické onemocnění. Lymfoproliferativní neoplázie byly základním onemocněním u 65 (67,7 %) pacientů a představovaly tak nejpočetnější skupinu diagnóz v souboru. Nemocní s maligními lymfomy tvořili největší část této skupiny diagnóz (27/96, 28,1 %), následováni nemocnými s chronickou lymfocytární leukémií (CLL) (22/96, 22,9 %) a mnohočetným myelomem (MM) (12/96, 12,5 %), přičemž u 2 pacientů byl pozorován souběh CLL a MM, resp. Waldenströmovy makroglobulinémie. Oba nemocní sledovaní pro akutní lymfoblastickou leukémii byli po alogenní transplantaci krvetvorných buněk před 3 resp. 6 lety. Myeloproliferativní onemocnění byla popsána u 29 (30,2 %) nemocných, nejčastější diagnózou byla akutní myeloidní leukémie (12/96, 12,5 %), z toho v jednom případě se jednalo o akutní promyelocytární leukémii (APL). Celkem 7 nemocných bylo léčeno pro chronickou myeloidní leukémii (CML) a 4 pro myelodysplastický syndrom (MDS). Dva nemocní byli sledováni pro syndromy selhání kostní dřeně – aplastickou anémii a paroxyzmální noční hemoglobinurii.

V době zjištění SARS-CoV-2 PCR pozitivitu mělo 27 (28,1 %) nemocných v souboru základní onemocnění v kompletní hematologické remisi (KR), 12 (12,5 %) v parciální remisi (PR) a u 2 (2,1 %) nemocných bylo onemocnění hodnoceno jako stabilní (stable disease, SD). Celkem u 33 (34,4 %) nemocných bylo onemocnění nově diagnostikované nebo časně po zahájení terapie, zatím bez hodnocení léčebné odpovědi. Jako relaps nebo progresse na terapii bylo onemocnění hodnoceno celkem u 22/96 (22,9 %) nemocných. Nemocní v KR onemocnění byli signifikantně mladší, než nemocní nedosahující KR ($p = 0,0008$). Podrobný přehled hematologických diagnóz, hospitalizací a závažnosti průběhu COVID-19 infekce ve sledovaném souboru přináší tabulka č. 22. Léčbu pro základní hematologické onemocnění dostávalo v době stanovení COVID-19 infekce celkem 75/96 (78,1 %) nemocných, u 21 (21,9 %) nemocných základní diagnóza nevyžadovala léčbu nebo infekce COVID-19 byla zjištěna ještě před jejím zahájením.

Laboratorní vyšetření. U pacientů s dostupnými údaji byly při zjištění infekce COVID-19 hodnoceny vybrané laboratorní parametry. Medián absolutní hodnoty leukocytů byl $5,23 \times 10^9/l$ (0,03-145,42), lymfocytů $0,91 \times 10^9/l$ (0,00-139,75) a neutrofilů $3,4 \times 10^9/l$ (0,00-48,41). Dále byly analyzovány reaktanty akutní fáze – C-reaktivní protein (CRP), presepsin a interleukin-6 (IL-6). Hodnoty CRP při stanovení diagnózy byly v širokém rozmezí 0,2 až 299,5 mg/l (medián 31,9 mg/l). Ve skupině 15 nemocných, kteří infekci podlehli, byl medián hodnoty CRP při stanovení infekce vyšší ve srovnání s nemocnými, kteří se uzdravili (76,7 vs. 22,6 mg/l). Podobný trend ukázal i medián maximálních hodnot CRP zjištěných za hospitalizace (206,2 vs. 93,7 mg/l). Medián hodnoty presepsinu byl 721 ng/l (318-2030) a v případě IL-6 byly zjištěny hodnoty v rozmezí 0,21 až 1397 ng/l (medián 73,55 ng/l). U 22 nemocných s dostupnými výsledky serologického vyšetření byla analyzována přítomnost protilátek třídy IgG po překonání infekce. Titr protilátek byl v rozmezí 3,8 až 165 AU/ml (medián 17,2 AU/ml). Ve skupině 22 nemocných bylo celkem 16 pacientů s nádorovou B-lymfoproliferací, přičemž 4 z nich nedostávali v posledních 3 měsících protinádorovou léčbu. Přehled vybraných laboratorních hodnot při stanovení infekce COVID-19 ukazuje tabulka č. 23.

Infekce COVID-19. Dle WHO definice závažnosti průběhu onemocnění, byla COVID-19 infekce u 15 (15,6 %) nemocných hodnocena jako asymptomatická, u 30 (31,2 %) jako mírná a jako středně závažná celkem u 14 (14,6 %) nemocných. Jako závažná a kritická byla infekce označena u 20 (20,8 %), resp. 7 (7,3 %) nemocných. U 10 nemocných nebyla závažnost průběhu z dostupných informací patrná. Ve skupině pacientů v kompletní remisi byl nevýznamně častěji pozorován asymptomatický až středně závažný průběh COVID-19 ve srovnání s nemocnými,

kteří kompletní remisi nedosáhli (74,1 % vs. 56,5 %, $p = 0,06$). Podobný trend s vyšším zastoupením lehčího průběhu onemocnění byl sledován i u nemocných mladších 60 let (71,9 % vs. 56,3 %, $p = 0,47$). Těžší průběh COVID-19 infekce byl signifikantně asociovaný s vyšším věkem nemocných ($p = 0,047$). Plicní postižení, prokázané zobrazovacími vyšetřeními, bylo zjištěno u 43 (44,8 %) nemocných, bez průkazu postižení u 38 (39,6 %) nemocných. Údaj o plicním postižení nebyl dostupný u 15 pacientů. Výsledky ukazují na nesignifikantně častější plicní postižení ve skupině pacientů nedosahujících kompletní remisi (49,3 % vs. 33,3 %, $p = 0,32$) a u pacientů starších 60 let (50,0 % vs. 34,4 %, $p = 0,1$). Plicní postižení bylo v souboru signifikantně asociováno s vyšším věkem nemocných ($p = 0,045$). Obrázek č. 1 a 2 ukazují charakter plicního postižení u COVID-19 pneumonie na předozadním RTG S+P snímku a HRCT plic.

Terapie COVID-19. Celkem 17 (17,7 %) nemocných dostalo v rámci specifické terapie COVID-19 remdesivir, 18 (18,8 %) nemocných rekonvalescentní plazmu a kortikosteroidy byly podány u 35 (36,5 %) nemocných. Isoprinosin byl podán u 5 (5,2 %) nemocných v souboru. Ostatní nemocní uvedenou terapii nedostávali nebo údaj nebyl z dokumentace dostupný. Léčba 69 (71,9 %) nemocných ze souboru probíhala za hospitalizace, z toho v 55 případech alespoň částečně na covid odděleních FN Olomouc, dominantně na covid oddělení HOK FN Olomouc. Čtrnáct nemocných bylo hospitalizováno na covidových odděleních v okolních nemocnicích. Podrobná data u těchto nemocných však nebyla dostupná a další analýze byly podrobeny jen údaje z hospitalizací ve FN Olomouc. K datu vyhodnocení souboru (31.12.2020) pokračovala hospitalizace u 8 nemocných. Medián délky hospitalizace u 47 pacientů byl 14 dní (2-67 dní). Hospitalizaci signifikantně častěji vyžadovali nemocní nedosahující kompletní remisi (78,3 % vs. 55,6 %, $p = 0,04$), naopak věk neměl významný vliv na potřebu hospitalizace v souboru nemocných ($p = 0,47$). U 7 pacientů byla jako forma oxygenační terapie nutná invazivní umělá plicní ventilace, v jednom případě v kombinaci s ECMO (ExtraCorporal Membrane Oxygenation). Vysokoprůtoková oxygenoterapie byla použita u 6 nemocných, u 18 nemocných pak byla dostatečná oxygenační podpora kyslíkovými brýlemi nebo maskou. Celkem 23/55 (41,8 %) nemocných, převážně s asymptomatickým až mírným průběhem COVID-19 infekce, oxygenační léčbu nevyžadovalo. U jednoho pacienta nebyl údaj o oxygenační terapii z dokumentace patrný. Celkem 9 nemocných vyžadovalo péči na lůžkách KARIM FN Olomouc při selhání vitálních funkcí.

Mortalita. Ve sledovaném období (do 31.12.2020) zemřelo celkem 15 nemocných. Medián věku zemřelých nemocných byl 72 let (58-84). Jen 2 nemocní byli v KR pro základní hematologickou malignitu, 3 nemocní dosáhli PR a jeden nemocný SD. Nově diagnostikované onemocnění nebo neléčené onemocnění bylo u 4 pacientů a relaps nebo progresse základní malignity u 5 pacientů. Celkem 9 nemocných mělo lymfoproliferativní neoplázii (z toho 6 nemocných CLL) a 6 nemocných myeloproliferativní malignitu (z toho 4 nemocní AML včetně 1 případu APL). Věk nad 60 let byl významně asociován s mortalitou na COVID-19 ($p = 0,036$), přičemž nedosažení KR mělo statisticky nevýznamný vliv na mortalitu ($p = 0,22$). Tabulka č. 24 přehledně ukazuje prognostický význam dosažení kompletní remise základní choroby a věku na vybrané sledované parametry postižení a terapie COVID-19.

4.2.5. Diskuse

Prezentovaná práce přináší vlastní zkušenosti s léčbou nemocných s hematologickým onemocněním a COVID-19 infekcí získané v průběhu roku 2020 v jednom centru specializované hematologické péče v České republice. V práci Girmenia et al byla prevalence COVID-19 v populaci hematologických pacientů (včetně nemaligních onemocnění) 0,24 %, přičemž v běžné populaci byla pozorována prevalence jen 0,12 % ($p = 0,14$) (191). Další práce referovaly prevalenci 0,17-0,9 % podle základní hematologické malignity (192-194). V populační studii z Turecka bylo zachyceno celkem 740 (0,39 %) nemocných s hematologickou malignitou v souboru 188 897 nemocných s prokázanou SARS-CoV-2 pozitivitou (195). Námi pozorovaná prevalence (2,1 %) může být zkreslená celkově nižším počtem kontrolních, neakutních a konzultačních vyšetření v důsledku restrukturalizace zdravotní péče. Limitací je i nevyšetřování všech pacientů ve sledovaném období antigenním nebo PCR testem, a tím podhodnocení počtu asymptomatických (nebo disimulujících) nemocných. Vzhledem k odkladu většiny neakutní péče v průběhu pandemie COVID-19, počet nemocných vyšetřených nebo hospitalizovaných klesnul z 5825 na 4750 (81,5 %) ve srovnání se stejným časovým obdobím v roce 2019. Naopak nemocní s maligními onemocněními (96/102, 94,1 %) naši péči vyhledali i v důsledku infekčních komplikací častěji. Medián věku v publikovaných souborech dospělých nemocných s hematologickou malignitou se pohybuje v rozmezí 50 až 76 let, což je dáno obecně častějším výskytem malignit ve vyšším věku, ale i těžším průběhem COVID-19 (134-136,185,195). Podobný trend byl pozorován i v našem souboru nemocných s mediánem věku 66 let a vysokým zastoupením pacientů nedosahujících

remisi základního onemocnění 69/96 (71,9 %) či podstupujících protinádorovou terapii 75/96 (78,1 %).

Lymfoproliferativní neoplázie představují v publikovaných souborech 55-91 % malignit (135-137,195). Vyšší zastoupení může být podmíněno vyšším imunosupresivním potenciálem léčby (včetně častého používání monoklonálních protilátek) u této skupiny chorob ve srovnání s chronickými myeloproliferativními onemocněními s trendem k méně komplikovanému průběhu s nižší mortalitou (137,195). I v námi publikovaném souboru tvořily až 67,7 % lymfoproliferativní neoplázie a obecně lehčí průběh byl pozorován u nemocných s vybranými myeloproliferativními onemocněními. Ze 7 nemocných s CML mělo 6 (85,7 %) asymptomatický až středně závažný průběh a jen jeden nemocný vyžadoval hospitalizaci. Můžeme tedy předpokládat, že v této skupině mohlo být více nemocných s asymptomatickým nebo oligosymptomatickým průběhem. Tito pacienti překonali COVID-19 ambulantně, aniž by vyžadovali specializovanou péči a nebyli tak zachyceni.

Nižší věk nemocných byl v našem souboru významně asociován s dosažením KR hematologické malignity a nesignifikantně častějším lehčím průběhem COVID-19 či méně častým plicním postižením. Podobné výsledky byly popsány i v dalších publikovaných souborech (135,137). Pozorované trendy naznačují, že věk je významným prognostickým faktorem ovlivňujícím i další hodnocené parametry – dosažení kompletní remise základního onemocnění, prevalenci komorbidit a mortalitu. Mladší nemocní mohou podstoupit intenzivnější léčbu a mají tak vyšší pravděpodobnost dosažení KR. Lze předpokládat, že nemocní v KR s restitucí imunity mají obecně lepší předpoklady pro zvládnutí infekčních komplikací, než nemocní s aktivním onemocněním vyžadujícím protinádorovou terapii s imunosupresivním potenciálem. Naopak, některé práce naznačují protektivní potenciál modulace imunitního systému v důsledku protinádorové léčby (196,197).

Nejvýznamnější pozorovanou změnou v krevním obraze při zjištění infekce byla ve sledovaném souboru lymfopenie s mediánem $0,91 \times 10^9/l$. Podobná pozorování byla již dříve publikována (146). Změny v krevním obraze v námi prezentovaném souboru se, s výjimkou lymfopenie, významně nelišily od nálezů při jiných infekcích. Hodnoty však mohou být ovlivněny i aktivitou základního hematologického onemocnění. Deng et al zjistili vstupně signifikantně vyšší hodnoty CRP u nemocných s fatálním průběhem COVID-19 (109,25 vs. 3,22 mg/l, $p < 0,001$), tato skupina nemocných měla i významně častější komplikace jako selhání ledvin, ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrom), šok či DIC (Disseminated

Intravascular Coagulation) (198). Prognostický význam CRP potvrdila i meta-analýza Sahu BR et al na kohortě 2745 nemocných s COVID-19 (199). Naše výsledky potvrdily asociaci vyšších hodnot CRP při zjištění infekce a maximálních hodnot CRP za hospitalizace s infekční mortalitou nemocných.

V souboru 41 nemocných Infante et al byla u 5 (15 %) pacientů prokázána nozokomiální nákaza virem SARS-CoV-2 a u 25 (61 %) nemocných byl nosokomiální původ hodnocen jako možný vzhledem k návštěvě zdravotnického zařízení v předchozích 14 dnech (136). Autoři studie proto doporučují redukcii kontrol u nemocných optimálně odpovídajících na léčbu k omezení rizika nozokomiálního přenosu. Doporučení tak představuje jednu z forem prevence šíření infekce SARS-CoV-2 v populaci rizikových nemocných. Studie Elkrief et al navíc prokázala signifikantně horší prognózu u nemocných s nozokomiální infekcí COVID-19 (200). Naše zjištění, podle kterých nebylo u 23 (24,0 %) nemocných možno nozokomiální původ infekce vyloučit, toto doporučení potvrzují. Dalším implementovaným postupem k zamezení nosokomiálního přenosu infekce na našem pracovišti bylo provádění vstupního testu nejdéle 24 hodin před hospitalizací a zavedení druhého PCR testu na SARS_CoV_2, provedeného 5.-7. den hospitalizace, k zachycení případů onemocnění přijatých v inkubační době. Od ledna 2021 byla současně zahájena vakcinace zdravotnických pracovníků, resp. pravidelné testování neočkovaných zaměstnanců tzv. antigenním testem. Po zavedení výše uvedených opatření nebyl zachycen další případ nosokomiální infekce na pracovišti.

V meta-analýze zahrnující 34 studií s 3240 dospělými nemocnými s hematologickou malignitou použití systémové protinádorové terapie zvyšovalo infekční mortalitu jen nevýznamně oproti skupině nemocných nedostávajících léčbu (RR=1,17; p = 0,37). Vysvětlením může být terapií navozená anergie imunitního systému s oslabením celkové zánětlivé reakce organismu. Autoři práce proto nevyklučují podávání urgentní protinádorové léčby navzdory riziku COVID-19 infekce (134). Ve studii EPICOVIDEHA, zahrnující 3801 nemocných s COVID-19 a nádorovými onemocněními krevetvorby, v průběhu sledovaného období zemřelo celkem 1185 (31,2 %) nemocných. COVID-19 byl příčinou úmrtí u 688 (58,1 %), základní onemocnění u 173 (14,6 %) a kombinace obou příčin u 155 (13,1 %) nemocných. Nejvyšší mortalita byla zaznamenána u nemocných s MDS/AML (40,0-42,3 %). Vysvětlením může být obecně vyšší medián věku při výskytu obou onemocnění, porucha imunity v důsledku terapie či základní choroby, ale často i akutní potřeba zahájení terapie (185). Výsledky tak ukazují na vzrůstající mortalitu při nutnosti odkladu protinádorové terapie. Dalším důležitým

faktem při plánování hematologické léčby je delší perzistence SARS-CoV-2 pozitivita při PCR vyšetření ve srovnání s běžnou populací (136,138). Vždy je potřeba individuálně zvážit riziko odkladu protinádorové terapie v důsledku pozitivního testování na COVID-19 s následnou progresí základního onemocnění.

Limitací prezentované práce je její retrospektivní charakter, v čase se měnící doporučení i heterogenní postupy a zkušenosti ošetřujícího personálu na různých covidových jednotkách a nemocnicích, kde léčba pacientů probíhala. Hodnocení statistické významnosti pozorovaných trendů je limitované celkově nízkým počtem nemocných v souboru a jen částečnou dostupností analyzovaných parametrů při retrospektivním hodnocení. Práce ze současného pohledu představuje soubor poznatků a zkušeností před rutinním zavedením očkování a monoklonálních protilátek do klinické praxe a má tak svůj význam při hodnocení efektu těchto nových léčebných modalit. Pagano et al pozorovali signifikantně nižší mortalitu v průběhu „druhé vlny“ (říjen – prosinec 2020) ve srovnání „první vlnou“ (březen – květen 2020) (24,8 % vs. 40,7 %, $p < 0,0001$). Vysvětlením může být právě lepší pochopení onemocnění, vývoj účinných testů umožňujících časný záchyt asymptomatických nemocných a nemocných s lehkým průběhem onemocnění, ale i implementace nových léčebných modalit do rutinní praxe – remdesivir, rekonvalescentní plazma či monoklonální protilátky (150-152,185). Dalším zásadním milníkem v boji s pandemií COVID-19, nejen u nemocných s hematologickými malignitami, je očkování (156-157).

4.2.6. Závěr

Práce představuje jeden z prvních publikovaných souborů nemocných s hematologickou malignitou a syndromy selhání kostní dřeně s COVID-19 infekcí léčených v České republice. COVID-19 je významnou infekční komplikací u nemocných s nádorovým onemocněním krevetvorby. Průběh infekce je obecně závažnější, s vyšší mortalitou u starších nemocných a pacientů s nekontrolovanou malignitou. Je nezbytný další výzkum ke zvýšení účinnosti terapie, ale i prevence této infekční komplikace, a to v celé populaci, nejen u hematologických nemocných. Práce ukazuje na důležitost screeningu nemocných přijímaných k hospitalizaci, ke včasnému záchytu asymptomatických nemocných a nemocných s lehkým průběhem onemocnění. Další režimová opatření, včetně vakcinace zdravotnických pracovníků a nemocných, mohou přispět k omezení šíření pandemie a snížení mortality.

4.2.7. Obrazová příloha

Tabulka č. 21: Terapie základního hematologického onemocnění v posledních 3 měsících ve sledovaném souboru (75 nemocných).

Typ poslední podané terapie	Léčebný protokol/terapeutika	Počet nemocných (%)
Perorální inhibitor/cílená léčba	ibrutinib, idelalisib, lenalidomid, acalabrutinib, VTD, imatinib, dasatinib, pomalidomid, ruxolitinib	24 (32,0)
Imunochemoterapie	R-EDHAP, R-(mini)CHOP, obinutuzumab+chlorambucil, R-PACEBO, R-bendamustin, tafasitamab+bendamustin, R-GDP, R-HD-AraC, R-IVAC, R-CODOX-M	22 (29,3)
Chemoterapie	EDHAP, 7+3 (cytarabin+daunorubicin), HiDAC/InterDAC, COPP, endoxan, metotrexat, vinkristin-bleomycin	12 (16,0)
Hypometylační látka	azacitidin	5 (6,7)
Cytoredukční terapie	hydroxyurea, anagrelid, hydroxyurea + anagrelid	4 (5,3)
Perorální inhibitor/cílená léčba + chemoterapie	cytarabin + midostaurin, ATO+ATRA+idarubicin	2 (2,7)
Perorální inhibitor/cílená léčba + imunochemoterapie	daratumumab+CVD	2 (2,7)
Perorální inhibitor/cílená léčba + cytoredukční terapie	hydroxyurea + ruxolitinib	1 (1,3)
Perorální inhibitor/cílená léčba + imunoterapie	isatuximab + pomalidomid	1 (1,3)
Imunoterapie	eculizumab	1 (1,3)
Jiné – růstový faktor	erythropoetin	1 (1,3)

Vysvětlivky: VTD – bortezomib, thalidomid, dexamethason; R-EDHAP – rituximab, etoposid, cisplatina, cytarabin; R-(mini)CHOP – rituximab, endoxan, doxorubicin, vinkristin, prednison; R-PACEBO – rituximab, endoxan, doxorubicin, etoposid, bleomedac, vinkristin; R-GDP – rituximab, gemcitabin, dexamethason, cisplatina; R-HD-AraC – rituximab, vysokodávkovaný cytarabin; R-IVAC – rituximab, cytarabin, holoxan, etoposid; R-CODOX-M – rituximab, endoxan, doxorubicin, vinkristin, metotrexat; HiDAC/InterDAC – vysokodávkovaný/střednědávkovaný cytosar; COPP – endoxan, onkovin, prokarbazin, prednison; ATO – oxid arsenitý; ATRA – tretinoin; R- rituximab; CVD – endoxan, bortezomib, dexamethason; Blíže viz. jednotlivé protokoly.

Tabulka č. 22: Přehled hematologických diagnóz, hospitalizací a závažnosti průběhu COVID-19 infekce ve sledovaném souboru nemocných.

Základní diagnóza	Počet nemocných	Kompletní remise (%)	Léčba za hospitalizace (%)	Závažný až kritický / asymptomatický až středně závažný průběh COVID-19 / nezjištěno
Lymfoproliferativní onemocnění	65	12 (18,5)	51 (78,5)	19 / 38 / 8
Chronická lymfocytární leukémie	20	4	17	8 / 8 / 4
Mnohočetný myelom	11	4	5	3 / 7 / 1
Difuzní velkobuněčný B-lymfom	8	0	8	1 / 5 / 2
Folikulární lymfom	6	1	4	2 / 4 / 0
Hodgkinův lymfom	3	0	2	1 / 2 / 0
B-nonhodgkinský lymfom, NOS	3	0	3	1 / 2 / 0
Lymfom z pláštěvých buněk	2	1	2	0 / 2 / 0
T-nonhodgkinský lymfom	2	0	2	0 / 2 / 0
Burkittův lymfom	2	0	2	1 / 1 / 0
Leukémie z vlasatých buněk	2	0	1	0 / 1 / 1
Akutní lymfoblastická leukémie	2	2	1	0 / 2 / 0
Lymfom z buněk marginální zóny	1	0	1	0 / 1 / 0
Waldenströмова makroglobulinémie	1	0	1	1 / 0 / 0
CLL + MM	1	0	1	0 / 1 / 0
CLL + MW	1	0	1	1 / 0 / 0
Myeloproliferativní onemocnění	29	14 (48,3)	18 (62,1)	8 / 19 / 2
Akutní myeloidní leukémie	12	7	11	6 / 6 / 0
Chronická myeloidní leukémie	7	7	1	0 / 6 / 1
Myelodysplastický syndrom	4	0	3	1 / 3 / 0
Pravá polycytémie	2	0	1	1 / 1 / 0
Primární trombocytémie	2	0	1	0 / 1 / 1
Primární myelofibróza	1	0	0	0 / 1 / 0
Chronická myelomonocytární leukémie	1	0	1	0 / 1 / 0
Syndromy selhání kostní dřeně	2	1 (50,0)	0 (0)	0 / 2 / 0
Aplastická anémie	1	0	0	0 / 1 / 0
Paroxysmální noční hemoglobinurie	1	1	0	0 / 1 / 0

Vysvětlivky: CLL – chronická lymfocytární leukémie, MM – mnohočetný myelom, WM - Waldenströмова makroglobulinémie, NOS – Not Otherwise Specified (blíže nespecifikovaný)

Tabulka č. 23: Vybrané laboratorní hodnoty při stanovení pozitivity PCR SARS-CoV-2.

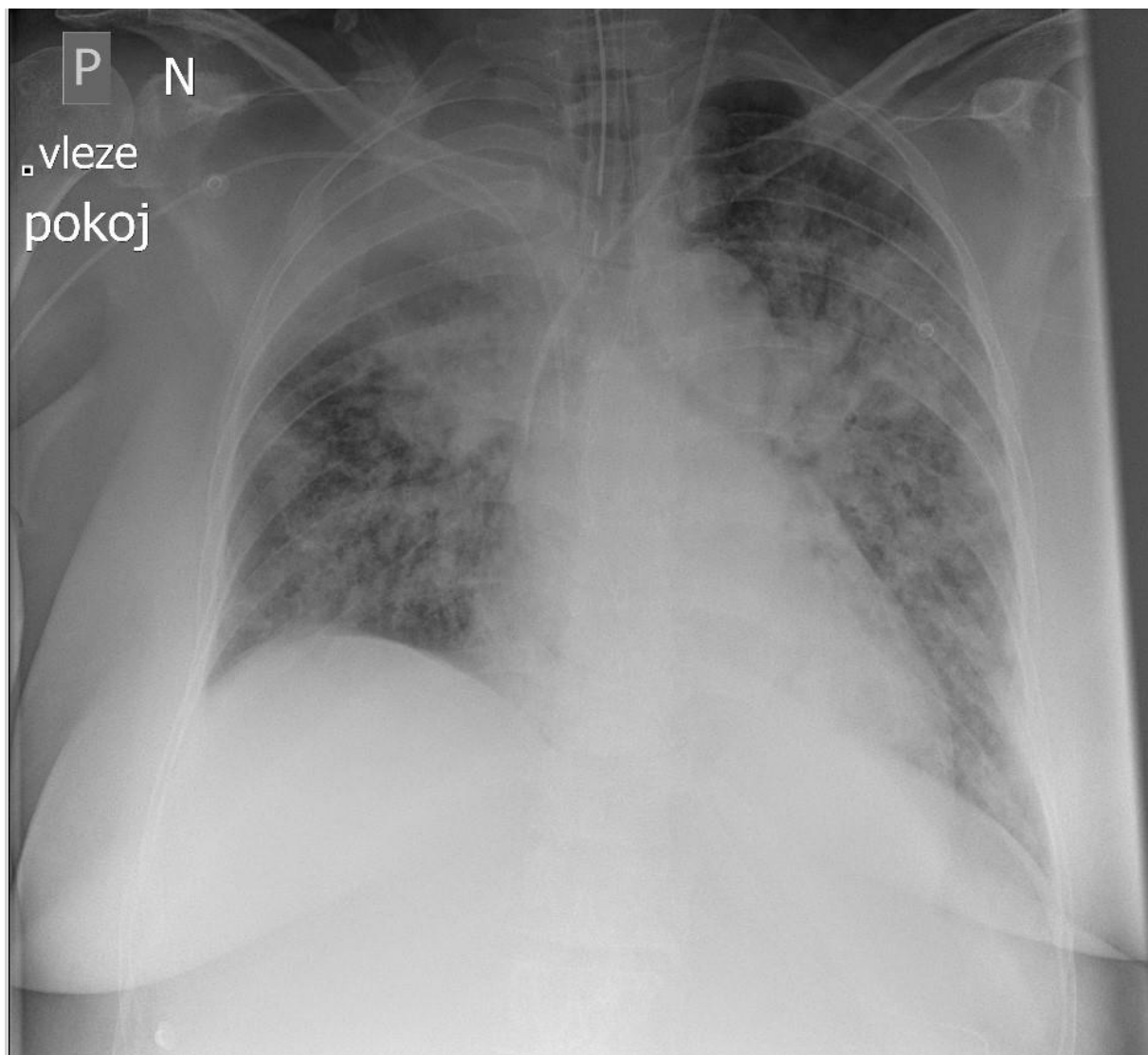
Parametr/jednotka (počet hodnot k analýze)	Minimální hodnota	Maximální hodnota	Medián	Průměr
Počet leukocytů/ 10 ⁹ /l (N=61)	0,03	145,42	5,23	12,29
Počet lymfocytů/ 10 ⁹ /l (N=59)	0,00	139,75	0,91	6,75
Počet neutrofilů/ 10 ⁹ /l (N=59)	0,00	48,41	3,40	4,82
C-reaktivní protein/ mg/l (N=60)	0,2	299,5	31,9	54,9
Presepsin/ ng/l (N=9)	318	2030	721	863
Interleukin-6/ ng/l (N=18)	0,21	1397,00	73,55	218,88

Tabulka č. 24: Prognostický význam stavu základní diagnózy a věku na průběh infekce COVID-19 u nemocných s onemocněním krvetvorby.

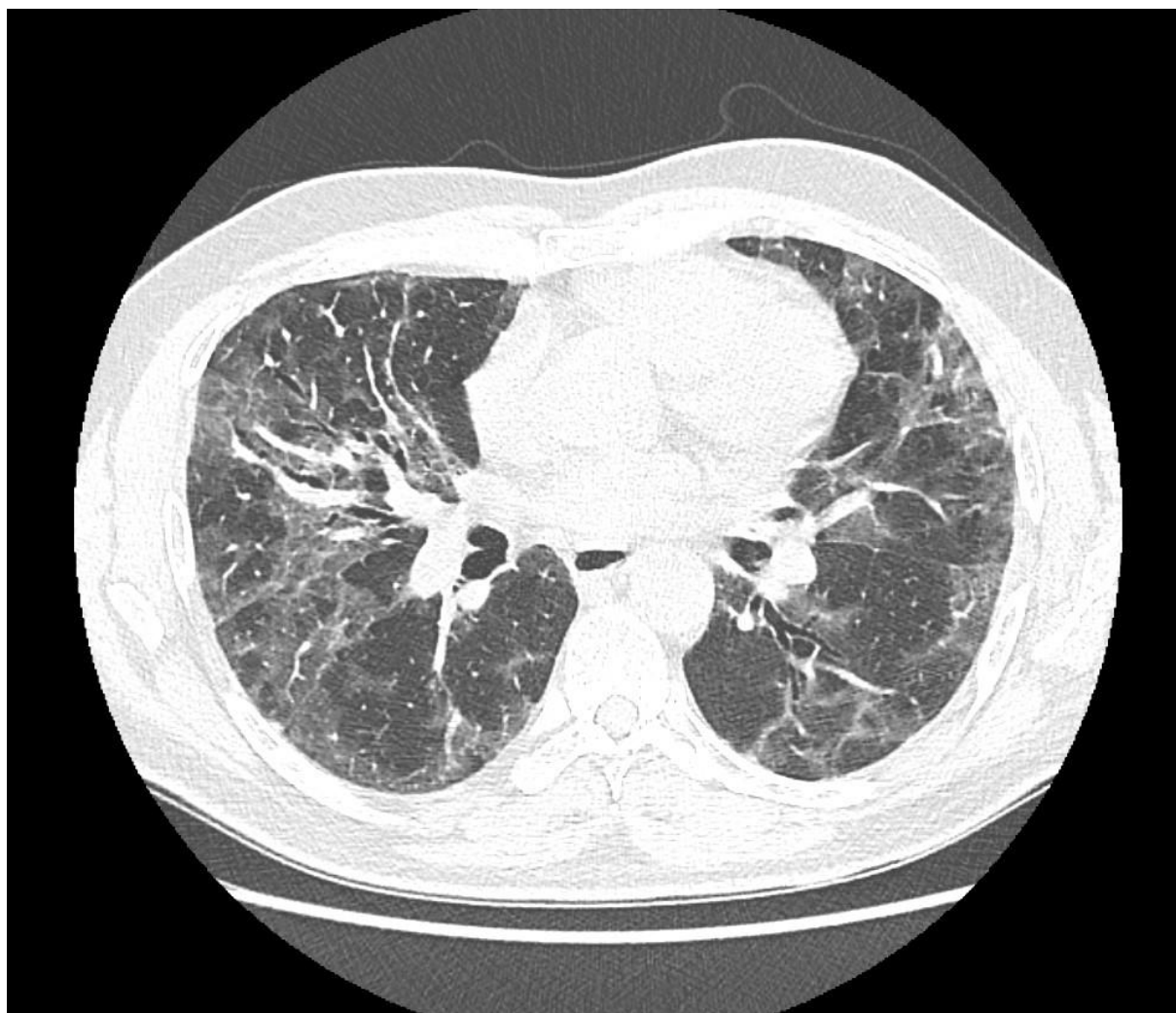
Parametr	Stav základní nemoci		P	Věk v době infekce		P
	KR	Non-KR		<60	≥60	
Počet nemocných	27	69	-	32	64	-
Věk medián	54,9	67,8	0,0008	48,0	69,9	-
KR	-	-	-	15 (46,9 %)	12 (18,6 %)	0,007
Non-KR	-	-	-	17 (53,1 %)	52 (81,3 %)	
Závažnost průběhu COVID-19						0,047
Asymptomatický až středně závažný průběh	20 (74,1 %)	39 (56,5 %)	0,06	23 (71,9 %)	36 (56,3 %)	0,47
Závažný až kritický průběh	4 (14,8 %)	23 (33,3 %)		8 (25,0 %)	19 (29,7 %)	
Nezjištěno	3 (11,1 %)	7 (10,1 %)	-	1 (3,1 %)	9 (14,0 %)	-
Plicní postižení						0,0045
Ano	9 (33,3 %)	34 (49,3 %)	0,32	11 (34,4 %)	32 (50,0 %)	0,1
Ne	12 (44,4 %)	26 (37,7 %)		17 (53,1 %)	21 (32,8 %)	
Nezjištěno	6 (22,2 %)	9 (13,0 %)	-	4 (12,5 %)	11 (17,2 %)	-
Hospitalizace a mortalita						
Hospitalizace	15 (55,6 %)	54 (78,3 %)	0,04	21 (65,6 %)	48 (75,0 %)	0,47
Exitus	2 (7,4 %)	13 (18,8 %)	0,22	1 (3,1 %)	14 (21,9 %)	0,036

KR – kompletní remise, Non-KR – nedosažena kompletní remise

Obrázek č. 1: Bilaterální plicní infiltráty (až charakteru plicního edému) při COVID-19 pneumonii s možným spolupodílem ATRA syndromu u nemocné s akutní promyelocytární leukémií v intenzivní péči (Zdroj: FN Olomouc).



Obrázek č. 2: Typické zánětlivé změny při COVID-19 pneumonii na HRCT plic - opacity mléčného skla v parenchymu obou plic, s maximem v periferii (Zdroj: FN Olomouc).



5. Použitá literatura

- 1.) Szotkowski T. Akutní myeloidní leukemie. In: Indrák K, et al. Hematologie a transfuzní lékařství. Triton 2014: 260-265.
- 2.) Čerňan M, Szotkowski T. Akutní myeloidní leukemie. In: Rohoň P, et al. Nové možnosti v léčbě vybraných hematologických onemocnění. Mladá fronta 2016: 35-42.
- 3.) De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update. Blood Cancer J. 2016; 6(7): e441.
- 4.) Starý J. Akutní myeloidní leukemie – pediatrický dodatek. In: Indrák K, et al. Hematologie a transfuzní lékařství. Triton 2014: 266-267.
- 5.) Šálek C. Diagnostika a léčba akutních leukemií. Int Med Praxi. 2012; 14(10): 366–372.
- 6.) Zatloukalová S, Azeem K, Čerňan M, et al. Epidemiologie, rizikové faktory a možnosti prevence akutních leukemií. Epidemiol Mikrobiol Imunol. 2021; 70(3): 208–220.
- 7.) Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016; 127(20): 2391-2405.
- 8.) Röllig Ch, Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. Blood. 2015; 125(21): 3246-3252.
- 9.) Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2017; 129 (4): 424–447.
- 10.) Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 2015; 373: 1136-1152.
- 11.) Burnett A, Wetzler M, Löwenberg B. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2011; 29(5): 487-494.
- 12.) Tawfik B, Pardee TS, Isom S, et al. Comorbidity, age, and mortality among adults treated intensively for acute myeloid leukemia (AML). J Geriatr Oncol. 2016; 7(1): 24-31.

13.) Thol F, Schlenk RF, Heuser M, et al. How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015; 126: 319-327.

14.) SÚKL: Mylotarg - Souhrn údajů o přípravku [cit. 18.12.2021]. Dostupný na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mylotarg-epar-product-information_cs.pdf a <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0222910&tab=prices>

15.) SÚKL: Midostaurin - Souhrn údajů o přípravku [cit. 18.12.2021]. Dostupný na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rydapt-epar-product-information_cs.pdf a <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0222463&tab=prices>

16.) Castaigne S, Pautas C, Terré Ch, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2012; 379(9825): 1508-1516.

17.) Stone RM, Mandrekar S, Sanford BL, et al. The multi-kinase inhibitor midostaurin (M) prolongs survival compared with placebo (P) in combination with daunorubicin (D)/cytarabine (C) induction (ind), high-dose C consolidation (consol), and as maintenance (maint) therapy in newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) patients (pts) age 18-60 with *FLT3* mutations (muts): An international prospective randomized (rand) P-controlled double-blind trial (CALGB 10603/RATIFY [Alliance]). *Blood*. 2015; 126: 6.

18.) Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2010; 116: 354-365.

19.) Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res*. 1998; 58: 4173–4179.

20.) Weick JK, Kopeccky KJ, Appelbaum FR, et al. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest oncology group study. *Blood*. 1996; 88(8): 2841–2851.

- 21.)** Molica M, Breccia M, Foa R, et al. Maintenance therapy in AML: The past, the present and the future. *Am J Hematol.* 2019; 94(11): 1254-1265.
- 22.)** Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer.* 2007; 109(6): 1114-1124.
- 23.)** Heiblig M, Elhamri M, Tigaud I, et al. Treatment with low-dose cytarabine in elderly patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia: A single institution experience. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2016; 8(1): e2016009.
- 24.)** Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood.* 2015; 126(3): 291-299.
- 25.)** The Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2013; 368: 2059-2074.
- 26.)** Saultz JN, Garzon R. Acute myeloid leukemia: A concise review. *J Clin Med.* 2016; 5: 33.
- 27.)** Campos L, Rouault JP, Sabido O, et al. High expression of bcl-2 protein in acute myeloid leukemia cells is associated with poor response to chemotherapy. *Blood.* 1993; 81(11): 3091–3096.
- 28.)** Konopleva M, Pollyea DA, Potluri J, et al. Efficacy and biological correlates of response in a phase II study of venetoclax monotherapy in patients with acute myelogenous leukemia. *Cancer Discov.* 2016; 6(10): 1106–1117.
- 29.)** DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2020; 383: 617-629.
- 30.)** Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood.* 2020; 135(24): 2137–2145.

- 31.)** DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2018; 133(1): 7–17.
- 32.)** Tiong IS, Savona M, Lee S, et al. Venetoclax combined with low-dose cytarabine for previously untreated patients with acute myeloid leukemia: results from a phase Ib/II study. *J Clin Oncol*. 2019; 37(15): 1277–1284.
- 33.)** Chua CC, Roberts AW, Reynolds J, et al. Chemotherapy and venetoclax in elderly acute myeloid leukemia trial (CAVEAT): a phase Ib dose-escalation study of venetoclax combined with modified intensive chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2020; 35: 3506–3517.
- 34.)** Rucker FG, Schlenk RF, Bullinger L, et al. TP53 alterations in acute myeloid leukemia with complex karyotype correlate with specific copy number alterations, monosomal karyotype, and dismal outcome. *Blood*. 2012; 119(9): 2114-2121.
- 35.)** Sallman DA, DeZern AE, Garcia-Manero G, et al. Phase 2 results of APR-246 and azacitidine (AZA) in patients with TP53 mutant myelodysplastic syndromes (MDS) and oligoblastic acute myeloid leukemia (AML). *Blood*. 2019; 134(Supplement 1): 676–676.
- 36.)** Daver N, Wei AH, Pollyea DA, et al. New directions for emerging therapies in acute myeloid leukemia: the next chapter. *Blood Cancer Journal*. 2020; 10: 107.
- 37.)** Mardiana S, Gill S. CAR T Cells for Acute Myeloid Leukemia: State of the Art and Future Directions. *Front Oncol*. 2020; 10: 697.
- 38.)** Chao MP, Takimoto CH, Feng DD, et al. Therapeutic targeting of the macrophage immune checkpoint CD47 in myeloid malignancies. *Front Oncol*. 2020; 9: 1380.
- 39.)** Gazdová J, Dvořáková D, Ježíšková I, Rázga F, Jurček T, Mayer J. Úloha *FLT3* mutací v patogenezi akutní myeloidní leukemie. *Transfúze Hematol. dnes*. 2009; 4: 229-236.
- 40.)** Perl AE., Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory *FLT3*-Mutated AML. *N Engl J Med*. 2019; 381: 1728-1740.
- 41.)** SÚKL: Xospata - Souhrn údajů o přípravku [cit. 18.12.2021]. Dostupný na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xospata-epar-product-information_cs.pdf a <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0238673&tab=prices>

- 42.)** Sanz MA, Iacoboni G, Montesinos P, Venditti A. Emerging strategies for the treatment of older patients with acute myeloid leukemia. *Ann Hematol* 2016; 95(10): 1583-1593.
- 43.)** Safdar A, Armstrong D. Infections in Patients With Hematologic Neoplasms and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Neutropenia, Humoral, and Splenic Defects. *Clin Infect Dis*. 2011; 53(8): 798-806.
- 44.)** 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(2): 328-340.
- 45.)** 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: 5–12.
- 46.)** Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA., et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011; 47(1): 8-32.
- 47.)** Klastersky J, De Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practise Guidelines. *Ann Oncol*. 2016; 27 (Suppl. 5): 111-118.
- 48.)** Engelich G, Wright DG, Hartshorn KL. Acquired disorders of phagocyte function complicating medical and surgical illnesses. *Clin Infect Dis*. 2001; 33: 2040—2048.
- 49.)** Elter T, Vehreschild JJ, Gribben J, et al. Management of infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. *Ann Hematol*. 2009; 88: 121—32.
- 50.)** Glasmacher A, Von Lilienfeld-Toal M, Schulte S, et al. An evidence-based evaluation of important aspects of empirical antibiotic therapy in febrile neutropenic patients. *Clin Microbiol Infect*. 2005; 11 (Suppl 5): 17-23.
- 51.)** Penack O, Becker C, Buchheidt D, et al. Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO). *Ann Hematol*. 2014; 93(7): 1083–1095.
- 52.)** Drgoňa L. Febrilná neutropénia. *Onkológia (Bratisl.)*. 2012; 7(1): 20-23.

- 53.)** Klastersky J, Lago LD. Old age: An extra risk for febrile neutropenia? *J Geriatr Oncol.* 2017; 8(2): 84-85.
- 54.)** Ballo O, Tarazzit I, Stratmann J, et al. Colonization with multidrug resistant organisms determines the clinical course of patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive induction chemotherapy. *PLoS One.* 2019; 14(1): e0210991.
- 55.)** Treçarichi EM, Tumbarello M, Caira M., et al. Multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection in adult patients with hematologic malignancies. *Haematologica.* 2011; 96(1): 1–3.
- 56.)** Kolář M, Htoutou Sedláková M, Pudová V, et al. Incidence of fecal Enterobacteriaceae producing broad-spectrum beta-lactamases in patients with hematological malignancies. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2015; 159(1): 100-103.
- 57.)** Kang CI, Chung DR, Ko KS, et al. Risk factors for infection and treatment outcome of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in patients with hematologic malignancy. *Ann Hematol.* 2012; 91(1): 115-121.
- 58.)** Chirivella I, Bermejo B, Insa A, et al. Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients. 2009; 114(3): 479-84.
- 59.)** Bosly A, Bron D, Van Hoof A, et al. Achievement of optimal average relative dose intensity and correlation with survival in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CHOP. *Ann Hematol.* 2008; 87(4): 277-283.
- 60.)** Flowers CHR, Seidenfeld J, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2013; 31(6): 794-810.
- 61.)** Kouba M, Adámková V. Klinické projevy a diagnostika bakteriálních infekcí u hematoonkologických pacientů. *Postgraduální medicína.* 2011; 13(suppl. 5): 12-18.
- 62.)** Gustinetti G, Mikulska M. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update. *Virulence.* 2016; 7(3): 280–297.

- 63.)** Åttman E, Aittoniemi J, Sinisalo M, et al. Etiology, clinical course and outcome of healthcare-associated bloodstream infections in patients with hematological malignancies: a retrospective study of 350 patients in a Finnish tertiary care hospital. *Leuk Lymphoma*. 2015; 56(12): 3370-3377.
- 64.)** Raad I, Hanna HA, Alakech B, et al. Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann Intern Med*. 2004; 140(1): 18-25.
- 65.)** Rolston IV K, Bodey GP, Safdar A. Polymicrobial infection in patients with cancer: an underappreciated and underreported entity. *Clin Infect Dis*. 2007; 45(2): 228-233.
- 66.)** Trecarichi EM, Pagano L, Candoni A, et al. Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21(4): 337-343.
- 67.)** Evans SE, Ost DE. Pneumonia in the neutropenic cancer patient. *Curr Opin Pulm Med*. 2015; 21(3): 260–271.
- 68.)** Gorschlüter M, Glasmacher A, Hahn C, et al. Clostridium difficile infection in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2001; 33(6): 786-791.
- 69.)** Demirel A, Tabak F, Ar MC, et al. Secondary infections in febrile neutropenia in hematological malignancies: More than another febrile neutropenic episode. *Turk J Haematol*. 2015; 32(3): 243-250.
- 70.)** Bassetti M, Righi E. Multidrug-resistant bacteria: what is the threat? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013. 2013; 428-432.
- 71.)** Ramphal R. Changes in the Etiology of Bacteremia in Febrile Neutropenic Patients and the Susceptibilities of the Currently Isolated Pathogens. *Clin Infect Dis*. 2004; 39 (Suppl. 1): 25-31.
- 72.)** Bodey GP, Jadeja L, Elting L. Pseudomonas bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. *Arch Intern Med*. 1985; 145(9): 1621-1629.
- 73.)** González-Barca E, Fernández-Sevilla A, Carratalá J, et al. Prospective study of 288 episodes of bacteremia in neutropenic cancer patients in a single institution. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996; 15(4): 291-296.

- 74.)** Trecarichi EM, Tumbarello M. Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis.* 2014; 27(2): 200-210.
- 75.)** Montassier E, Batard E, Gastinne T, et al. Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013; 32(7): 841-850.
- 76.)** Rosa RG, Dos Santos RP, Goldani LZ. Comparison of anti-anaerobic antimicrobial strategies in cancer patients with febrile neutropenia and gastrointestinal symptoms. *BMC Res Notes.* 2014; 7: 614.
- 77.)** Kolář M. Bakteriální rezistence k antibiotické léčbě. *Postgraduální medicína.* 2013; 8: 5-9.
- 78.)** Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Biomed Res Int.* 2016; 2016: 2475067.
- 79.)** Criscuolo M, Trecarichi EM. Ceftazidime/Avibactam and Ceftolozane/Tazobactam for Multidrug-Resistant Gram Negatives in Patients with Hematological Malignancies: Current Experiences. *Antibiotics (Basel)* 2020; 9(2): 58.
- 80.)** Kocmanová I. Význam bakteriologického screeningu kolonizačních kmenů u hematoonkologických nemocných. *Postgraduální medicína.* 2011; 13 (suppl. 5): 9-11.
- 81.)** Pagano L, Busca A, Candani A, et al. Risk stratification for invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: SEIFEM recommendations. *Blood Reviews.* 2017; 31: 17–29.
- 82.)** Winston DJ, Chandrasekar PH, Lazarus HM., et al. Fluconazole Prophylaxis of Fungal Infections in Patients with Acute Leukemia. *Ann Intern Med.* 1993; 118: 495-503.
- 83.)** Jih-Luh T, Hsiang-Chi K, Weng-Chi L, et al. High Incidences of Invasive Fungal Infections in Acute Myeloid Leukemia Patients Receiving Induction Chemotherapy without Systemic Antifungal Prophylaxis: A Prospective Observational Study in Taiwan. *PLOS ONE.* 2015; 10(6): e0128410.

- 84.)** Dahlén T, Kalin M, Cederlund K, et al. Decreased invasive fungal disease but no impact on overall survival by posaconazole compared to fluconazole prophylaxis: a retrospective cohort study in patients receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia/myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol.* 2016; 96(2): 175-180.
- 85.)** Bow EJ, Vanness DJ, Slavin M, et al. Systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomized clinical trials of primary oral antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *BMC Infect Dis.* 2015; 15: 128.
- 86.)** Tang HJ, Liu WL, Lin HL, et al. Epidemiology and Prognostic Factors of Candidemia in Cancer Patients. *PLoS One.* 2014; 9(6): e99103.
- 87.)** Lewis RE, Cahyame-Zuniga L, Leventakos K, et al. Epidemiology and sites of involvement of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: a 20 year autopsy study. *Mycoses.* 2013; 56(6): 638-645.
- 88.)** Ben-Ami R, Olshtain-Pops K, Krieger M, et al. Antibiotic Exposure as a Risk Factor for Fluconazole-Resistant Candida Bloodstream Infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56(5): 2518–2523.
- 89.)** Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE, et al. Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of Aspergillus-active antifungal therapy: a case-control observational study of 27 recent cases. *J Infect Dis.* 2005; 191(8): 1350-1360.
- 90.)** Weinbergerová B, Kabut T, Kocmanová I, et al. Změny v epidemiologii invazivních mykotických infekcí v českých a slovenských hematoonkologických centrech v letech 2005–2017: analýza dat FIND. *Transfuze Hematol. dnes.* 2019; 2: 186-196.
- 91.)** Klimko N, Khostelidi S, Shadrivova O, et al. Contrasts between mucormycosis and aspergillosis in oncohematological patients. *Medical Mycology.* 2019; 57(Supplement 2): 138–144.
- 92.)** Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis.* 2005; 41(5): 634-653.
- 93.)** Hahn-Ast C, Glasmacher A, Mückter S, et al. Overall survival and fungal infection-related mortality in patients with invasive fungal infection and neutropenia after myelosuppressive

chemotherapy in a tertiary care centre from 1995 to 2006. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65(4): 761–768.

94.) Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71: 2397–2404.

95.) Maschmeyer G, Helweg-Larsen J, Pagano L, et al. ECIL guidelines for treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in non-HIV-infected haematology patients. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71: 2405–2413.

96.) Machala L, Kodym P, Malý M, et al. Toxoplazmóza u imunokompromitovaných pacientů. *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.* 2015; 64(2): 59-65.

97.) Losse S. Netuberkulózní mykobakteriální onemocnění – editorial. *Vnitř Lék.* 2019; 65(5): 333-336.

98.) Chen CY, Sheng WH, Lai CC, et al. Mycobacterial infections in adult patients with hematological malignancy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012; 31(6): 1059-66.

99.) Královcová M, Karvunidis T, Raděj J, et al. Netuberkulózní mykobakteriální onemocnění: review na podkladě kazuistiky. *Vnitr Lek.* 2019; 65(5): 369-375.

100.) Cheon J, Kim Ch, Park EJ, et al. Active tuberculosis risk associated with malignancies: an 18-year retrospective cohort study in Korea. *J Thorac Dis.* 2020; 12(9): 4950-4959.

101.) Girmenia C, Menichetti F. Current Epidemiology and Prevention of Infectious Complications in Cancer Patients. *European Oncology & Haematology.* 2011; 7(4): 270-277.

102.) Rossi G, Pelizzari A, Motta M, et al. Primary prophylaxis with lamivudine of hepatitis B virus reactivation in chronic HbsAg carriers with lymphoid malignancies treated with chemotherapy. *Br J Haematol.* 2001; 115(1): 58-62.

103.) Rusiňáková Z, Raida L, Faber E, et al. Toxoplasmová infekcia u pacientov po transplantácii krvotvorných buniek - skúsenosti jedného pracoviska. *Klin mikrobiol inf lék.* 2009; 15(3): 95-98.

- 104.)** Derouin F, Pelloux H, ESCMID Study Group on Clinical Parasitology. Prevention of toxoplasmosis in transplant patients. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14(12): 1089-1101.
- 105.)** Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, et al. *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infection: Importance of Appropriate Initial Antimicrobial Treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49(4): 1306–1311.
- 106.)** 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(16): 3038-3051.
- 107.)** Kern WV, Marchetti O, Drgona L, et al. Oral Antibiotics for Fever in Low-Risk Neutropenic Patients With Cancer: A Double-Blind, Randomized, Multicenter Trial Comparing Single Daily Moxifloxacin With Twice Daily Ciprofloxacin Plus Amoxicillin/Clavulanic Acid Combination Therapy—EORTC Infectious Diseases Group Trial XV. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 1149-1156.
- 108.)** Paul M, Yahav D, Bivas A, et al. Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 11: CD005197.
- 109.)** Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, et al. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 6: CD003038.
- 110.)** Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis.* 2012; 54(5): 621-629.
- 111.)** 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.
- 112.)** Aguilar-Guisado M, Espigado I, Martín-Peña A, et al. Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. *Lancet Haematol.* 2017; 4(12): e573-e583.

- 113.)** Schauwvlieghe A, Dunbar A, Storme E, et al. Stopping antibiotic therapy after 72 h in patients with febrile neutropenia following intensive chemotherapy for AML/MDS (safe study): A retrospective comparative cohort study. *EClinicalMedicine*. 2021; 35: 100855.
- 114.)** Strauss, RG. Role of granulocyte/neutrophil transfusions for haematology/oncology patients in the modern era. *Br J Haematol*. 2012; 158(3): 299-306.
- 115.)** Price TH, Boeckh M, Harrison RW, et al. Efficacy of transfusion with granulocytes from G-CSF/dexamethasone-treated donors in neutropenic patients with infection. *Blood*. 2015; 126(18): 2153-2161.
- 116.)** Vráblová L, Blahutová Š, Čermáková Z, et al. Granulocyte transfusions collected after steroid priming for severe infections during neutropenia: A single center experience. *Transfus Clin Biol*. 2019; 26(4): 299-303.
- 117.)** Taplitz RA, Kennedy EB, Flowers CR. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update Summary. *J Oncol Pract*. 2018; 14(11): 692-695.
- 118.)** McCaughan G, Ciaccio PD, Ananda-Rajah M, et al. COVID-19 vaccination in haematology patients: an Australian and New Zealand consensus position statement. *Intern Med J*. 2021; 51(5): 763-768.
- 119.)** Svoboda T. Podpůrná léčba v onkologii: stimulace bílé krevní řady. *Onkologie*. 2013; 7(5): 239-241.
- 120.)** Lyman GH, Dale DC, Wolff DA, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in randomized controlled clinical trials of cancer chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2010; 28(17): 2914-2924.
- 121.)** Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 1: CD004386.
- 122.)** Haber J, Cetkovský P, Ráčil Z, et al. Antibiotická profylaxe u hematoonkologických nemocných – doporučení odborníku s podporou CELL, ČSH a ČOS ČLS JEP, S.Ch.S. SLS. *Postgraduální medicína*. 2011; 13(suppl. 5): 43-46.

- 123.)** Garnica, M., Nouér, SA., Pellegrino, FL., et al. Ciprofloxacin prophylaxis in high risk neutropenic patients: effects on outcomes, antimicrobial therapy and resistance. *BMC Infect Dis.* 2013; 13: 356.
- 124.)** Hicheri Y, Cook G, Cordonnier C. Antifungal prophylaxis in haematology patients: the role of voriconazole. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18 (Suppl.2): 1–15.
- 125.)** NCCN Guidelines: Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, 1.2021 [cit. 18.12.2021]. Dostupný na: www.ccn.org
- 126.)** Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020; 5: 536-544.
- 127.)** Chrdle A, Dlouhý P, Štefan M. Covid-19: diagnostika a léčba mimo nemocnice. *Klin mikrobiol inf lék.* 2021; 27(2): 36-40.
- 128.)** WHO: WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. [cit. 19.12.2021]. Dostupný na: <https://covid19.who.int/>
- 129.)** MZČR: COVID-19: Přehled aktuální situace v ČR. [cit. 19.12.2021]. Dostupný na: <https://onemocneni-aktualne.mzcr.cz/covid-19>
- 130.)** Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. *Morb Mort Wkly Rep* 2020; 69 (24): 759-765.
- 131.)** Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020; 323(13): 1239-1242.
- 132.)** Shilpa P, Rausch CR, Jain N et al. Treating Leukemia in the Time of COVID-19. *Acta Haematol.* 2020; 1-13.
- 133.)** Williams M, Mi E, Le Calvez K, et al. Estimating the Risk of Death from COVID-19 in Adult Cancer Patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2020; S0936-6555(20)30410-6. Epub ahead of print.

- 134.)** Vijenthira A, Gong IY, Fox TA, et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: A systematic review and meta-analysis of 3377 patients. *Blood*. 2020; 136(25): 2881-2892.
- 135.)** Borah P, Mirgh S, Sharma KS, et al. Effect of age, comorbidity and remission status on outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies. *Blood Cells Mol Dis*. 2020; 87: 102525.
- 136.)** Infante MS, Marín IG, Muñoz-Novas C, et al. COVID-19 in patients with hematological malignancies: A retrospective case series. *Int J Lab Hematol*. 2020; 42(6): e256-e259.
- 137.)** García-Suárez J, Cruz J, Cedillo Á, et al. Impact of hematologic malignancy and type of cancer therapy on COVID-19 severity and mortality: lessons from a large population-based registry study. *J Hematol Oncol*. 2020; 13(1): 133.
- 138.)** Shah V, Ko Ko T, Zuckerman M, et al. Poor outcome and prolonged persistence of SARS-CoV-2 RNA in COVID-19 patients with haematological malignancies; King's College Hospital experience. *Br J Haematol*. 2020; 190: e268–e288.
- 139.)** Štefan M, Chrdle A, Husa P, et al. Covid-19: diagnostika a léčba. *Klin mikrobiol inf lék*. 2021; 27(2): 61-87.
- 140.)** Buitrago-Garcia D, Egli-Gany D, Counotte MJ, et al. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 17(9): e1003346.
- 141.)** Long QX, Liu BZ, Huang AI, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020; 26(6): 845-848.
- 142.)** Ong DSY, Fragkou PC, Schweitzer VA, et al. How to interpret and use COVID-19 serology and immunology tests. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27(7): 981-986.
- 143.)** Thakkar A, Pradhan K, Jindal S, et al. Patterns of seroconversion for SARS-CoV2-IgG in patients with malignant disease and association with anticancer therapy. *Nat Cancer*. 2021; 2(4): 392-399.
- 144.)** Poudel A, Poudel Y, Adhikari A, et al. D-dimer as a biomarker for assessment of COVID-19 prognosis: D-dimer levels on admission and its role in predicting disease outcome in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS ONE*. 16(8): e0256744.

- 145.)** He X, Yao F, Chen J, et al. The poor prognosis and influencing factors of high D-dimer levels for COVID-19 patients. *Sci Rep.* 2021; 11: 1830.
- 146.)** Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395(10223): 507-513.
- 147.)** SÚKL: Veklury - Souhrn údajů o přípravku [cit. 18.12.2021]. Dostupný na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_cs.pdf
- 148.)** Levy I, Lavi A, Zimran E, et al. COVID-19 among patients with hematological malignancies: a national Israeli retrospective analysis with special emphasis on treatment and outcome. *Leuk Lymphoma.* 2021; 18: 1-10.
- 149.)** SÚKL: Fabiflu - Souhrn údajů o přípravku [cit. 18.12.2021]. Dostupný na: <https://www.sukl.cz/farmaceuticky-prumysl/fabiflu-favipiravir-tablets-200mg-informace-pro>
- 150.)** Thompson MA, Henderson JP, Shah PK, et al. Association of Convalescent Plasma Therapy With Survival in Patients With Hematologic Cancers and COVID-19. *JAMA Oncol.* 2021; 7(8): 1167-1175.
- 151.)** Dougan M, Nirula A, Azizad M, et al. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 385: 1382-1392.
- 152.)** Razonablea RR, Pawlowskib C, O'Horo JC, et al. Casirivimab-Imdevimab treatment is associated with reduced rates of hospitalization among high-risk patients with mild to moderate coronavirus disease-19. *EClinicalMedicine.* 2021; 40: 101102.
- 153.)** Puing AG, Ho S, Frankel P, et al. SARS-CoV-2 Specific Monoclonal Antibody for the Treatment of Mild-to-Moderate COVID-19 in Cancer Patients: A Single-center Experience. *J Infect Dis.* 2021; jjab406.
- 154.)** The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 384: 693-704.

- 155.)** UpToDate: COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention. [cit. 16.11.2021].
Dostupný na: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention>
- 156.)** Štefan M, Dlouhý P, Bezdičková L. Očkování proti covidu-19. *Klin mikrobiol inf lék.* 2021; 27(2): 49-57.
- 157.)** Malard F, Gaugler B, Gozlan J, et al. Weak immunogenicity of SARS-CoV-2 vaccine in patients with hematologic malignancies. *Blood Cancer J.* 2021; 11: 142.
- 158.)** Greenberger LM, Saltzman LA, Senefeld JW, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 vaccines in patients with hematologic malignancies. *Cancer Cell.* 2021; 39(8): 1031-1033.
- 159.)** Giamarellou H, Antoniadou A. Infectious complications of febrile leukopenia. *Infect Dis Clin North Am.* 2001;15(2): 457-482.
- 160.)** Hansen BA, Wendelbo Ø, Bruserud Ø, et al. Febrile Neutropenia in Acute Leukemia. *Epidemiology, Etiology, Pathophysiology and Treatment. Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2020; 12(1): e2020009.
- 161.)** Othus M, Kantarjian H, Petersdorf S, et al. Declining Rates of Treatment-Related Mortality in Patients with Newly-diagnosed AML Given “Intense” Induction Regimens: A Report from SWOG and MD Anderson. *Leukemia.* 2014; 28(2): 289–292.
- 162.)** Philip C, George B, Ganapule A, et al. Acute myeloid leukaemia: challenges and real world data from India. *Br J Haematol.* 2015; 170(1): 110–117.
- 163.)** Pandian J, Raghavan V, Manuprasad A, et al. Infection at diagnosis-a unique challenge in acute myeloid leukemia treatment in developing world. *Support Care Cancer* 2020; 28(11): 5449-5454.
- 164.)** Kayal S, Sengar M, Jain H, et al. Induction Related Mortality in Acute Myeloid Leukemia: Multivariate Model of Predictive Score from the Indian Acute Leukemia Research Database (INwARD) of the Hematology Cancer Consortium (HCC). *Blood.* 2019; 134 (Supplement_1): 2615.

- 165.)** Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis.* 2014; 14(8): 742-750.
- 166.)** Malagola M, Peli A, Damiani D, et al. Incidence of bacterial and fungal infections in newly diagnosed acute myeloid leukaemia patients younger than 65 yr treated with induction regimens including fludarabine: retrospective analysis of 224 cases. *Eur J Haematol.* 2008; 81(5): 354-363.
- 167.)** Garcia-Horton A, Yee KW. Quizartinib for the treatment of acute myeloid leukemia. *Expert Opin Pharmacother.* 2020; 21(17): 2077-2090.
- 168.)** Donnelly JP, Chen CC, Kauffman CA, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(6): 1367-1376.
- 169.)** Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18: 268–281.
- 170.)** Sorrow ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005; 106(8): 2912-2919.
- 171.)** Cannas G, Pautas C, Raffoux E, et al. Infectious complications in adult acute myeloid leukemia: analysis of the Acute Leukemia French Association-9802 prospective multicenter clinical trial. *Leuk Lymphoma.* 2012; 53(6): 1068-1076.
- 172.)** Lambert J, Pautas C, Terré Ch, et al. Gemtuzumab ozogamicin for *de novo* acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica.* 2019; 104(1): 113-119.
- 173.)** Aldoss I, Pullarkat V, Stein AS. Venetoclax-containing regimens in acute myeloid leukemia. *Ther Adv Hematol.* 2021; 12: 2040620720986646.
- 174.)** Buckley SA, Othus M, Vainstein V, et al. Prediction of adverse events during intensive induction chemotherapy for acute myeloid leukemia or high-grade myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol.* 2014; 89(4): 423-428.

- 175.)** Pagano L, Caira M, Nosari A, et al. Etiology of febrile episodes in patients with acute myeloid leukemia: results from the Hema e-Chart Registry. *Arch Intern Med* 2011; 171(16): 1502-1503.
- 176.)** Lech-Maranda E, Seweryn M, Giebel S, et al. Infectious complications in patients with acute myeloid leukemia treated according to the protocol with daunorubicin and cytarabine with or without addition of cladribine. A multicenter study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Int J Infect Dis.* 2010; 14(2): 132-140.
- 177.)** Garcia JB, Lei X, Wierda W, et al. Pneumonia during remission induction chemotherapy in patients with acute leukemia. *Ann Am Thorac Soc.* 2013; 10(5): 432-440.
- 178.)** Syrjälä H, Ohtonen P, Kinnunen U, et al. Blood stream infections during chemotherapy-induced neutropenia in adult patients with acute myeloid leukemia: treatment cycle matters. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010; 29(10): 1211-1218.
- 179.)** De Rosa FG, Motta I, Audisio E, et al. Epidemiology of bloodstream infections in patients with acute myeloid leukemia undergoing levofloxacin prophylaxis. *BMC Infect Dis.* 2013; 13: 563.
- 180.)** Heisel RW, Sutton RR, Mascara GP, et al. Vancomycin-resistant enterococci in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients undergoing induction chemotherapy with idarubicin and cytarabine. *Leuk Lymphoma.* 2017; 58(11): 2565-2572.
- 181.)** Hricová K, Štosová T, Kučová P, et al. Analysis of Vancomycin-Resistant Enterococci in Hemato-Oncological Patients. *Antibiotics (Basel).* 2020; 9(11): 785.
- 182.)** Pohlen M, Marx J, Mellmann A, et al. Ciprofloxacin *versus* colistin prophylaxis during neutropenia in acute myeloid leukemia: two parallel patient cohorts treated in a single center. *Haematologica.* 2016; 101(10): 1208–1215.
- 183.)** Kato H, Fujita H, Akiyama N, et al. Infectious complications in adults undergoing intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia in 2001-2005 using the Japan Adult Leukemia Study Group AML201 protocols. *Support Care Cancer.* 2018; 26(12): 4187-4198.
- 184.)** Owattanapanich W, Chayakulkeeree M. Efficacy of levofloxacin as an antibacterial prophylaxis for acute leukemia patients receiving intensive chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Hematology.* 2019; 24(1): 362-368.

- 185.)** Pagano L, Salmanton-García J, Marchesi F, et al. COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA). *J Hematol Oncol.* 2021; 14(1): 168.
- 186.)** UpToDate: Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Management in hospitalized adults. [cit. 21.1.2021]. Dostupný na: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-management-in-hospitalized-adults>
- 187.)** WHO: Clinical management of COVID-19. [cit. 21.1.2021]. Dostupný na: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>
- 188.)** Doubek M, Mayer J (ed.). Léčebné postupy v hematologii 2020. 1. edit. Brno: Tribun EU 2020.
- 189.)** Seifem.org: Epidemiology of covid-19 infection in patients with hematological malignancies: A European Haematology Association survey. [cit. 12.2.2021]. Dostupný na: <https://seifem.org/wp-content/uploads/2020/11/1-EPICOVIDEHA-synopsis-LIVIO-PAGANO.pdf>
- 190.)** Cml-foundation.org: iCMLf - COVID-19 case collection and case discussion [cit. 12.2.2021]. Dostupný na: <https://www.cml-foundation.org/covid-19-hub/1462-the-international-cml-foundation-and-covid-19-covid-19-case-collection-2.html>
- 191.)** Girmenia C, Gentile G, Micozzi A, et al. COVID-19 in patients with hematologic disorders undergoing therapy: Perspective of a large referral hematology center in Rome. *Acta Haematol.* 2020; 143(6): 574-582.
- 192.)** Foà R, Bonifacio M, Chiaretti S, et al. Ph+ acute lymphoblastic leukaemia in Italy during the Covid-19 pandemic: a Campus ALL study. *Br J Haematol.* 2020; 190(1): e3–e5.
- 193.)** Breccia M, Abruzzese E, Bocchia M, et al. Campus CML working group. Chronic myeloid leukemia management at the time of the COVID-19 pandemic in Italy. A campus CML survey. *Leukemia.* 2020; 34(8): 2260–2261.
- 194.)** Li W, Wang D, Guo J, et al. COVID-19 in persons with chronic myeloid leukaemia. *Leukemia.* 2020; 34(7): 1799–1804.

- 195.)** Yigenoglu TN, Ata N, Altuntas F, et al. The outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancy. *J Med Virol.* 2021; 93(2): 1099-1104.
- 196.)** Treon SP, Castillo JJ, Skarbnik AP, et al. The BTK inhibitor ibrutinib may protect against pulmonary injury in COVID-19–infected patients. *Blood.* 2020; 135(21): 1912–1915.
- 197.)** Derosa L, Melenotte C, Griscelli F, et al. The immuno-oncological challenge of COVID-19. *Nature Cancer.* 2020; 1: 946–964.
- 198.)** Deng Y, Liu W, Liu K, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl).* 2020; 133(11): 1261-1267.
- 199.)** Sahu BR, Kampa RK, Padhi A, et al. C-reactive protein: A promising biomarker for poor prognosis in COVID-19 infection. *Clin Chim Acta.* 2020; 509: 91-94.
- 200.)** Elkrief A, Desilets A, Papneja N, et al. High mortality among hospital-acquired COVID-19 infection in patients with cancer: A multicentre observational cohort study. *Eur J Cancer.* 2020; 139: 181-187.

6. Seznam zkratek

AMK – antimykotika

AML – akutní myeloidní leukémie

ANC – absolute neutrophil count – absolutní počet neutrofilů

Ara-C – cytosinarabinosid

ARDS – acute respiratory distress syndrome – syndrom akutní dechové tísně

ATB – antibiotika

AZA – azacitidin

BAL – bronchoalveolární laváž

BSC – best supportive care – nejlepší podpůrná péče

BSI – blood stream infection – infekce cévního řečiště

CAR-T – T-lymfocyty s chimérickým antigenním receptorem

CDI – *Clostridium difficile* infection – klostridiová kolitída

CNS – centrální nervový systém

CMV – cytomegalovirus

COVID-19 – onemocnění vyvolané virem SARS-CoV-2

CŽK – centrální žilní kanyla

DIC – disseminated intravascular coagulation – diseminovaná intravaskulární koagulace

EBV – Epstein-Barr virus

ECMO – extrakorporální membránová oxygenace

ELN – The European LeukemiaNet

EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer

ESBL – extended-spectrum β -lactamases – produkce širokospektrých β -laktamáz

FE – febrilní epizoda

FN – febrilní neutropenie

FUO – fever of unknown origin – horečka nejasného původu

G-CSF – granulocyte colony stimulating factor – faktor stimulující granulocytární kolonie

GIT – gastrointestinální trakt

GO – gemtuzumab ozogamicin

GVHD – graft versus host disease – reakce štěpu proti hostiteli

GvL – graft versus leukemia – reakce štěpu proti leukémii

HCT-CI – Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index

HEPA – high efficiency particulate arrestance – zachytávání mikročástic s vysokou účinností

HFOT – high flow oxygen therapy – vysokoprůtokové oxygenační terapie

HHV6 – lidský herpesvirus 6

HIV – Human immunodeficiency virus – virus lidské imunitní nedostatečnosti

HRCT – výpočetní tomografie s vysokým prostorovým rozlišením

HSV – herpes simplex virus

HU – hydroxyurea

IA – invazivní aspergilóza

IFI – invasive fungal infection – invazivní mykóza

IFR – infection fatality rate – míra smrtnosti na infekci

KR – kompletní remise

KRi – kompletní remise s neúplnou regenerací hematopoiezy

LDAC – low-dose Ara-C – nízko-dávkovaný cytarabin

LDH – laktátdehydrogenáza

LMWH – nízkomolekulární heparin

MASCC – The Multinational Association of Supportive Care in Cancer

MDR – multidrug resistant – mnohočetná rezistence k lékům

MDRO – multidrug resistant organism – multirezistentní organismus

MDS – myelodysplastický syndrom

MODS – multiple organ dysfunction syndrome – syndrom multiorgánové dysfunkce

MRSA – methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* – methicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

NHL – non-hodgkinův lymfom

NTM – netuberkulózní mykobakteria

OS – overall survival – celkové přežití

PDR – pandrug-resistant

PCR – polymerase chain reaction – polymerázová řetězová reakce

PICC – peripherally inserted central catheter – periferně zavedený centrální žilní katetr

R/R AML – AML primárně rezistentním k indukční léčbě nebo relaps onemocnění

RTG S+P – rentgenový snímek srdce a plic

SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

TKB – transplantace krvetvorných buněk

UPV – umělá plicní ventilace

VRE – vankomycin-rezistentní enterokok

VZV – varicella-zoster virus

WHO – World Health Organization – Světová zdravotnická organizace

XDR – extensively drug-resistant

7. Seznam tabulek

Tabulka č. 1: Klasifikace akutních myeloidních leukémií podle WHO 2016 (volně upraveno podle Arber et al., 2016).

Tabulka č. 2: Prognostické skupiny AML podle ELN 2017.

Tabulka č. 3: Přehled vybraných léčebných modalit, rozšiřujících konvenční možnosti terapie AML (volně upraveno podle Sanz et al, 2016 a Daver et al, 2020).

Tabulka č. 4: MASCC skórovací index (volně upraveno podle Klastersky et al., 2000).

Tabulka č. 5: Modifikace iniciální antibiotické terapie při známé kolonizaci/předchozí infekci způsobené rezistentními kmeny bakterií. (volně upraveno podle Bassetti et al., 2013).

Tabulka č. 6: Klinické formy COVID-19 (volně upraveno podle Štefan et al., 2021).

Tabulka č. 7: Doporučení pro specifickou léčbu COVID-19 podle klinické formy (volně upraveno podle Štefan et al., 2021).

Tabulka č. 8: Přehled vakcín proti COVID-19 dostupných v České republice (volně upraveno podle Štefan et al., 2021).

Tabulka č. 9: Přehled složení indukční terapie „7+3“ v souboru 242 nemocných.

Tabulka č. 10: Výskyt infekčních komplikací před zahájením indukční terapie – 144 nemocných.

Tabulka č. 11: Etiologie, medián začátku a délka trvání jednotlivých FE v průběhu indukce.

Tabulka č. 12: Přehled klinicky definovaných infekcí v průběhu indukce – 125 FE / 136 klinicky definovaných infekcí.

Tabulka č. 13: Přehled etiologie 98 případů BSI (celkem 109 bakteriálních kmenů a 2 druhy *Candida* sp.).

Tabulka č. 14: Septický šok – etiologie (18 FE bylo komplikováno septickým šokem, celkem 23 zachycených kmenů).

Tabulka č. 15: Katetrová sepse – etiologie (celkem 17 FE bylo komplikováno katetrovou sepsí, celkem 18 zachycených kmenů).

Tabulka č. 16: Kolonizace multirezistentními kmeny bakterií při propuštění (58 nemocných, celkem 65 zachycených kmenů).

Tabulka č. 17. Kolonizace multirezistentními kmeny bakterií při propuštění a spotřeba antibiotik dle časových období: 2006-2010 / 2011-2015 / 2016-2020.

Tabulka č. 18: Infekce a FUO při stanovení diagnózy jako prognostický faktor.

Tabulka č. 19: Vliv dosažení kompletní remise na vybrané parametry hospitalizace a spotřebu antibiotik v souboru nemocných.

Tabulka č. 20: Infekční komplikace a mortalita v publikovaných souborech nemocných s AML podstupujících indukční terapii.

Tabulka č. 21: Terapie základního hematologického onemocnění v posledních 3 měsících ve sledovaném souboru (75 nemocných).

Tabulka č. 22: Přehled hematologických diagnóz, hospitalizací a závažnosti průběhu COVID-19 infekce ve sledovaném souboru nemocných.

Tabulka č. 23: Vybrané laboratorní hodnoty při stanovení positivity PCR SARS-CoV-2.

Tabulka č. 24: Prognostický význam stavu základní diagnózy a věku na průběh infekce COVID-19 u nemocných s onemocněním krvinek.

8. Seznam grafů a obrázků

Graf č. 1: Antimykotická profylaxe v průběhu indukce.

Graf č. 2: Etiologie 51 případů sekundární AML v souboru nemocných.

Graf č. 3: Etiologie 98 případů BSI dokumentovaných v průběhu indukční terapie.

Graf č. 4: Spotřeba antibiotik v průběhu indukce.

Graf č. 5: Celkové přežití (OS) ve vztahu k dosažení KR onemocnění.

Obrázek č. 1: Bilaterální plicní infiltráty (až charakteru plicního edému) při COVID-19 pneumonii s možným spolupodílem ATRA syndromu u nemocné s akutní promyelocytární leukémií v intenzivní péči (Zdroj: FN Olomouc).

Obrázek č. 2: Typické zánětlivé změny při COVID-19 pneumonii na HRCT plic - opacity mléčného skla v parenchymu obou plic, s maximem v periférii (Zdroj: FN Olomouc).

9. Seznam publikací autora

9.1. Práce související s dizertační prací

Cernan M, Szotkowski T, Hubacek J, Kolar M, Faber E, Indrak K, Papajik T. Infectious complications of induction treatment of acute myeloid leukaemia using the "7 + 3" protocol without antibiotic prophylaxis – 15 years of experience of one clinical site. (v recenzním řízení)

Weinbergerová B, Demel I, Víšek B, Válka J, **Čerňan M**, Jindra P, Novák J, Stejskal L, Kováčsová F, Kabut T, Szotkowski T, Hájek R, Žák P, Cetkovský P, Král Z, Mayer J. Successful Early Use of Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Neutralizing Antibodies in COVID-19 Infected Hemato-Oncological Patients – A Czech Multicenter Experience. (v recenzním řízení)

Původní vědecké publikace in exteso v daném oboru uveřejněné v časopisech s IF

Pagano L, Salmanton-García J, Marchesi F, ..., **Čerňan M**, et al. COVID-19 infection in adult patients with hematological malignancies: a European Hematology Association Survey (EPICOVIDEHA). J Hematol Oncol. 2021; 14(1): 168. (IF=17,388)

Čerňan M, Szotkowski T, Obr A, Látal V, Hluší A, Krhovská P, Klementová O, Kolář M, Sauer P, Faber E, Fürst T, Papajik T. COVID-19 in 96 Patients With Hematologic Disease: The First Single-center Experience From the Czech Republic. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021; 21(9): 606-612. (IF=3,231)

Původní vědecké publikace in extenso uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech

Szotkowski T, **Čerňan M**, Vráblová L, Rohoň P, Hájková V, Holúbková P, Kaštilová K, Konupčíková P, Kovaříková K, Utíkalová S, Vašková H, Vodičková M, Vykydalová J, Labudíková M, Papajik T. Periferně zaváděný centrální katetr je bezpečným prostředkem zajišťujícím dlouhodobý centrální žilní přístup u nemocných s akutní leukemií – zkušenosti jednoho centra. Transfuze Hematol. Dnes. 2021; 2: 147-153.

Čerňan M, Szotkowski T, Kolář M, Hubáček J, Faber E. Infekčné komplikácie behom indukčnej liečby akútnej myeloidnej leukémie bez použitia antibiotickej profylaxie. Transfuze Hematol. dnes. 2015; 21: 14-23.

Přehledné/souborné vědecké práce v daném oboru uveřejněné v časopisech s IF

Zatloukalová S, Azeem K, **Čerňan M**, Holý O. Epidemiologie, rizikové faktory a možnosti prevence akutních leukemií. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*, 2021;70(3):208–220. (IF=0,379)

Cernan M, Szotkowski T, Pikalova Z. Mixed-phenotype acute leukemia: state-of-the-art of the diagnosis, classification and treatment. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2017; 161(3): 234-241. (IF=0,924)

Přehledné/souborné vědecké práce uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech

Čerňan M, Szotkowski T. Současné trendy v léčbě akutní myeloidní leukémie – od indukční chemoterapie “7+3” po cílenou léčbu. *Klin Farmakol Farm*. 2021; 35(3): 61–69.

Čerňan M, Szotkowski T, Machová R, Palová M, Hamal P, Faber E. Mukormykózy – přehled literatury doplněný kazuistikou. *Transfuze Hematol. Dnes*. 2021; 2: 137-145.

Čerňan M, Szotkowski T, Faber E. Febrilní neutropenie. *Postgraduální medicína*. 2017; 19 (5): 572-581.

Szotkowski T, Indrák K, **Čerňan M**, Faber E. Akutní promyelocytární leukemie. *Postgraduální medicína*. 2017; 19 (5): 509-523.

Čerňan M, Szotkowski T. Moderní léčba akutní myeloidní leukémie. *Transfuze Hematol. dnes*. 2017; 23: 16–28.

Szotkowski T, **Čerňan M**, Hubáček J, Holzerová M, Papajík T. Akutní myeloidní leukemie po předchozí protinádorové léčbě. *Onkologie*. 2017; 11(3): 115-120.

Kapitoly v monografiích

Szotkowski T, **Čerňan M**. Akutní myeloidní leukemie a genetika. In: Brdička R., Herle P. et al. *Genetika pro všeobecné praktické lékaře*. Praha: Raabe; 2020. s. 134-139.

Čerňan M, Szotkowski T. Léčba infekčních komplikací. In: Starostka D., Papajík T., Matějovská Kubešová H. et al. *Hemato-onkologická onemocnění u seniorů*. Olomouc: Nadace Haimaom; 2018. s. 39-40.

Čerňan M, Szotkowski T. Akutní myeloidní leukemie. In: Rohoň P. et al. Nové možnosti v léčbě vybraných hematologických onemocnění. Praha: Mladá fronta; 2016. s. 35-42.

Čerňan M, Szotkowski T. Akutní promyelocytární leukemie. In: Rohoň P. et al. Nové možnosti v léčbě vybraných hematologických onemocnění. Praha: Mladá fronta; 2016. s. 43-49.

Seznam přednášek/ posterů přednesených uchazečem na odborných veřejných fórech (1. autor/ přednášející)

Čerňan M, Szotkowski T, Kolář M, Hubáček J, Faber E, Indrák K, Papajík T. Infekční komplikace indukční léčby akutní myeloidní leukemie - 15 let zkušeností jednoho centra. II. Český hematologický a transfuziologický sjezd, Olomouc, 12.–15. září 2021, Sborník abstrakt, s. 2S117-2S118.

Čerňan M, Szotkowski T, Obr A, Látal V, Hluší A, Krhovská P, Klementová O, Kolář M, Sauer P, Faber E, Fürst T, Papajík T. COVID-19 u 96 nemocných s onemocněním krvetvorby: první zkušenosti jednoho centra z České republiky. Český hematologický a transfuziologický sjezd, Olomouc, 12.–15. září 2021, Sborník abstrakt, s. 2S122.

Čerňan M. Gemtuzumab ozogamicin v terapii AML, Seminář Hemato-onkologické kliniky FNOL, Olomouc, 18.11.2019

Čerňan M. Infekční komplikace u hematologických pacientů. XXVI. Pracovní setkání spolupracujících hematologických a onkologických pracovišť Moravy a Slezska, Olomouc, 12.10.2019

Čerňan M. Oportunní infekce v hemato-onkologii - novinky z 13. workshopu CELL, Seminář Hemato-onkologické kliniky FNOL, Olomouc, 14.10.2019

Čerňan M, Szotkowski T, Kolář M, Hubáček J, Faber E, Indrák K, Papajík T, Fürst T, Fürstová J. Infectious complications of induction therapy in acute myeloid leukaemia patients without the use of antibiotic prophylaxis: A 10-year single centre experience ESH: Clinical updates on acute leukemias, Budapest, Hungary, 4.-6.5.2018

Čerňan M, Szotkowski T, Kolář M, Hubáček J, Faber E, Indrák K, Papajík T, Fürst T, Fürstová J. Infekční komplikace indukční léčby akutní myeloidní leukemie bez použití antibiotické profylaxe: 10 let zkušeností jednoho centra. Konference vědeckých prací studentů DSP, Olomouc, 14.9.2016, sborník abstrakt, s. 4.

Čerňan M., Szotkowski T, Kolář M, Hubáček J, Faber E, Indrák K, Papajík T, Fürst T, Fürstová J. Infekční komplikace indukční léčby akutní myeloidní leukemie bez použití antibiotické profylaxe: 10 let zkušeností jednoho centra. XXX. Olomoucké hematologické dny, 29.-31.5.2016, Transfuze a hematologie dnes, 2016, Suplementum, s. 43-44.

Čerňan M. Antibiotická profylaxe v hemato-onkologii. 20. pracovní setkání „Antibiotická politika“ Soláň, 26.-28.5.2016, sborník abstrakt, s. 43-44.

Čerňan M., Szotkowski T, Kolář M, Hubáček J, Faber E. Infekčné komplikácie behom indukčnej liečby akútnej myeloidnej leukémie bez použitia antibiotickej profylaxie. XXXIV. dny mladých internistů, Olomouc, 4.–5. 6. 2015, Vnitř Lék 2015; 61(6; Suppl 2): abstrakt 46, s. 33.

Čerňan M., Szotkowski T. Infekčné komplikácie indukčnej liečby akútnej myeloidnej leukémie v klinickej praxi. XXXV. Študentská vedecká konferencia, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, 29.4. 2014, Sborník abstrakt, s. 32.

Čerňan M., Szotkowski T. Infekčné komplikácie indukčnej liečby akútnej myeloidnej leukémie. XXVII. Olomoucké hematologické dny, Olomouc, 12.-14.5.2013, Sborník abstrakt, s. 62.

Publikovaná abstrakta (kromě všech výše uvedených přednášek a posterů)

Bradáčová P, Slavík L, Ullrychová J, Úlehlová J, Procházková J, Hluší A, **Čerňan M.** Trombotická mikroangiopatie u tří pacientů v souvislosti s onemocněním COVID-19. Český hematologický a transfuziologický sjezd, Olomouc, 12.–15. září 2021, Sborník abstrakt, s. 2S64.

Weinbergerová B., Demel I., Válka J., Víšek B., **Čerňan M.**, Jindra P., Novák J., Stejskal L., Kováčsová F., Kabut T., Szotkowski T., Hájek R., Žák P., Cetkovský P., Procházková J., Mayer J. *Účinnost s bezpečnost monoklonálních protilátek anti-SARS-COV2 u hematologických pacientů – výsledky multicentrické observační studie.* II. Český hematologický a transfuziologický sjezd, Olomouc, 12.–15. září 2021, Sborník abstrakt, s. 2S51.

Raida L., Kuba A., Faber E., Szotkowská R., Skoumalová I., Szotkowski T., **Čerňan M.**, Hubáček J., Indrák K., Papajík T., Langová K. *Dva přístupy k alogenním transplantacím krvetvorby dospělých s akutními lymfoblastickými leukémiemi v první kompletní remisi.* II. Český hematologický a transfuziologický sjezd, Olomouc, 12.–15. září 2021, Sborník abstrakt, s. 2S47-2S48.

Caletková M., Gilarová B., Látalová J., Labudíková M., **Čerňan M.** COVID-19 na hematologickém oddělení. II. Český hematologický a transfuziologický sjezd, Olomouc, 12.–15. září 2021, Sborník abstrakt, s. 2S57.

Szotkowski T, **Čerňan M.** Navrátilová J, Hubáček J, Papajík T. Praktické příklady použití gemtuzumab ozogamicinu v léčbě nově diagnostikované akutní myeloidní leukemie. Acta Medicinæ. 2021; 11: 90-92.

Szotkowski T, **Čerňan M.** Rohoň P, Hájková V, Holúbková P, Kaštilová K, Konupčíková P, Kovaříková K, Utíkalová S, Vodičková M, Vykydalová J, Labudíková M. Periferně zaváděné centrální žilní katetry (PICC) jsou bezpečnou možností zajištění centrálního žilního přístupu u nemocných s akutní myeloidní leukémií. Olomoucké hematologické dny, 26.-28.5.2019, Olomouc, Sborník abstrakt, s. 59-60.

9.2. Ostatní publikace

Původní vědecké publikace in exteso v daném oboru uveřejněné v časopisech s IF

Cernan M., Szotkowski T, Hisemova M, Cetkovsky P, Sramkova L, Stary J, Racil Z, Mayer J, Sramek J, Jindra P, Visek B, Zak P, Novak J, Kozak T, Furst T, Papajik T. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: First retrospective study in the Czech Republic. Neoplasma. 2020; 67(3): 650–659. (IF=1,871)

Původní vědecké publikace in extenso uveřejněné v ostatních recenzovaných vědeckých časopisech

Čerňan M., Szotkowski T, Rusiňáková Z, Raida L, Tichý M, Dušková M. Nádor z blastických plazmocytoïdních dendritických buněk: kazuistika a přehled literatury. Transfuze Hematol. dnes. 2017; 23: 134-144.

Seznam přednášek/ posterů přednesených uchazečem na odborných veřejných fórech (1. autor/ přednášející)

Čerňan M. Szotkowski T, Hisemová M, Cetkovský T, Šrámková L, Starý J, Ráčil Z, Mayer J, Šrámek J, Jindra P, Víšek B, Žák P, Novák J, Kozák T, Fürst T, Papajík T. Nádor z blastických plazmocytoidních dendritických buněk: první retrospektivní studie v České republice. XXXVIII. Dny mladých internistů, 6.-7.6. 2019, Olomouc, Sborník abstrakt, s. 43.

Čerňan M. Szotkowski T, Hisemová M, Cetkovský T, Šrámková L, Starý J, Ráčil Z, Mayer J, Šrámek J, Jindra P, Víšek B, Žák P, Novák J, Kozák T, Fürst T, Papajík T. Nádor z blastických plazmocytoidních dendritických buněk: první retrospektivní studie v České republice. XXXIII. Olomoucké hematologické dny, 26.-28.5.2019, Olomouc, Sborník abstrakt, s. 58.

Čerňan M. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm - BPDCN, Jednání Leukemické sekce ČHS JEP a Výroční členská schůze České leukemické studijní skupiny pro život (CELL), Praha, 19.12.2017

Čerňan M. Szotkowski T, Rusiňáková Z, Dušková M, Tichý M. Kazuistika: Nádor z blastických plazmocytoidních dendritických buněk. XXXVI. dny mladých internistů, Olomouc, 1.-2.6.2017, Vnitř Lék 2017; 63(5; Suppl 1): abstrakt 29, s. 23.

Čerňan M. Szotkowski T, Rusiňáková Z., Dušková M. Kazuistika: Nádor z blastických plazmocytoidních buněk. XXXI. Olomoucké hematologické dny, Olomouc, 28.-30.5.2017, Sborník abstrakt, s. 71.