

Обзор рекомендаций Американского общества клинической онкологии (ASCO) и Американского общества по инфекционным болезням (IDSA) по антимикробной профилактике у иммунокомпрометированных взрослых пациентов, получающих терапию в связи со злокачественными новообразованиями

Веселов А.В.¹, Шевченко Н.П.²

¹ НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России, Смоленск, Россия

² ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1», ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия

Контактный адрес:

Александр Валерьевич Веселов
Эл. почта: alex.veselov@antibiotic.ru

Ключевые слова: профилактика, нейтропения, злокачественные новообразования, антимикробные препараты.

Пациенты, которые получают цитотоксическую химиотерапию или которым проводится трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, входят в группу риска развития инфекций. Вероятность развития инфекционных осложнений возрастает с увеличением степени и продолжительности нейтропении, при этом наибольший риск отмечается у больных с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, во время индукции ремиссии при остром лейкозе, а также при других состояниях, сопровождающихся глубокой длительной нейтропенией. Именно у таких пациентов, находящихся в группе высокого риска, рекомендована антимикробная профилактика. Обновленный вариант рекомендаций, созданных совместно Американским обществом клинической онкологии (ASCO) и Американским обществом по инфекционным болезням (IDSA), содержит информацию по антибактериальной, противогрибковой и противовирусной профилактике у этой категории пациентов. В статью также включен сравнительный анализ других международных документов по данной теме – рекомендаций Национальной всеобщей онкологической сети США (NCCN) по профилактике и терапии инфекций, связанных со злокачественными новообразованиями, и Европейской конференции по инфекциям у пациентов с лейкозами (ECIL) по первичной противогрибковой профилактике у взрослых пациентов с онкогематологическими заболеваниями.

Review of the ASCO and IDSA clinical practice guidelines on antimicrobial prophylaxis for adult patients with cancer-related immunosuppression

Veselov A.V.¹, Shevchenko N.P.²

¹ Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

² Clinical Oncology Dispensary #1, Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Contacts:

Alexander V. Veselov
E-mail: alex.veselov@antibiotic.ru

Key words: prophylaxis, neutropenia, malignancy, antimicrobials.

Patients undergoing cytotoxic chemotherapy and hematopoietic stem-cell transplantation are at risk for infection. The risk of infections increases with the depth and duration of neutropenia, with the greatest risk occurring in patients who experience profound, prolonged neutropenia after chemotherapy, which is most likely to occur in the period before engraftment during hematopoietic stem-cell transplantation and after induction chemotherapy for acute leukemia, as well as in other situations that are accompanied by deep long-term neutropenia. Those patients represent a high-risk group for which antimicrobial prophylaxis is recommended. The updated version of the recommendations developed by the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA) includes the information on antibacterial, antifungal, and antiviral prophylaxis in this patient population. The article includes a comparative analysis of some other published international guidelines on this topic, including the US National Comprehensive Cancer Network (NCCN) for the Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections and the European Conference on Infections in Patients with Leukemia (ECIL) for primary antifungal prophylaxis in adult patients with hematological malignancies.

Введение

Пациенты, которые получают цитотоксическую химиотерапию или которым проводится трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), входят в группу риска развития инфекций, особенно в течение периода нейтропении [1]. Нейтрофилы являются важным компонентом защиты организма от инфекций, в том числе бактериальных и грибковых. Вероятность разви-

тия инфекционных осложнений возрастает с увеличением глубины и продолжительности нейтропении, при этом наибольший риск отмечается у больных с глубокой длительной нейтропенией после химиотерапии, которая чаще всего регистрируется перед периодом приживления трансплантата после ТГСК или во время индукции ремиссии при остром лейкозе [2]. Стоит отметить, что

лихорадка может быть важным индикатором, но чаще является лишь симптомом инфекции, поэтому клиницисты должны помнить, что пациенты с тяжелой нейтропенией с подозрением на инфекционный процесс могут иметь нормальную температуру тела или даже гипотермию. Профилактика и адекватная терапия фебрильной нейтропении (ФН) приводят к снижению риска основных осложнений (гипотензии, острой почечной, дыхательной или сердечной недостаточности), что особенно важно, учитывая, что частота ФН составляет примерно 25–30%, летальность достигает 11% [3, 4], а в случае развития сепсиса или септического шока может приближаться к 50% [5]. Помимо глубины и длительности нейтропении, есть и другие факторы, которые могут оказывать влияние на состояние иммуносупрессии и риск развития инфекции в данной популяции пациентов: повреждение целостности кожно-слизистых барьеров (катетеры или мукозит); тип терапии или режима кондиционирования; метаболические изменения (диабет или уремия); присутствие иммуномодулирующих вирусов; развитие реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и изменения микробиома.

Антимикробная профилактика позволяет снизить риск инфекционных осложнений у иммунокомпрометированных больных. Однако из-за нежелательных лекарственных реакций, проблем с устойчивостью к антимикробным препаратам (АМП), стоимости терапии и значения для пациента поддержания равновесия в разном образии и плотности микробиома решение о начале профилактики требует взвешенной оценки пользы и вреда от ее проведения. Предыдущая версия этого документа содержала рекомендацию по применению антибактериальной и противогрибковой профилактики у пациентов группы высокого риска, а также положение об отсутствии достаточно высокой вероятности возникновения ФН и летальности у пациентов группы низкого риска для рутинного назначения этих препаратов [6].

Данный документ представляет собой обновление рекомендаций 2013 г. Американского общества клинической онкологии (ASCO) по антимикробной профилактике у иммунокомпрометированных взрослых пациентов, получающих терапию в связи со злокачественными новообразованиями, созданных в сотрудничестве с Американским обществом по инфекционным болезням (IDSA) [6, 7]. Группа экспертов провела систематический обзор ряда исследований с мая 2011 по ноябрь 2016 г. Рекомендации основаны на анализе фактических данных и включают обновленные результаты 6 метаанализов применения АМП для предупреждения ФН, а также результаты 6 новых первичных клинических исследований. Методология ASCO основана на анализе силы и качества доказательности данных; IDSA для оценки качества данных и разработки рекомендаций, основанных на доказательных данных, использует систему GRADE (разработка, оценка и экспертиза степени обоснованности клинических рекомендаций) [8]. Текущие рекомендации используют методологию ASCO и систему оценки данных. Авторы указывают, что рекомендации не могут рассматриваться в качестве всеобъемлющего источника информации по профилактике инфекций у пациентов со злокачественными новообразованиями.

В документе также кратко рассмотрены вопросы взаимодействия пациентов и практических врачей в условиях стационара и в амбулаторных условиях, проблемы доступности и качества оказания помощи больным в связи с их географическим положением или расовой принадлежностью, подходы к ведению пациентов с несколькими сопутствующими заболеваниями, обуславливающими гетерогенность популяции в целом, а также финансовая составляющая ведения этой категории больных и необходимость преодоления барьеров для более широкого внедрения рекомендаций в повседневную практику.

Подробные рекомендации по ведению пациентов с ФН в амбулаторных условиях представлены в недавно обновленном совместном документе ASCO/IDSA – «Ведение взрослых пациентов с лихорадкой и нейтропенией, получающих терапию в связи со злокачественными новообразованиями, в амбулаторных условиях». Специфические рекомендации по профилактике и терапии инфекций у реципиентов трансплантатов стволовых клеток содержатся в документе Американского общества по трансплантации крови и костного мозга (ASBMT)/IDSA [9, 10].

В статье также приведены наиболее важные с точки зрения авторов данные текущих версий двух других практических рекомендаций – Национальной всеобщей онкологической сети США (NCCN) по профилактике и терапии инфекций, связанных со злокачественными новообразованиями (далее – NCCN 2019) [11], и Европейской конференции по инфекциям у пациентов с лейкозами (ECIL) по первичной противогрибковой профилактике у взрослых пациентов с онкогематологическими заболеваниями (далее – ECIL 2018) [12].

При воспроизведении материала сохранена последовательность изложения основного информационного блока рекомендаций, изменены вступление и обсуждение оригинального варианта. С учетом внесенных изменений сделаны соответствующие поправки в исходный список литературы.

Методология создания рекомендаций

Рекомендации разрабатывались мультидисциплинарной группой экспертов, включающей специалистов по медицинской онкологии, гематологии, инфекционным болезням и сестринскому делу (уходу за пациентами). В число участников входили также представители пациентов и представитель ASCO, имеющий опыт в разработке методологии проведения биомедицинских исследований. Экспертной группой был проведен систематический обзор базы данных Medline с использованием поискового сервиса PubMed за период с марта 2011 по ноябрь 2016 г. В систематический обзор включали рандомизированные клинические исследования по профилактике инфекций, к которым есть предрасположенность у пациентов с нейтропенией или другими видами иммуносупрессии, включая бактериальные инфекции, грибковые инфекции, вызванные *Candida spp.* и *Aspergillus spp.* [13], и некоторые вирусные инфекции. Из систематического обзора исключали материалы, если они были представлены абстрактами научных мероприятий без последующей полнотекстовой статьи в рецензируемом журнале,

предисловиями редактора, комментариями, письмами, новостными статьями, описаниями клинических случаев или презентациями историй болезней, а также опубликованные не на английском языке. Практические рекомендации были составлены с помощью методологии GUIDES (Руководство по поддержке принятия решений) и с использованием программного обеспечения BRIDGE-Wiz [14]. Кроме того, был проведен обзор возможностей практического внедрения рекомендаций.

Определения лихорадки и нейтропении

Под лихорадкой у пациентов с нейтропенией подразумевается однократный подъем температуры в полости рта $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ или температура $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$, сохраняющаяся на протяжении 1 часа. Под нейтропенией подразумевается состояние, сопровождающееся показателем абсолютного числа нейтрофилов (АЧН) $< 1000/\text{мкл}$ ($< 1,0 \times 10^9/\text{л}$); тяжелая нейтропения подразумевает снижение АЧН $< 500/\text{мкл}$ ($< 0,5 \times 10^9/\text{л}$), а при глубокой нейтропении АЧН снижено до $< 100/\text{мкл}$ ($< 0,1 \times 10^9/\text{л}$). Под длительной нейтропенией подразумевается ее продолжительность ≥ 7 дней [7].

Обсуждаемые в рекомендациях вопросы

Данные рекомендации направлены на решение следующих клинических вопросов:

1. Снижает ли частоту развития ФН и связанные с эпизодами лихорадки показатели летальности антибактериальная профилактика фторхинолонами в сравнении с плацебо, отсутствием профилактики или применением другого класса антибиотиков?

2. Снижает ли частоту развития ФН и связанные с эпизодами лихорадки показатели летальности противогрибковая профилактика (в отношении дрожжевых или мицелиальных грибов) пероральными триазолами или парентеральными эхинокандинами в сравнении с отсутствием профилактики или другими препаратами?

3. Снижает ли частоту развития вирусных инфекций, связанных с иммуносупрессией, у пациентов со злокачественными новообразованиями противовирусная профилактика в сравнении с отсутствием профилактики или другими препаратами?

4. Снижают ли риск развития инфекции у пациентов с нейтропенией на фоне злокачественных новообразований дополнительные меры профилактики, такие как гигиена рук, фильтрация воздуха или нейтропеническая диета, в сравнении с отсутствием таковых или другими дополнительными мерами?

Рекомендации

В Таблице 1 представлено резюме рекомендаций по антимикробной профилактике.

КЛИНИЧЕСКИЙ ВОПРОС №1

Антибактериальная профилактика

Снижает ли частоту развития ФН и связанные с эпизодами лихорадки показатели летальности у пациентов со злокачественными новообразованиями антибактериальная профилактика фторхинолонами в сравнении с

плацебо, отсутствием профилактики или применением другого класса антибиотиков?

Рекомендация 1.1. Риск ФН должен быть систематически оценен (при консультативном участии специалиста по инфекционным болезням при необходимости), включая факторы, связанные с пациентом, злокачественным новообразованием и терапией (Таблица 2). (Тип: доказательные данные; польза перевешивает риски; Качество данных: промежуточное; Сила рекомендации: сильная).

Рекомендация 1.2. Антибиотикопрофилактика фторхинолонами рекомендуется у пациентов с высоким риском ФН или глубокой длительной нейтропенией, например, у больных с ОМЛ/МДС или ТГСК, получающих миелоаблативные режимы кондиционирования. Антибиотикопрофилактика не рекомендуется для рутинного использования у пациентов с солидными опухолями. (Тип: доказательные данные; польза перевешивает риски; Качество данных: высокое; Сила рекомендации: умеренная).

Уточняющие положения

- Антибактериальная профилактика рекомендована в течение ожидаемого периода нейтропении у пациентов, которые соответствуют предложенным критериям для применения.
- Антибактериальная профилактика не рекомендована у пациентов с низким риском глубокой длительной нейтропении.
- Антибактериальная и противогрибковая профилактика в целом не показана у пациентов, применение колониестимулирующих факторов (КСФ) у которых эффективно снижает глубину и продолжительность нейтропении [6].
- Антибактериальная профилактика фторхинолонами может иметь ограниченное применение у реципиентов совместимых/родственных трансплантатов ГСК в связи с применением режимов кондиционирования сниженной интенсивности [41].
- Резистентность к фторхинолонам среди внебольничных штаммов *Enterobacteriaceae* в США увеличилась с $< 1\%$ до почти 30% с конца 1990-х гг. до 2009 г. Колонизация желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) резистентными к фторхинолонам и продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра штаммами грамотрицательных бактерий является фактором риска развития бактериемии на фоне мукозита ЖКТ, при этом резистентность к этим АМП может привести к неадекватной начальной эмпирической антибактериальной терапии и увеличению летальности от всех причин [42, 43]. Пограничное значение частоты резистентности к фторхинолонам среди штаммов *Escherichia coli*, выше которого профилактика данными препаратами может быть ограничена, не определено. В России резистентность нозокомиальных изолятов *E. coli* к цiproфлоксацину в период с 2000 по 2005 г. составляла 52% , а с 2013 по 2018 г. достигла $63,5\%$ [44].
- Активность профилактики фторхинолонами в отношении микробиома кишечника заключается не только в селекции фторхинолонорезистентных гра-

Таблица 1. Резюме рекомендаций ASCO/IDSA по антимикробной профилактике

Тип профилактики	Популяция	Рекомендация	Сроки профилактики
Антибактериальная	Пациенты с высоким риском ФН (Таблица 2) или глубокая длительная нейтропения	Рекомендована профилактика фторхинолонами	В течение ожидаемого периода нейтропении
Противогрибковая	Пациенты с высоким риском ФН (Таблица 2) или глубокая длительная нейтропения Пациенты с РТПХ [15] Пациенты, получающие режимы химиотерапии, сопровождающиеся риском развития РjР >3,5% (например, получающие глюкокортикостероиды в дозе ≥20 мг/сут по преднизолону в течение ≥1 месяца или находящиеся на базисной терапии аналогами пуринов)	Профилактика пероральными азолами или парентеральными эхинокандинами; применение азолов, активных против мицелиальных грибов, рекомендовано, если риск развития инвазивного аспергиллеза >6%, например, у пациентов с ОМЛ/МДС или во время терапии РТПХ [15] Рекомендована профилактика, например, ТМП/СМК	В течение ожидаемого периода нейтропении Восстановление функции костного мозга или приживление трансплантата после ТГСК, особенно в случае выраженной иммуносупрессии (терапия РТПХ)
Противовирусная	ВПГ-положительные пациенты, которым проводится ТГСК или индукция ремиссии при лейкозе Пациенты с высоким риском реактивации ВГВ-инфекции Любые пациенты, получающие химиотерапию в связи со злокачественным новообразованием; находящиеся в контакте с пациентом члены семьи Взрослые пациенты с иммуносупрессией на фоне онкологического заболевания	Рекомендована профилактика аналогами нуклеозидов (например, ацикловир) Рекомендована терапия нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (например, энтекавир или тенофовир) Рекомендовано применение инактивированной противогриппозной вакцины для находящихся в контакте с пациентом членов семьи и медицинских работников Экспертная группа также поддерживает применение вакцинации у онкологических пациентов с иммуносупрессией в рамках рекомендаций IDSA по вакцинации у пациентов с иммуносупрессией [17]	До восстановления числа лейкоцитов или разрешения мукозита в зависимости от того, что наступит позже; продолжительность может быть увеличена у пациентов с частыми рецидивами ВПГ-инфекции или у пациентов с РТПХ, или может быть продолжена как профилактика ВОГ продолжительностью до 1 года См. обновленный вариант документа Американского общества медицинской онкологии «ASCO HBV Provisional Clinical Opinion» [16] Оптимальные сроки вакцинации у пациентов, получающих терапию в связи с онкологическим заболеванием, не установлены, однако серологические ответы могут быть лучше между циклами химиотерапии (через >7 дней после последней терапии) или за >2 недели до начала химиотерапии [7] Пациенты со злокачественным новообразованием и члены их семей должны вакцинироваться ежегодно [7] Ответы на применение противогриппозной вакцины наиболее высокие у реципиентов ТГСК, если вакцинация проводится через >6 месяцев после трансплантации [7] Не применимо

ВГВ – вирус гепатита В; ВОГ – вирус опоясывающего герпеса; ВПГ – вирус простого герпеса; ОМЛ/МДС – острый миелобластный лейкоз/миелодиспластический синдром; РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ТМП/СМК – триметоприм/сульфаметоксазол; ФН – фебрильная нейтропения; IDSA – Американское общество по инфекционным болезням; РjР – пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*.

мотрицательных патогенов, но также *Clostridium difficile* и энтерококков [45]. Клиницисты должны иметь в виду клинические синдромы, связанные с этими возбудителями, и соответствующим образом корректировать свои терапевтические подходы.

Обновление обзора литературы. Обновленный систематический обзор по антибиотикопрофилактике у

пациентов с нейтропенией без лихорадки включал 109 исследований, в которых сравнивались варианты профилактического применения антибиотиков друг с другом, или плацебо, или отсутствием профилактики. Авторы провели оценку качества полученных результатов и пришли к выводу, что в целом оно варьировало от умеренного до высокого [46].

В подгруппе пациентов высокого риска, согласно ра-

Таблица 2. Факторы, которые необходимо учитывать при оценке риска у пациентов с эпизодом ФН, получающих цитотоксическую химиотерапию в связи со злокачественным новообразованием

Тип профилактики	Популяция	Рекомендация																												
Характеристика пациента	Пожилой возраст Функциональный статус Состояние питания Предшествующий эпизод ФН Сопутствующие состояния	Увеличение риска при возрасте ≥ 65 лет [18] Увеличение риска при функциональном статусе по шкале ECOG ≥ 2 [18] Увеличение риска при уровне альбумина < 35 г/л [19, 20] Риск для 2-6 циклов в 4 раза выше, если имел место эпизод ФН во время первого цикла [21] Шансы развития ФН увеличиваются на 27, 67 и 125% для одного, двух или трех и более сопутствующих заболеваний соответственно [18, 22]																												
Фоновое злокачественное новообразование	Диагноз злокачественного новообразования Стадия злокачественного новообразования Статус ремиссии Ответ на терапию злокачественного новообразования	<table border="0"> <tr> <td>Диагноз</td> <td>Сообщаемая частота ФН (%)</td> </tr> <tr> <td>Острый лейкоз/МДС</td> <td>85,0–95,0 [23–26]</td> </tr> <tr> <td>Лимфома высокой степени злокачественности</td> <td>35,0–71,0* [27]</td> </tr> <tr> <td>Саркома мягких тканей</td> <td>27,0 [95% ДИ 19,0–34,5] [21, 22, 28, 29]</td> </tr> <tr> <td>НХЛ/миелома</td> <td>26,0 [95% ДИ 22,0–29,0] [21, 22, 28, 29]</td> </tr> <tr> <td>Герминогенная карцинома</td> <td>23,0 [95% ДИ 16,6–29,0] [21, 22, 28, 29]</td> </tr> <tr> <td>Лимфома Ходжкина</td> <td>15,0 [95% ДИ 6,6–24,0] [21, 22, 28, 29]</td> </tr> <tr> <td>Рак яичников</td> <td>12,0 [95% ДИ 6,6–17,7] [21, 22, 28, 29]</td> </tr> <tr> <td>Рак легкого</td> <td>10,0 [95% ДИ 9,8–10,7] [21, 22, 28, 29]</td> </tr> <tr> <td>Колоректальный рак</td> <td>5,5 [95% ДИ 5,1–5,8] [21, 22, 28, 29]</td> </tr> <tr> <td>Рак головы/шеи</td> <td>4,6 [95% ДИ 1,0–8,2] [21, 22, 28, 29]</td> </tr> <tr> <td>Рак молочной железы</td> <td>4,4 [95% ДИ 4,1–4,7] [21, 22, 28, 29]</td> </tr> <tr> <td>Рак предстательной железы</td> <td>1,0 [95% ДИ 0,9–1,1] [21, 22, 28, 29]</td> </tr> <tr> <td>Риск повышен для более поздних стадий (≥ 2)</td> <td>[4]</td> </tr> </table> Риск повышен при отсутствии ремиссии [25, 30] Риск ниже, если у пациента имеет место полный ответ Если у пациента имеет место частичный ответ, то риск развития ФН выше для острого лейкоза, чем для солидных опухолей [25] Риск ФН выше в случае персистирующего, рефрактерного или прогрессирующего течения заболевания, несмотря на проводимую терапию [31, 32]	Диагноз	Сообщаемая частота ФН (%)	Острый лейкоз/МДС	85,0–95,0 [23–26]	Лимфома высокой степени злокачественности	35,0–71,0* [27]	Саркома мягких тканей	27,0 [95% ДИ 19,0–34,5] [21, 22, 28, 29]	НХЛ/миелома	26,0 [95% ДИ 22,0–29,0] [21, 22, 28, 29]	Герминогенная карцинома	23,0 [95% ДИ 16,6–29,0] [21, 22, 28, 29]	Лимфома Ходжкина	15,0 [95% ДИ 6,6–24,0] [21, 22, 28, 29]	Рак яичников	12,0 [95% ДИ 6,6–17,7] [21, 22, 28, 29]	Рак легкого	10,0 [95% ДИ 9,8–10,7] [21, 22, 28, 29]	Колоректальный рак	5,5 [95% ДИ 5,1–5,8] [21, 22, 28, 29]	Рак головы/шеи	4,6 [95% ДИ 1,0–8,2] [21, 22, 28, 29]	Рак молочной железы	4,4 [95% ДИ 4,1–4,7] [21, 22, 28, 29]	Рак предстательной железы	1,0 [95% ДИ 0,9–1,1] [21, 22, 28, 29]	Риск повышен для более поздних стадий (≥ 2)	[4]
Диагноз	Сообщаемая частота ФН (%)																													
Острый лейкоз/МДС	85,0–95,0 [23–26]																													
Лимфома высокой степени злокачественности	35,0–71,0* [27]																													
Саркома мягких тканей	27,0 [95% ДИ 19,0–34,5] [21, 22, 28, 29]																													
НХЛ/миелома	26,0 [95% ДИ 22,0–29,0] [21, 22, 28, 29]																													
Герминогенная карцинома	23,0 [95% ДИ 16,6–29,0] [21, 22, 28, 29]																													
Лимфома Ходжкина	15,0 [95% ДИ 6,6–24,0] [21, 22, 28, 29]																													
Рак яичников	12,0 [95% ДИ 6,6–17,7] [21, 22, 28, 29]																													
Рак легкого	10,0 [95% ДИ 9,8–10,7] [21, 22, 28, 29]																													
Колоректальный рак	5,5 [95% ДИ 5,1–5,8] [21, 22, 28, 29]																													
Рак головы/шеи	4,6 [95% ДИ 1,0–8,2] [21, 22, 28, 29]																													
Рак молочной железы	4,4 [95% ДИ 4,1–4,7] [21, 22, 28, 29]																													
Рак предстательной железы	1,0 [95% ДИ 0,9–1,1] [21, 22, 28, 29]																													
Риск повышен для более поздних стадий (≥ 2)	[4]																													
Терапия злокачественного новообразования	Цитотоксический режим Интенсивность дозы Степень и длительность мукозита ЖКТ/полости рта Степень и длительность цитопении	Риск выше при использовании режимов терапии, содержащих: Антрациклины в дозах ≥ 90 мг/м ² Цисплатин в дозах ≥ 100 мг/м ² Ифосфамид в дозах ≥ 9 г/м ² Циклофосфамид в дозах ≥ 1 г/м ² Этопозид в дозах ≥ 500 мг/м ² Цитарабин в дозах ≥ 1 г/м ² Высокая плотность дозы Антрациклин + таксаны и циклофосфамид или гемцитабин для терапии рака молочной железы Риск повышен, если введено $> 85\%$ запланированных доз [29, 33] Риск наиболее высокий при степени мукозита по шкале NCI ≥ 3 (ЖКТ) или максимальной оценке по шкале OMAS ≥ 2 баллов [26, 34, 35] Глубокая длительная нейтропения АЧН < 100 /мкл в течение ≥ 7 дней [36–38] Лимфопения АЧЛ < 700 /мкл (суррогат АЧН) [28, 39] Моноцитопения АЧМ < 150 /мкл (суррогат АЧН) [40]																												

АЧН – абсолютное число нейтрофилов; АЧЛ – абсолютное число лимфоцитов; АЧМ – абсолютное число моноцитов; МДС – миелодиспластический синдром; НХЛ – неходжкинская лимфома; ФН – фебрильная нейтропения; СНОР – циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизон; ECOG – Восточная объединенная онкологическая группа; NCI – Национальный институт рака США; OMAS – Шкала оценки мукозита полости рта.

* 3 или 4 степень нейтропении. Терапия включает в себя колониестимулирующие факторы (КСФ) и антимикробную профилактику. Частота развития нейтропении зависит от режима химиотерапии.

нее приведенному определению, профилактика фторхинолонами приводила к значимому снижению летальности от всех причин (отношение рисков [ОР] = 0,57; 95% ДИ 0,4–0,82) и количества пациентов с лихорадкой или эпизодов лихорадки (ОР = 0,79; 95% ДИ 0,69–0,9). В подгруппе пациентов с солидными опухолями, имеющими более низкий риск, профилактика этими препаратами также приводила к значимому снижению летальности от всех причин (ОР = 0,48; 95% ДИ 0,26–0,88) и количества пациентов с лихорадкой или эпизодов лихорадки (ОР = 0,57; 95% ДИ 0,43–0,76). Показатель

NNT (количество больных, которое необходимо пролечить для предотвращения одного случая смерти от любой причины) составил 29 для группы высокого риска и 63 для группы низкого риска, при этом в последней группе исходный риск летальности от всех причин был в 2,5 раза выше. Показатели связанной с инфекцией летальности также значимо улучшились на фоне профилактики фторхинолонами в группе высокого риска (ОР = 0,53; 95% ДИ 0,32–0,86), в то время как в группе пациентов с солидными опухолями эти показатели были неоднозначными из-за небольшого числа со-

бытий. Наибольшее количество нежелательных явлений, представленных в основном тошнотой и диареей, было зарегистрировано в группе терапии.

Клиническая интерпретация. Фторхинолоны, в отличие от триметоприма/сульфаметоксазола (ТМП/СМК), были рекомендованы в предыдущей версии рекомендаций в связи с меньшей частотой нежелательных явлений, приводящих к отмене терапии. Группа экспертов продолжает поддерживать эту рекомендацию на основе обновленных результатов приведенного выше обзора. Большинство данных для анализа было получено из двух основных исследований [21, 47], при этом в обновленной версии документа не приводятся крупные исследования с одинаковой значимостью. Несмотря на то что значимое снижение частоты ФН и летальности было показано в популяциях высокого и низкого риска, обозначенных в Клиническом вопросе №1, польза (т.е. предупреждение инфекции и снижение летальности от всех причин) у больных с солидными опухолями/лимфомой не перевешивала риски (возникновение резистентности, инфекция *S. difficile*, связанные с антибиотиками нежелательные явления) настолько, чтобы оправдать профилактическое применение фторхинолонов у всех пациентов в этой группе. Более высокие показатели летальности от всех причин и более низкий показатель NNT привели экспертов к выводу о том, что польза рутинной профилактики данными АМП будет перевешивать возможные риски у больных с острым лейкозом или ТГСК, относящихся к группе высокого риска. Профилактика фторхинолонами может быть также рекомендована некоторым пациентам с солидными опухолями и лимфомой, у которых ожидается глубокая нейтропения продолжительностью минимум 7 дней и у которых не используется гранулоцитарный КСФ. Следует отметить, что Управление США по контролю лекарственных средств и продуктов питания (FDA) 26 июля 2016 г. выпустило обновленное предупреждение для клиницистов, в котором сообщалось, что применение фторхинолонов ассоциировано с потерей трудоспособности и возникновением стойких нежелательных явлений, связанных с сухожилиями, мышцами, суставами, периферической и центральной нервной системой, поэтому данные препараты должны быть зарезервированы для пациентов с тяжелыми бактериальными инфекциями, у которых польза перевешивает риски, а также для менее тяжелых бактериальных инфекций, если не могут быть использованы другие варианты терапии [48]. В рамках данных рекомендаций клиницисты должны принять во внимание ожидаемый результат применения фторхинолонов, подгруппу больных с нейтропенией, у которых ожидается результат терапии, и указанные обновленные предупреждения. У пациентов с непереносимостью или аллергией на фторхинолоны в качестве альтернативного препарата для профилактики при нейтропении используется цефподоксим [49].

Что касается вопроса об использовании гранулоцитарного КСФ, то рекомендуем ознакомиться с результатами как минимум двух исследований: первое из них касается применения липэгфилграстима у больных с нейтропенией на фоне химиотерапии [50], а второе представляет собой крупное долгосрочное исследование по

применению КСФ в качестве первичной профилактики ФН [51]. Обе работы показали снижение риска развития ФН у данной категории пациентов. Раздел о применении КСФ с целью профилактики ФН включен в опубликованные в 2018 г. рекомендации Испанского общества медицинской онкологии (SEOM) по терапии и профилактике ФН у взрослых пациентов с солидными опухолями [52].

Рекомендации NCCN 2019 [11], наряду с противогрибковой и противовирусной профилактикой, включают раздел по антибактериальной профилактике (Таблица 3). У пациентов с нейтропенией, имеющих низкий риск инфекционных осложнений (в данную категорию включено большинство пациентов с солидными опухолями), основной целью профилактики является снижение частоты лихорадки, а не подтвержденных инфекций. В случае если у пациента ожидается нейтропения <7 дней, и он не получает иммуносупрессивную терапию (например, системные глюкокортикостероиды), то профилактика не рекомендована. У пациентов с умеренным или высоким риском авторы указывают на необходимость профилактики фторхинолонами (предпочтительнее левифлоксацин) в случае ожидаемой продолжительности нейтропии (АЧН <1000/мкл) >7 дней. При непереносимости фторхинолонов рекомендуется использование ТМП/СМК или пероральных цефлоспоринов III поколения. Отдельно выделен подраздел по профилактике пневмококковой инфекции, рекомендованной у реципиентов аллогенных трансплантатов ГСК, у которых повышен риск пневмококкового сепсиса в связи с функциональной аспенией и нарушенным В-клеточным звеном иммунитета, наиболее часто развивающегося в поздний посттрансплантационный период (от 3 месяцев до 1 года после ТГСК). Иммуносупрессивная терапия в связи с РТПХ задерживает восстановление функции В-клеток и в значимой степени увеличивает риск посттрансплантационного пневмококкового сепсиса [53–55]. Эксперты рекомендуют профилактику пенициллинами, начиная с 3 месяца после ТГСК, в течение как минимум 1 года после проведенной трансплантации. Назначение антибактериальной профилактики не зависит от предшествующей вакцинации [56]. У больных с хронической РТПХ профилактика должна продолжаться до отмены иммуносупрессивной терапии. Посттрансплантационная пневмококковая инфекция, как правило, является внебольничной, и частота выделения устойчивых штаммов в целом соответствует региональным показателям. В связи с этим в регионах с высоким уровнем резистентности к пенициллинам эксперты рекомендуют использование ТМП/СМК. У пациентов группы высокого риска (реципиенты аллогенных трансплантатов ГСК с РТПХ) авторы рекомендуют рассмотреть профилактику пенициллинами и ТМП/СМК.

КЛИНИЧЕСКИЙ ВОПРОС №2

Противогрибковая профилактика

Снижает ли частоту развития ФН и связанные с ней показатели летальности противогрибковая профилактика пероральными триазолами или парентеральными эхинокандинами в сравнении с отсутствием профилактики или другими препаратами у пациентов со злокачественными новообразованиями?

Таблица 3. Резюме рекомендаций NCCN 2019 по антимикробной профилактике у пациентов с онкологическими заболеваниями [11]

Группа риска	Характеристика группы	Риск лихорадки и нейтропении	Антимикробная профилактика
Низкий	<ul style="list-style-type: none"> Стандартные режимы химиотерапии большинства солидных опухолей Ожидаемая нейтропения <7 дней 	Низкая частота	Бактерии – нет Грибы – нет Вирусы – нет, если не было предшествующего эпизода инфекции, вызванной ВПГ
Умеренный	<ul style="list-style-type: none"> Аутологичная ТГСК Лимфома Множественная миелома ХЛЛ Терапия аналогами пуринов (флударабин, клофарабин, неларабин, кладрибин) Ожидаемая нейтропения 7–10 дней 	Частота, как правило, высокая; возможна переменчивость показателей	Бактерии – оценить необходимость профилактики фторхинолонами при нейтропении Грибы – рассмотреть профилактику при нейтропении и в случае мукозита; рассмотреть профилактику PJP Вирусы – в течение периода нейтропении или дольше в зависимости от риска
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> Аллогенная ТГСК, включая пуповинную кровь Острый лейкоз (индукция, консолидация/поддерживающая терапия) Терапия алемтузумабом РТПХ с терапией высокими дозами глюкокортикостероидов (>20 мг/сут) Ожидаемая нейтропения >10 дней 	Частота, как правило, высокая; возможна переменчивость показателей	Бактерии – оценить необходимость профилактики фторхинолонами при нейтропении Грибы – оценить необходимость профилактики при нейтропении; рассмотреть профилактику PJP Вирусы – в течение периода нейтропении или дольше в зависимости от риска

ВПГ – вирус простого герпеса; РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ХЛЛ – хронический лимфоцитарный лейкоз; PJP – пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*.
 Все рекомендации отнесены к категории 2A, если не указано иное.

Рекомендация 2.1. Противогрибковая профилактика пероральными триазолами или парентеральными эхинокандинами рекомендуется у пациентов, имеющих риск глубокой длительной нейтропении, к которым относятся больные с ОМЛ/МДС или реципиенты трансплантатов ГСК. Профилактика не рекомендуется для рутинного применения у пациентов с солидными опухолями. (Тип: доказательные данные; польза перевешивает риски; Качество данных: промежуточное; Сила рекомендации: умеренная.)

Уточняющие положения

- Противогрибковая профилактика рекомендована в течение ожидаемого периода нейтропении у пациентов, у которых ожидается глубокая длительная нейтропения и мукозит 3–4 степени, когда есть высокий риск развития инвазивного кандидоза.
- Клиницисты должны иметь возможность дифференцировать факторы риска развития инвазивного кандидоза и инвазивных мицелиальных микозов. Флуконазол, который активен в отношении дрожжей, но не действует на мицелиальные грибы, в основном был эффективен в снижении риска развития инфекций, вызванных дрожжевыми грибами. Примерами активных против мицелиальных грибов препаратов являются эхинокандины и другие азолы (позаконазол, вориконазол и изавуконазол*).
- Триазолы с активностью в отношении мицелиальных грибов рекомендованы в случае, если риск инвазивного аспергиллеза составляет >6% (например, у пациентов с ОМЛ/МДС в период нейтропении на фоне химиотерапии).
- Риск инвазивных мицелиальных микозов в настоящее время оценивается как высокий у пациентов на поздних стадиях после аллогенной ТГСК, и в этой ситуации и/или при развитии РТПХ следует

рассмотреть назначение антимикотиков с активностью в отношении мицелиальных грибов [15, 57–60].

- Противогрибковая профилактика не рекомендована у пациентов с низким риском глубокой длительной нейтропении.
- Антибактериальная и противогрибковая профилактика в целом не показана у пациентов, применение КСФ у которых эффективно снижает глубину и продолжительность нейтропении [6].

Рекомендация 2.2. Профилактика рекомендуется, например, ТМП/СМК, у пациентов, получающих режимы химиотерапии, ассоциированные с >3,5% риском пневмонии, вызванной *Pneumocystis jirovecii* (например, получающие глюкокортикостероиды в дозе ≥ 20 мг/сут по преднизолону в течение ≥ 1 месяца, или пациенты, получающие аналоги пурина). (Тип: доказательные данные; польза перевешивает риски; Качество данных: высокое; Сила рекомендации: сильная.)

Уточняющие положения

- Альтернативные препараты, такие как дапсон, аэрозольный пентамидин или атовакон, могут применяться у пациентов с гиперчувствительностью к сульфаниламидам или непереносимостью ТМП/СМК по другим причинам.

Обновление обзора литературы и анализ. Результаты обновленного Кокрановского обзора, включающего 29 исследований по противогрибковой профилактике и 3 по эмпирической противогрибковой терапии у пациентов со злокачественными новообразованиями и нейтропенией, не обнаружили значимых различий между применением антимикотиков и плацебо или отсутствием терапии в отношении летальности от всех причин за период около 3 месяцев (OR = 0,94; 95% ДИ 0,81–1,09). Однако было вы-

* На момент написания статьи не зарегистрирован в РФ.

явлено значимое влияние на количество случаев смерти, связанной с грибковыми (ОР = 0,52; 95% ДИ 0,38–0,71) и инвазивными инфекциями (ОР = 0,50; 95% ДИ 0,39–0,64) [61]. Результаты анализа по подгруппам реципиентов аллогенных трансплантатов ГСК с использованием показателей для последующего наблюдения, проведенного Gotsche и соавт., показали отсутствие значимых различий в летальности от всех причин (ОР = 0,71; 95% ДИ 0,49–1,04) [61]. Исходная частота грибковых инфекций в контрольных группах составила 7,6% (все пациенты с ТГСК и химиотерапией) и 20% (пациенты только с ТГСК). В анализе по подгруппам, проведенном Robenshtok и соавт. [62], не было обнаружено значимых различий в летальности от всех причин для объединенных данных по аутологичной и аллогенной ТГСК (ОР = 0,67; 95% ДИ 0,42–1,09) или у пациентов с острым лейкозом (ОР = 0,88; 95% ДИ 0,74–1,06), однако было выявлено различие в летальности от грибковых инфекций у пациентов с аллогенной ТГСК (ОР = 0,52; 95% ДИ 0,27–0,99).

Появляются данные о возникновении риска инфекционных осложнений при использовании новых подходов к терапии злокачественных новообразований. Результаты ретроспективного анализа медицинской информации от 740 пациентов с меланомой, которые получали иммунотерапию, основанную на блокировке иммунных контрольных точек, показали, что тяжелые инфекции имели место у 54 пациентов (7,3%). Основными факторами риска была терапия глюкокортикостероидами и/или инфликсимабом [63]. Экспертная группа также подчеркнула, что, в соответствии с заявленной производителем информацией, тяжелые случаи PjP возникли у 0,6% из 317 пациентов, получавших монотерапию копанлисибом [64], и у <1% на терапии иделалисибом [65].

Клиническая интерпретация. В предыдущей версии документа было указано на необходимость противогрибковой профилактики в ситуациях, когда есть значимый риск развития инвазивной грибковой инфекции. Пересмотренный вариант рекомендаций также содержит данное положение, включая противогрибковую профилактику пероральными азолами или парентеральными эхинокандинами в случае, если риск инфекций, вызванных *Candida spp.*, составляет >10%, а также применение азолов с активностью в отношении мицелиальных грибов, если риск инвазивного аспергиллеза в популяции составляет >6% [6]. Эксперты признают существование выраженной гетерогенности между группами пациентов, которая связана с вариабельностью течения заболевания и применяемой терапии, но приходят к выводу, что данная степень риска в целом соответствует характеристикам пациентов, получающих терапию с целью индукции ремиссии при остром лейкозе, или которым проводится ТГСК, в связи с высокой вероятностью развития у них глубокой и длительной нейтропении. Рекомендации по профилактике PjP остались без изменений. При следующем пересмотре группа экспертов оценит необходимость профилактики для больных, получающих терапию ингибиторами фосфоинозитид-3-киназы (например, иделалисиб или копанлисиб), если в пользу этого будут доступны дополнительные данные. Кроме того, экспертная группа отметила, что профилактика PjP может рассматриваться в случае длительного

применения глюкокортикостероидов (>20 мг/сут в течение >4 недель) для коррекции связанных с нарушением иммунитета нежелательных явлений при использовании ингибиторов иммунных контрольных точек и другой иммунотерапии, в пользу чего ожидаются дополнительные данные [63].

Одним из ключевых документов по противогрибковой профилактике у пациентов с онкогематологическими заболеваниями является перечень рекомендаций Европейской конференции по инфекциям у пациентов с лейкемией (ЕСИЛ), последняя версия которого была опубликована в 2018 г. [12]. В Таблице 4 приведено резюме по препаратам выбора для противогрибковой профилактики у пациентов с наибольшим риском развития инвазивных грибковых инфекций (пациенты с ОМЛ/МДС и реципиенты аллогенных трансплантатов ГСК). Документ также включает в себя обсуждение профилактических подходов у больных с другими клиническими формами, включая ОЛЛ, ХЛЛ, хронические миелопролиферативные заболевания, множественную миелому, лимфому.

Рекомендации по противогрибковой профилактике NCCN 2019 [11] не содержат существенных противоречий с рекомендациями ЕСИЛ 2018. У пациентов с ОМЛ/МДС авторы указывают позаконазол как препарат выбора (категория 1), в то время как категорию 2В авторы присвоили вориконазолу, флуконазолу, микафунгину и лекарственным формам амфотерицина В (с продолжительностью профилактики до момента разрешения нейтропении). У пациентов с аллогенной ТГСК при отсутствии РТПХ категорию 1 получили флуконазол и микафунгин, в то время как вориконазол, позаконазол и лекарственные формы амфотерицина В – категорию 2В (со сроками профилактики, ограниченными периодом нейтропении). В случае развития РТПХ препаратом выбора является позаконазол (категория 1), в то время как вориконазол, эхинокандины или лекарственные формы амфотерицина В имеют категорию 2В. Противогрибковая профилактика в этом случае должна проводиться до разрешения тяжелой РТПХ.

КЛИНИЧЕСКИЙ ВОПРОС №3

Противовирусная профилактика

Снижает ли частоту развития вирусных инфекций, связанных с иммуносупрессией, у пациентов со злокачественными новообразованиями противовирусная профилактика в сравнении с отсутствием таковой или другими препаратами?

Рекомендация 3.1. Пациенты с положительным результатом определения вируса простого герпеса с помощью серологической диагностики, у которых планируется проведение ТГСК или индукция ремиссии при остром лейкозе, должны получать противовирусную профилактику аналогом нуклеозидов (например, ацикловир). (Тип: доказательные данные; польза перевешивает риски; Качество данных: высокое; Сила рекомендации: сильная [7]).

Рекомендация 3.2. Терапия нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (например, энтекавир или тенофовир) рекомендуется пациентам с высоким ри-

ском реактивации инфекции, вызванной вирусом гепатита В [66, 67]. (Тип: консенсус; польза перевешивает риски; Качество данных: промежуточное; Сила рекомендации: умеренная).

Уточняющее положение

- Рекомендации по проведению универсальных диагностических мероприятий и расширенных алгоритмов лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В, включены в соответствующий документ

Американского общества клинической онкологии «ASCO HBV Provisional Clinical Opinion on Hepatitis B Virus Screening for Patients With Cancer Before Therapy» [16].

Рекомендация 3.3. Ранняя вакцинация против вируса гриппа инактивированной четырехвалентной вакциной рекомендуется всем пациентам, получающим химиотерапию в связи со злокачественными новообра-

Таблица 4. Препараты выбора (категории доказательности А и В) для противогрибковой профилактики у пациентов с ОМЛ/МДС и аллогенной ТГСК согласно рекомендациям ECIL 2018 [12]

Группа риска	Препарат	Комментарии
ОМЛ/МДС	Позаконазол (А-I) Флуконазол (В-I) Итраконазол р-р <i>per os</i> (В-I) Вориконазол (В-II) ЛАмВ аэрозольно (В-I)	Высокий риск ИММ; ТЛМ Низкий риск ИММ Высокий риск ИММ; ТЛМ Высокий риск ИММ; ТЛМ Плюс флуконазол
Аллогенная ТГСК до приживления Низкий риск ИММ (<5%)	Флуконазол (А-I) Итраконазол р-р <i>per os</i> (В-I) Вориконазол (В-I) Позаконазол (В-II) Микафунгин (В-I)	ТЛМ ТЛМ ТЛМ
Высокий риск ИММ (≥5%)	Итраконазол р-р <i>per os</i> (В-I) Вориконазол (В-I) Позаконазол (В-II)	ТЛМ ТЛМ ТЛМ
Аллогенная ТГСК после приживления Высокий риск РТПХ	Позаконазол (А-I) Итраконазол р-р <i>per os</i> (В-I) Вориконазол (В-I)	ТЛМ ТЛМ ТЛМ

ИММ – инвазивные мицелиальные микозы; ЛАмВ – липосомальный амфотерицин В; МДС – миелодиспластический синдром; ОМЛ – острый миелобластный лейкоз; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ТЛМ – терапевтический лекарственный мониторинг.

Таблица 5. Противовирусная профилактика инфекций, вызванных ВПГ и ВОГ, согласно рекомендациям NCCN 2019 [11]

Группа риска	Характеристика группы	Инфекция или реактивация	Профилактика	Минимальная продолжительность
Низкий	• Стандартные режимы химиотерапии солидных опухолей	ВПГ	Нет, если не было эпизода инфекции ВПГ в анамнезе	Во время активной терапии, включая периоды нейтропении
Умеренный	• Аутологичная ТГСК • Лимфома • Множественная миелома • ХЛЛ • Терапия аналогами пуринов (например, флударабин)	ВПГ ВОГ		Профилактика ВПГ: • Рассмотреть во время активной терапии и возможно дольше в зависимости от степени иммуносупрессии Профилактика ВОГ: • Как минимум в течение 6–12 мес. после аутологичной ТГСК
Высокий	• Острый лейкоз • Ингибиторы протеазы • Терапия алемтузумабом • Аллогенная ТГСК • РТПХ, требующая терапии глюкокортикостероидами	ВПГ ВОГ ВПГ ВОГ	Ацикловир Фамцикловир Валацикловир	Профилактика ВПГ во время активной терапии, включая периоды нейтропении Профилактика ВОГ во время активной терапии, включая периоды нейтропении Профилактика ВПГ: • Минимум 2 мес. после терапии алемтузумабом и до уровня CD4 ≥200 клеток/мкл Профилактика ВОГ: • Минимум в течение 1 года после аллогенной ТГСК

ВОГ – вирус опоясывающего герпеса; ВПГ – вирус простого герпеса; РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ХЛЛ – хронический лимфоцитарный лейкоз. Все рекомендации отнесены к категории 2А, если не указано иное.

зованиями. Оптимальное время вакцинации у данной группы больных не установлено, однако серологические ответы могут быть наиболее высокими между циклами химиотерапии (>7 дней после последней терапии) или за >2 недели до начала курса. Противогриппозная вакцина также рекомендуется членам семьи и медицинским работникам. Пациенты в возрасте >65 лет должны получать вакцину в высокой дозе. В настоящее время нет достаточного количества данных для рекомендации применения высокой дозы вакцины у иммунокомпрометированных пациентов в возрасте <65 лет. (Тип: консенсус; польза перевешивает риски; Качество данных: промежуточное; Сила рекомендации: умеренная.)

Рекомендация 3.4. Группа экспертов также поддерживает рекомендации по вакцинации у взрослых пациентов с иммуносупрессией на фоне злокачественного новообразования, которые содержатся в рекомендациях IDSA по вакцинации у иммунокомпрометированных пациентов [17]. (Тип: консенсус; польза перевешивает риски; Качество данных: промежуточное; Сила рекомендации: умеренная.)

Уточняющее положение

- Ожидается, что рекомендации по применению новой инактивированной субъединичной вакцины против опоясывающего герпеса у иммунокомпрометированных пациентов будут опубликованы Центрами США по контролю и профилактике заболеваний (CDC) и Консультативным комитетом по практике иммунизации (ACIP) в будущем году [68].

Обновление обзора литературы и анализ.

Предыдущая версия документа включала рекомендацию CDC/ACIP [69] о том, что у всех пациентов, получающих терапию в связи со злокачественными новообразованиями, и всех членов семьи должна проводиться сезонная вакцинация против гриппа. Авторы указывают, что у многих пациентов это обеспечивает адекватный защитный иммунный ответ на применение инактивированной противогриппозной вакцины, а также подчеркивают безопасность применения вакцины у таких пациентов. Обновленная версия документа сохраняет эту рекомендацию (Таблица 1).

Вопросы профилактики вирусных инфекций, включая вакцинацию, достаточно подробно рассмотрены в рекомендациях NCCN 2019, резюме которых представлено в Таблицах 5 и 6, а также на Рисунках 1 и 2. Кроме того, относительно недавно в журнале *Lancet Infectious Diseases* были опубликованы два документа, касающиеся противовирусной профилактики у пациентов с онкогематологическими заболеваниями без ТГСК [70] и пациентов, которым проводилась ТГСК в связи со злокачественными новообразованиями системы крови [71]. Считаю целесообразным обратить внимание читателей на эти рекомендации.

КЛИНИЧЕСКИЙ ВОПРОС №4

Снижают ли риск развития инфекции у пациентов с нейтропенией на фоне злокачественных новообразований дополнительные меры профилактики, такие как гигиена рук, фильтрация воздуха или нейтропеническая

Таблица 6. Рекомендуемые схемы вакцинации у пациентов с аутологичной и аллогенной ТГСК согласно рекомендациям NCCN 2019 [11]

Инактивированные вакцины	Рекомендованное время после ТГСК	Число доз
DTaP (дифтерия, столбняк, бесклеточная коклюшная вакцина)	6–12 мес.	3
<i>Haemophilus influenzae</i> тип b (Hib-вакцина)	6–12 мес.	3
Пневмококковые вакцины: • Конъюгированная 13-валентная вакцина • После завершения цикла ПКВ13, затем ППВ23	6–12 мес. ≥12 мес.	3 1
Гепатит А	6–12 мес.	2
Гепатит В	6–12 мес.	3
Менингококковая конъюгированная вакцина	6–12 мес.	1–2
Грипп (инъекционная)	4–6 мес.	1, ежегодно
Инактивированная полиомиелитная вакцина	6–12 мес.	3
Рекомбинантная вакцина против опоясывающего герпеса	Возможно после аутологичной ТГСК	2
Живые вакцины		
Вакцина против кори/паротита/краснухи (MMR)	≥24 мес. (нет РТПХ, иммуносупрессии, MMR-серонегативный пациент)	1–2
Вакцина против ветряной оспы	≥24 мес. (нет РТПХ, иммуносупрессии, ВО-серонегативный пациент)	1
Вакцина против опоясывающего герпеса (категория 3)	Возможно ≥24 мес. (нет РТПХ, иммуносупрессии)	1

ПКВ13 – 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина; ППВ – пневмококковая полисахаридная вакцина; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Все рекомендации отнесены к категории 2А, если не указано иное.

диета, в сравнении с отсутствием таковых или другими дополнительными мерами?

Рекомендация 4.1. Все медицинские работники должны соблюдать рекомендации по гигиене рук и дыхания, чтобы снизить риск передачи патогенных микроорганизмов воздушно-капельным путем, а также путем прямого или непрямого контакта в медицинских учреждениях. (Тип: консенсус; польза перевешивает риски; Качество данных: промежуточное; Сила рекомендации: сильная).

Рекомендация 4.2. Амбулаторные пациенты с нейтропенией на фоне злокачественных новообразований должны избегать длительных контактов с окружающей средой, содержащей высокие концентрации спор грибов (например, здания во время реконструкции или сноса, контакт с почвой при садовых работах или ремонт дома).

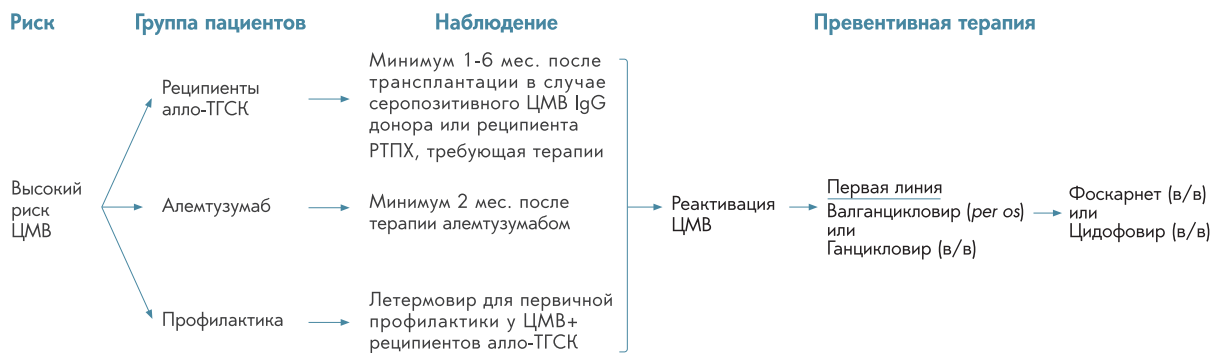


Рисунок 1. Профилактика цитомегаловирусной инфекции/реактивации согласно рекомендациям NCCN 2019 [11]

в/в – внутривенно; РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина»; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ЦМВ – цитомегаловирус.

Все рекомендации отнесены к категории 2А, если не указано иное.

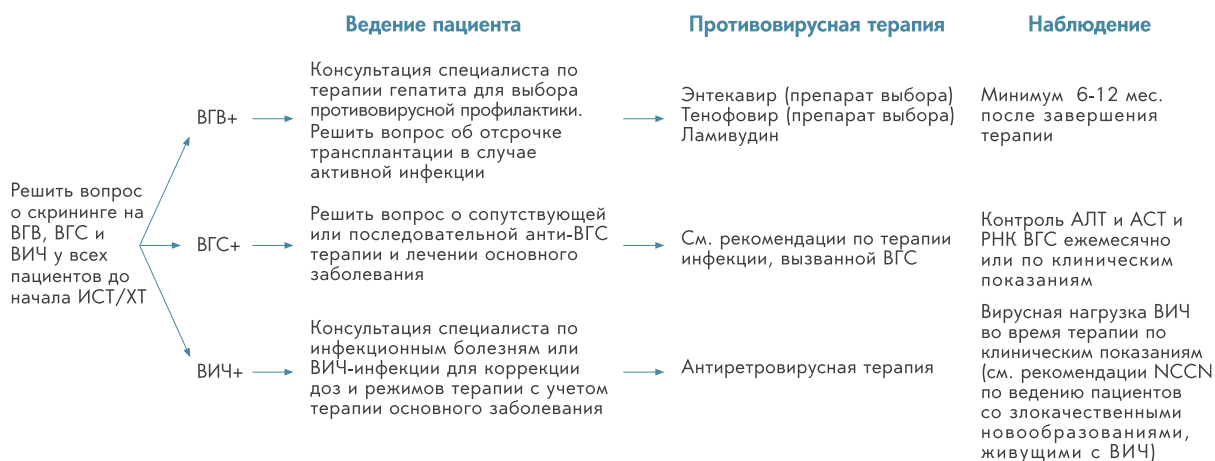


Рисунок 2. Профилактика инфекции/реактивации ВГВ, ВГС и ВИЧ согласно рекомендациям NCCN 2019 [11]

АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ВГВ – вирус гепатита В; ВГС – вирус гепатита С; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ИСТ – иммуносупрессивная терапия; ХТ – химиотерапия.

Все рекомендации отнесены к категории 2А, если не указано иное.

(Тип: консенсус; польза перевешивает риски; Качество данных: высокое; Сила рекомендации: сильная).

Обновление обзора литературы и анализ. Как и в предыдущей версии документа, рекомендации по гигиене рук говорят в пользу практических положений, которые расцениваются CDC целесообразными [6, 72]. Рекомендация 4.2 основана на ретроспективных данных и мнении экспертной группы. Исследования среди высокоэффективной воздушной фильтрацией, использования респираторных масок, смены обуви и диетологических подходов, включенные в предыдущую версию этого обзора, не показали значимых различий в исходах, однако защищенные среды могут иметь ограниченное значение в предупреждении инфекций, передаваемых воздушным путем, например, мицелиальные грибковые инфекции, при условии, если пациент продолжает находиться в защищенной среде и не было инфицирования при его последнем контакте с окружающей средой. В обновленный вариант включены результаты нового метаанализа исследований диеты при нейтропении (т.е. диеты, кото-

рая в целом включает полноценно приготовленную пищу с ограничением сырых фруктов, овощей, мяса, рыбы и мягких сыров), которые не показали благоприятного защитного влияния данного подхода [73].

Клиническая интерпретация. Группа экспертов продолжает поддерживать рекомендации ASCO, опубликованные в предыдущей версии документа, в т.ч. рекомендации CDC по гигиене рук и профилактике инфекций в амбулаторных условиях, а также рекомендации против использования таких подходов, как смена обуви, защищенная окружающая среда, респираторные или хирургические маски, нейтропеническая диета или пищевые добавки, в связи с недостатком данных об их клинической пользе.

В рекомендациях NCCN 2019 [11] указано, что несмотря на отсутствие хорошо спланированных клинических исследований по применению высокоэффективной воздушной фильтрации (HEPA), реципиенты аллогенных трансплантатов ГСК должны находиться в помещениях, оснащенных HEPA-фильтрами, что также отмечено у CDC [74]. Также возможно рассмотреть использова-

ние НЕРА-фильтров у не подвергающихся трансплантации пациентов с ожидаемой длительной нейтропенией. Относительно применения ламинарных воздушных потоков авторы не приводят каких-либо рекомендаций.

Заключение

ФН является неотложной медицинской ситуацией, требующей срочных диагностических мероприятий, своевременного назначения эмпирической антимикробной терапии и тщательного мониторинга для оптимизации исходов у пациентов и снижения риска осложнений. Лихорадка на фоне нейтропении может повлиять на применяемые схемы химиотерапии и дозы препаратов, что в свою очередь может оказать влияние на эффективность лечения и общий прогноз. ФН остается важной причиной заболеваемости, летальности и финансового бремени у пациентов с онкологическими заболеваниями. ASCO и IDSA опубликовали клинические рекомендации для эффективного ведения таких пациентов, при этом первое руководство IDSA по общему ведению больных нейтропенией и онкологическими заболеваниями было опубликовано в 1997 г., а их последнее обновление – в 2011 г. [4, 7, 9].

В отдельных популяциях пациентов, в т.ч. пациентов, получающих высокодозную цитотоксическую химиотерапию, и тех, кому проводится ТГСК, показано профилактическое применение АМП в связи с высоким риском инфекционных осложнений на фоне длительной нейтропении, клиническим проявлением которых очень часто является именно ФН. Риск ее развития следует оценивать на основании характеристик пациента, злокачественных новообразований, а также критериев, связанных с терапией, с соответствующим выбором АМП для профилактики, определением дозы и продолжительности их применения. Схемы антимикробной профилактики могут варьировать в зависимости от

практики в конкретном учреждении, поскольку нет однозначных данных, свидетельствующих о повышении выживаемости при их использовании. Рекомендации по вспомогательным мерам, включая гигиену дыхания, обработку рук, проведение вакцинации и ограничение вредного воздействия окружающей среды, описывают методы, направленные на улучшение профилактики инфекций [9, 32, 75], но пока имеют ряд несогласованных положений.

Новый вариант документа содержит наиболее актуальные доказательные данные по профилактике у иммунокомпрометированных взрослых пациентов, получающих терапию в связи со злокачественными новообразованиями. Обновленные систематические обзоры и метаанализы, а также отдельные новые исследования не включают никакой дополнительной информации, которая могла бы привести к изменению рекомендаций по антибактериальной или противогрибковой профилактике: профилактическое применение по-прежнему рекомендуется пациентам группы высокого риска с учетом связанных с пациентом и проводимым лечением факторов. Текущая версия также включает положения о противовирусной профилактике и рекомендации по вакцинации. Данный документ не содержит подробного обсуждения монотерапии, комбинированной терапии или терапии с применением нескольких препаратов; для получения этой информации обратитесь к материалам рекомендаций Surviving Sepsis Campaign [76, 77]. Кроме того, в текущей версии не содержатся рекомендации по отдельным препаратам и их режимам дозирования. Принимая во внимание несколько новых исследований, добавленных в доказательную базу, группа экспертов продолжает поддерживать предыдущие рекомендации с незначительными изменениями, отмеченными в тексте документа. ASCO будет следить за появлением новой информации и регулярно обновлять перечень рекомендаций.

Литература

1. Sievers E.L., Dale D.C., Bolyard A.A., et al. Types of severe chronic neutropenia. Available at: www.neutropenia.ca/about/types-of-neutropenia.php?MyAdmin=8c01cfac7abc247071277b7622ac9394.
2. Bow E., Wingard J.R. Overview of neutropenic fever syndromes. Available at: www.uptodate.com/contents/overview-of-neutropenic-fever-syndromes.
3. Carmona-Bayonas A., Jimenez-Fonseca P., Virizuela Echaburu J., et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: Validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study. *J Clin Oncol.* 2015;33:465-471. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.2347
4. Kuderer N.M., Dale D.C., Crawford J., et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer.* 2006;106:2258-2266. DOI: 10.1002/cncr.21847
5. Legrand M., Max A., Peigne V., et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med.* 2012;40:43-49. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31822b50c2
6. Flowers C.R., Seidenfeld J., Bow E.J., 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;31:794-810. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.8661
7. Freifeld A.G., Bow E.J., Sepkowitz K.A., et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e56-e93. DOI: 10.1093/cid/cir073
8. Brozek J.L., Akl E.A., Compalati E., et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines part 3 of 3. The GRADE approach to developing recommendations. *Allergy.* 2011;66:588-595. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02530.x
9. Taplitz R.A., Kennedy E.B., Bow E.J., et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2018;36:1443-1453. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6211
10. Tomblyn M., Chiller T., Einsele H., et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: A global perspective. Preface. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44:453-455. DOI: 10.1038/bmt.2009.254
11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. Available at: www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
12. Maertens J.A., Girmenia C., Brüggemann R.J., et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European

- Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(12):3221-3230. DOI: 10.1093/jac/dky286
13. Agrawal S., Jones B., Barnes R., et al. A practical critique of antifungal treatment guidelines for haematology-oncologists. *Crit Rev Microbiol.* 2012;38:203-216. DOI: 10.3109/1040841X.2011.645521
 14. Shiffman R.N., Michel G., Rosenfeld R.M., et al. Building better guidelines with BRIDGE-Wiz: Development and evaluation of a software assistant to promote clarity, transparency, and implementability. *J Am Med Inform Assoc.* 2012;19:94-101. DOI: 10.1136/amiajnl-2011-000172
 15. Ullmann A.J., Lipton J.H., Vesole D.H., et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2007;356:335-347. DOI: 10.1056/NEJMoa061098
 16. Hwang J.P., Somerfield M.R., Alston-Johnson D.E., et al. Hepatitis B virus screening for patients with cancer before therapy: American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion update. *J Clin Oncol.* 2015;33:2212-2220. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.3745
 17. Rubin L.G., Levin M.J., Ljungman P., et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58:e44-e100. DOI: 10.1093/cid/cit684
 18. Lyman G.H., Abella E., Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2014;90:190-199. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.12.006
 19. Lyman G.H., Dale D.C., Friedberg J., et al. Incidence and predictors of low chemotherapy dose-intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: A nationwide study. *J Clin Oncol.* 2004;22:4302-4311. DOI: 10.1200/JCO.2004.03.213
 20. Intragumtornchai T., Sutheesophon J., Sutcharitchan P., et al. A predictive model for life-threatening neutropenia and febrile neutropenia after the first course of CHOP chemotherapy in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2000;37:351-360. DOI: 10.3109/10428190009089435
 21. Cullen M.H., Billingham L.J., Gaunt C.H., et al. Rational selection of patients for antibacterial prophylaxis after chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007;25:4821-4828. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.7395
 22. Hosmer W., Malin J., Wong M. Development and validation of a prediction model for the risk of developing febrile neutropenia in the first cycle of chemotherapy among elderly patients with breast, lung, colorectal, and prostate cancer. *Support Care Cancer.* 2011;19:333-341. DOI: 10.1007/s00520-010-0821-1
 23. Bow E.J. Infectious complications in patients receiving cytotoxic therapy for acute leukemia: History, background, and approaches to management, in Wingard J.R., Bowden R.A. (eds.): *Management of Infection in Oncology Patients.* London, United Kingdom, Martin Dunitz, 2003, pp. 71-104. DOI: 10.1201/b14652
 24. Gardner A., Mattiuzzi G., Faderl S., et al. Randomized comparison of cooked and noncooked diets in patients undergoing remission induction therapy for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2008;26:5684-5688. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.4681
 25. Klastersky J., Paesmans M., Rubenstein E.B., et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* 2000;18:3038-3051. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.16.3038
 26. Bow E.J., Meddings J.B. Intestinal mucosal dysfunction and infection during remission-induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Leukemia.* 2006;20:2087-2092. DOI: 10.1038/sj.leu.2404440
 27. Romaguera J.E., Fayad L., Rodriguez M.A., et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol.* 2005;23:7013-7023. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.1825
 28. Ray-Coquard I., Borg C., Bachelot T., et al. Baseline and early lymphopenia predict for the risk of febrile neutropenia after chemotherapy. *Br J Cancer.* 2003;88:181-186. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600724
 29. Pettengell R., Schwenkglens M., Leonard R., et al. Neutropenia occurrence and predictors of reduced chemotherapy delivery: Results from the INC-EU prospective observational European neutropenia study. *Support Care Cancer.* 2008;16:1299-1309. DOI: 10.1007/s00520-008-0430-4
 30. Talcott J.A., Finberg R., Mayer R.J., et al. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med.* 1988;148:2561-2568. DOI: 10.1001/archinte.1988.00380120031007
 31. Bow E.J., Kilpatrick M.G., Scott B.A., et al. Acute myeloid leukemia in Manitoba. The consequences of standard "7 + 3" remission-induction therapy followed by high dose cytarabine postremission consolidation for myelosuppression, infectious morbidity, and outcome. *Cancer.* 1994;74:52-60. DOI: 10.1002/1097-0142(19940701)74:1<52::AID-CNCR2820740110>3.0.CO;2-G
 32. Talcott J.A., Siegel R.D., Finberg R., et al. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol.* 1992;10:316-322. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.2.316
 33. Schwenkglens M., Jackisch C., Constenla M., et al. Neutropenic event risk and impaired chemotherapy delivery in six European audits of breast cancer treatment. *Support Care Cancer.* 2006;14:901-909. DOI: 10.1007/s00520-006-0034-9
 34. Sonis S.T., Oster G., Fuchs H., et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2001;19:2201-2205. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.8.2201
 35. Bodey G.P., Buckley M., Sathe Y.S., et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med.* 1966;64:328-340. DOI: 10.7326/0003-4819-64-2-328
 36. Blay J.Y., Chauvin F., Le Cesne A., et al. Early lymphopenia after cytotoxic chemotherapy as a risk factor for febrile neutropenia. *J Clin Oncol.* 1996;14:636-643. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.2.636
 37. Bodey G.P., Rodriguez V., Chang H.Y., et al. Fever and infection in leukemic patients: A study of 494 consecutive patients. *Cancer.* 1978;41:1610-1622. DOI: 10.1002/1097-0142(197804)41:4<1610::AID-CNCR2820410452>3.0.CO;2-B
 38. Hughes W.T., Armstrong D., Bodey G.P., et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2002;34:730-751. DOI: 10.1086/339215
 39. Oguz A., Karadeniz C., Kkitak E.C., et al. Which one is a risk factor for chemotherapy-induced febrile neutropenia in childhood solid tumors: Early lymphopenia or monocytopenia? *Pediatr Hematol Oncol.* 2006;23:143-151. DOI: 10.1080/08880010500457673
 40. Aapro M.S., Cameron D.A., Pettengell R., et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer.* 2006;42:2433-2453. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.05.002
 41. Heidenreich D., Kreil S., Nolte F., et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation without fluconazole and fluoroquinolone prophylaxis. *Ann Hematol.* 2016;95:287-293. DOI: 10.1007/s00277-015-2535-4
 42. Spellberg B., Doi Y. The rise of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in the community: Scarier than we thought. *J Infect Dis.* 2015;212:1853-1855. DOI: 10.1093/infdis/jiv279
 43. Trecarichi E.M., Tumbarello M., Spanu T., et al. Incidence and clinical impact of extended-spectrum-beta-lactamase (ESL) production and fluoroquinolone resistance in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* in patients with hematological malignancies. *J Infect.* 2009;58:299-307. DOI: 10.1016/j.jinf.2009.02.002
 44. Kuzmenkov A.Yu., Trushin I.V., Avramenko A.A., et al. AMRmap: an online platform for monitoring antibiotic resistance. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija.* 2017;19(2):84-90. Russian. (Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А. и соавт. AMRmap: Интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия. 2017;19(2):84-90.)
 45. Bow E.J. Fluoroquinolones, antimicrobial resistance and neutropenic cancer patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24:545-553. DOI: 10.1097/QCO.0b013e32834cf054
 46. 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. DOI: 10.1002/14651858.CD004386.pub3
 47. Bucaneve G., Micozzi A., Menichetti F., et al. Levofloxacin to prevent

- bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med.* 2005;353:977-987. DOI: 10.1056/NEJMoa044097
48. US Food and Drug Administration: FDA updates warnings for fluoroquinolone antibiotics. <https://www.fda.gov/newsevents/newroom/pressannouncements/ucm513183.htm>.
 49. Wojenski D.J., Barreto J.N., Wolf R.C., et al. Cefpodoxime for antimicrobial prophylaxis in neutropenia: A retrospective case series. *Clin Ther.* 2014;36:976-981. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.04.013
 50. Fietz T., Lück A., Schulz H., et al. Prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia and febrile neutropenia with lippegfilgrastim in 2489 cancer patients: final results from the non-interventional study NADIR. *Curr Med Res Opin.* 2018;(Dec 17):1-12. DOI: 10.1080/03007995.2018.1560200
 51. Weycker D., Bensink M., Lonshteyn A., Doroff R., Chandler D. Use of colony-stimulating factor primary prophylaxis and incidence of febrile neutropenia from 2010-2016: a longitudinal assessment. *Curr Med Res Opin.* 2018;(Dec 14):1-15. DOI: 10.1080/03007995.2018.1558851
 52. Carmona-Bayonas A., Jimenez-Fonseca P., de Castro E.M., et al. SEOM clinical practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors (2018). *Clin Transl Oncol.* 2019;21(1):75-86. DOI: 10.1007/s12094-018-1983-4
 53. Kulkarni S., Powles R., Treleaven J., et al. Chronic graft versus host disease is associated with long-term risk for pneumococcal infections in recipients of bone marrow transplants. *Blood.* 2000;95:3683-3686. www.bloodjournal.org/content/95/12/3683.
 54. Engelhard D., Cordonnier C., Shaw P.J., et al. Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. *Br J Haematol.* 2002;117:444-450. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2002.03457.x
 55. Youssef S., Rodriguez G., Rolston K.V., et al. Streptococcus pneumoniae infections in 47 hematopoietic stem cell transplantation recipients: clinical characteristics of infections and vaccine-breakthrough infections, 1989-2005. *Medicine (Baltimore).* 2007;86:69-77. DOI: 10.1097/md.0b013e31803eb176
 56. Engelhard D., Akova M., Boeckh M.J., et al. Bacterial infection prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44:467-470. DOI: 10.1038/bmt.2009.257
 57. Blenow O., Remberger M., Klingspor L., et al. Randomized PCR-based therapy and risk factors for invasive fungal infection following reduced-intensity conditioning and hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45:1710-1718. DOI: 10.1038/bmt.2010.38
 58. Klingspor L., Saaedi B., Ljungman P., et al. Epidemiology and outcomes of patients with invasive mould infections: A retrospective observational study from a single centre (2005-2009). *Mycoses.* 2015;58:470-477. DOI: 10.1111/myc.12344
 59. Kontoyannis D.P., Marr K.A., Park B.J., et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: Overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) database. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1091-1100. DOI: 10.1086/651263
 60. Sun Y., Meng F., Han M., et al. Epidemiology, management, and outcome of invasive fungal disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation in China: A multicenter prospective observational study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:1117-1126. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.03.018
 61. Gøtzsche P.C., Johansen H.K. Routine versus selective antifungal administration for control of fungal infections in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(9)CD000026. DOI: 10.1002/14651858.CD000026.pub2
 62. Robenshtok E., Gafer-Gvili A., Goldberg E., et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2007;25:5471-5489. DOI: 10.1200/JCO.2007.12.3851
 63. Del Castillo M., Romero F.A., Arguello E., et al. The spectrum of serious infections among patients receiving immune checkpoint blockade for the treatment of melanoma. *Clin Infect Dis.* 2016;63:1490-1493. DOI: 10.1093/cid/ciw539
 64. US Food and Drug Administration: Aliqopa (copanlisib): Highlights of prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209936s000lbl.pdf.
 65. Gilead Sciences: Zydelig: Highlights of prescribing information. <http://www.gilead.com/~media/CF1E73FFB80B42E2A39F9F5758DB3001.ashx>.
 66. Huang H., Li X., Zhu J., et al. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312:2521-2530. DOI: 10.1001/jama.2014.15704
 67. Mozessohn L., Chan K.K., Feld J.J., et al. Hepatitis B reactivation in HBsAg-negative/HBcAb-positive patients receiving rituximab for lymphoma: A meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2015;22:842-849. DOI: 10.1111/jvh.12402
 68. US Centers for Disease Control and Prevention: Advisory committee on immunization practices. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/index.html>.
 69. Kim D.K., Riley L.E., Hunter P. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older: United States, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67:158-160. DOI: 10.15585/mmwr.mm6705e3
 70. Mikulska M., Cesaro S., de Lavallade H., et al. Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis.* 2019 Feb 7. pii: S1473-3099(18)30601-7. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30601-7
 71. Cordonnier C., Einarsdottir S., Cesaro S., et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis.* 2019 Feb 7. pii: S1473-3099(18)30600-5. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30600-5
 72. Boyce J.M., Pittet D. Guideline for hand hygiene in health-care settings: Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force – Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2002;51:1-45.
 73. Sonbol M.B., Firwana B., Diab M., et al. The effect of a neutropenic diet on infection and mortality rates in cancer patients: A meta-analysis. *Nutr Cancer.* 2015;67:1230-1238. DOI: 10.1080/01635581.2015.1082109
 74. Sullivan K.M., Dykewicz C.A., Longworth D.L., et al. Preventing opportunistic infections after hematopoietic stem cell transplantation: the Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, and American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines and beyond. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2001:392-421. DOI: 10.1182/asheducation-2001.1.392
 75. Zimmer A.J., Freifeld A.G. Optimal management of neutropenic fever in patients with cancer. *J Oncol Pract.* 2019;15:19-24. DOI: 10.1200/JOP.18.00269
 76. Rhodes A., Evans L.E., Alhazzani W., et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock – 2016. *Crit Care Med.* 2017;45:486-552. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6
 77. IDSA Sepsis Task Force: IDSA position statement: Why IDSA did not endorse the Surviving Sepsis Campaign guidelines. *Clin Infect Dis.* 2018;66:1631-1635. DOI: 10.1093/cid/cix997