

Joanna Kardas, Agnieszka Buraczewska

Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Profilaktyczne stosowanie antybiotyków u dorosłych chorych leczonych z powodu nowotworów narządowych — kiedy i u kogo?

The use of antibiotic prophylaxis in patients with solid tumours — when and to whom?

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Kardas J, Buraczewska A. The use of antibiotic prophylaxis in patients with solid tumours — when and to whom? *Oncol Clin Pract* 2016; 12: 128–135. DOI: 10.5603/OCP.2016.0005.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Joanna Kardas
 Klinika Onkologii,
 Wojskowy Instytut Medyczny
 ul. Szaserów 128, 04–141 Warszawa
 e-mail: jkardas@wim.mil.pl

STRESZCZENIE

Pacjenci leczeni z powodu nowotworów narządowych są narażeni na infekcje bakteryjne, grzybicze i wirusowe. Przyczyną zwiększonej zapadalności jest zarówno obecność nowotworu złośliwego, jak i stosowana terapia przeciwnowotworowa. Chemioterapia systemowa, a także leczenie miejscowe — radioterapia czy chirurgia — pośrednio lub bezpośrednio wpływają na zwiększenie ryzyka wystąpienia powikłań infekcyjnych. Poszukuje się metod profilaktyki mającej na celu ograniczenie tych powikłań, ponieważ ich wystąpienie negatywnie wpływa na skuteczność terapii onkologicznych oraz na jakość życia chorego. Oczywistym rozwiązaniem problemu wydaje się profilaktyczna antybiotykoterapia. U pacjentów poddanych chemioterapii w dobie powszechnego dostępu do czynników stymulujących wzrost kolonii granulocytów (G-CSF) antybiotykoterapia profilaktyczna ma ograniczone zastosowanie. W przypadku wystąpienia bezobjawowej neutropenii po chemioterapii należy rozważyć profilaktyczne podawanie antybiotyków tylko w razie współistnienia dodatkowych czynników ryzyka infekcji. Istnieją też szczególne sytuacje w przypadku określonych nowotworów narządowych, kiedy zastosowanie niektórych antybiotyków wydaje się uzasadnione. Niniejsza praca ma na celu wskazanie, w jakich sytuacjach lekarz zajmujący się chorym na nowotwór narządowy powinien rozważyć profilaktyczne podanie antybiotyku.

Słowa kluczowe: antybiotykoterapia, profilaktyka, chemioterapia, G-CSF, nowotwór narządowy

ABSTRACT

Cancer patients treated due to solid tumours are exposed to bacterial, fungal, and viral infections, and the high morbidity connected to them is caused by cancer itself and anticancer therapy. Systemic chemotherapy and local treatment, e.g. surgery and/or radiotherapy, can contribute to infectious complication, which have a negative impact on the efficacy of the treatment and patients' quality of life. Therefore, there is a need to look for prevention methods, and antibiotics might be one of the options. Since granulocyte colony stimulating factors (G-CSF) appeared, the use of antibiotic prophylaxis was limited to a few indications. In patients with afebrile neutropenia the use of antimicrobial therapy should be considered only when coexisting risk factors exist. There are also certain situations in cancer therapy when antibiotic prophylaxis could be useful. The presented publication is aimed to identify situations when the treating clinician should consider antibiotic prophylaxis in a patient with a solid tumour.

Key words: antibiotic therapy, prophylaxis, chemotherapy, G-CSF, solid tumour

Wprowadzenie

Chorzy na nowotwory narządowe są narażeni na powikłania infekcyjne z racji choroby podstawowej, chorób współistniejących oraz stosowanych procedur onkologicznych. Rodzaj nowotworu, jego lokalizacja oraz stopień zaawansowania w momencie oceny chorego determinuje sposób postępowania terapeutycznego, podejmowanego leczenia wspomagającego oraz profilaktycznego. Innych powikłań lekarz spodziewa się u chorych starszych, obciążonych internistycznie i w gorszym stanie sprawności, a innych u pacjentów młodych bez obciążeń, nawet z nowotworem bardziej zaawansowanym. Wreszcie, niektóre działania diagnostyczne i lecznicze determinują określony sposób profilaktyki — ma to na celu ograniczenie powikłań infekcyjnych, poprawę jakości życia oraz optymalizację leczenia przeciwnowotworowego. Należy jednak pamiętać, że profilaktyczne podawanie antybiotyków powinno dotyczyć sytuacji, w których wykazano większą korzyść z ich zastosowania niż ryzyko pojawienia się działań niepożądanych, jak reakcje uczuleniowe, zakażenie *Clostridium difficile* czy selekcja szczepów lekoopornych.

Poniżej omówiono sytuacje, w których klinicysta powinien rozważyć zastosowanie profilaktyki przeciwbakteryjnej u chorych leczonych z powodu nowotworów narządowych, oraz sytuacje, w których taka profilaktyka nie jest rekomendowana.

Zalecenia ogólne

Nowotwory narządowe charakteryzują się różną chemiowrażliwością. Stosowane cytostatyki uszkadzają nie tylko komórki nowotworowe, ale też zdrowe komórki człowieka. Szczególnie narażone na toksyczność chemioterapii są szybko dzielące się komórki błony śluzowej jamy ustnej i przewodu pokarmowego oraz komórki krwiotwórcze szpiku kostnego. Czas do pojawienia się toksyczności śluzówkowej czy szpikowej zależy od szybkości podziału prawidłowych komórek tych narządów oraz rodzaju i dawki zastosowanej chemioterapii — wynosi zwykle 7–14 dni. Współistnienie uszkodzenia błony śluzowej przewodu pokarmowego oraz supresji szpiku prowadzi do powstawania powikłań infekcyjnych. Uznana metodą zapobiegania następstwom infekcyjnym przewidywanej neutropenii u pacjentów po chemioterapii jest zastosowanie czynników wzrostu granulocytów (G-CSF, *granulocyte colony stimulating factors*). Pierwotna profilaktyka G-CSF ma korzystny wpływ na zmniejszenie występowania i czasu trwania gorączki neutropenicznej, ryzyka infekcji bakteryjnych, czasu antybiotykoterapii i hospitalizacji. Nie stwierdzono jednak wpływu tej profilaktyki na zmniejszenie ryzyka zgonu [1]. Decyzja co do włączenia preparatów G-CSF zależy

głównie, ale nie tylko, od rodzaju nowotworu oraz stosowanej chemioterapii. Profilaktyka pierwotna gorączki neutropenicznej G-CSF jest uzasadniona w przypadku zastosowania chemioterapii o przewidywanym wysokim ryzyku (> 20%) wystąpienia gorączki neutropenicznej. W przypadku schematów chemioterapii o pośrednim ryzyku wystąpienia gorączki neutropenicznej (10–20%) przyczyną włączenia profilaktyki pierwotnej G-CSF może być obecność dodatkowych czynników ryzyka jej wystąpienia oraz jej powikłań (wiek > 65. rż., duże zaawansowanie nowotworu, przerzuty do szpiku kostnego, zły stan sprawności, przebyta radioterapia z objęciem dużego obszaru szpiku kostnego, niedożywienie, płeć żeńska, niedokrwistość, upośledzenie czynności nerek i wątroby). Wtórą profilaktykę G-CSF należy rozważyć u chorych leczonych radykalnie [2].

Stosowanie antybiotyków w profilaktyce pierwotnej powikłań infekcyjnych jest problemem bardziej złożonym. Metaanaliza ponad 100 badań obejmująca 13 000 chorych opublikowana w 2012 roku wskazała na istotną korzyść w zakresie zmniejszenia umieralności (z jakiegokolwiek przyczyny) po zastosowaniu profilaktyki antybiotykowej u pacjentów otrzymujących chemioterapię, u których stwierdzono neutropenię — bez gorączki neutropenicznej — w porównaniu z zastosowaniem placebo lub brakiem leczenia profilaktycznego. Ponadto w grupie chorych poddanych profilaktyce obserwowano zmniejszenie ryzyka zgonu spowodowanego zakażeniem, ryzyka wystąpienia gorączki, infekcji (jawnej klinicznie czy potwierdzonej mikrobiologicznie) i bakteriemii. Korzyści ze stosowania profilaktyki antybiotykowej przeważały nad ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych podawanych antybiotyków czy indukowania lekooporności. W leczeniu stosowano chinolony, trimetoprym-sulfametoksazol (kotrimoksazol), antybiotyki działające systemowo (cefalosporyny, wankomycyna) i antybiotyki niewchłaniające się z przewodu pokarmowego (polimyksyna, kolistyna, neomycyna). Metaanaliza ta dotyczyła jednak w większości chorych na nowotwory układu krwiotwórczego [3]. W badaniu brytyjskich autorów opublikowanym w 2005 roku ponad 1500 chorym podawano w profilaktyce lewofloksacynę lub placebo (prawie 90% badanych było leczonych z powodu nowotworów narządowych), stwierdzono korzystny wpływ profilaktyki w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia gorączki, infekcji i konieczności hospitalizacji. Większość pacjentów otrzymywała chemioterapię o niskim lub pośrednim ryzyku wystąpienia gorączki neutropenicznej. W badaniu tym nie obserwowano różnic w częstości zgonów z powodu infekcji w obu grupach [4]. Chorzy na nowotwory narządowe poddawani standardowej chemioterapii są na ogół obciążeni niskim ogólnym ryzykiem infekcji (neutropenia trwająca < 7 dni), stąd zalecenia amerykańskie nie rekomendują u tych pacjentów stosowania antybiotyków w profilaktyce przeciwbakteryjnej [5]. Jed-

nakże u wybranych chorych z neutropenią uzasadnione jest dodatkowe zastosowanie profilaktyki przeciwbakteryjnej w celu zmniejszenia częstości ciężkich powikłań infekcyjnych, opóźnienia wystąpienia zakażeń, a także zmniejszenia częstości hospitalizacji. Do grupy wysokiego ryzyka powikłań infekcyjnych zalicza się chorych, u których przewidywany czas trwania neutropenii 4. stopnia według CTCAE (*Common Terminology Criteria For Adverse Events*) przekracza 7–10 dni. Dlatego na decyzję o włączeniu antybiotyku w profilaktyce wpływają rodzaj chemioterapii, rodzaj nowotworu i jego zaawansowanie czy wcześniejsze epizody gorączki neutropenicznej. Do dodatkowych czynników ryzyka uzasadniających zastosowanie antybiotyków w profilaktyce należą: starszy wiek chorego, współistnienie cukrzycy, przewlekłej choroby płuc, przerwanie ciągłości skóry lub błon śluzowych, przewidywane wystąpienie zapalenia błon śluzowych po chemioterapii, przeładowanie organizmu żelazem [6]. Najczęściej stosowanymi antybiotykami w profilaktyce przeciwbakteryjnej są fluorochinolony — ciprofloksacyna i lewofloksacyna. Wykazano, że właśnie zastosowanie fluorochinolonów zmniejsza częstość występowania gorączki neutropenicznej oraz zakażeń udokumentowanych mikrobiologicznie w porównaniu z placebo czy brakiem leczenia profilaktycznego [3, 4]. Dodatkowo antybiotyki te w porównaniu z kotrimoksazolem w mniejszym stopniu indukują powstawanie szczepów opornych, mają mniej działań niepożądanych i działań niepożądanych wymagających przerwania leczenia [3]. Fluorochinolony mogą być stosowane w profilaktyce przeciwbakteryjnej u chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia gorączki neutropenicznej po wykluczeniu obecności lokalnej oporności na te antybiotyki. Ciprofloksacynę stosuje się w dawce 2×500 mg na dobę, a lewofloksacynę w dawce 1×500 mg na dobę. Lewofloksacyna jest mniej skuteczna w zakażeniach *Pseudomonas aeruginosa* w porównaniu z ciprofloksacyną, ale jest bardziej aktywna wobec bakterii Gram-dodatnich, np. paciorkowców. Dodanie do fluorochinolonu antybiotyku bardziej aktywnego wobec bakterii Gram-dodatnich w ramach profilaktyki nie jest zalecane, gdyż nie wpływa to na zmniejszenie ryzyka zgonu zależnego od infekcji, a zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań ze strony przewodu pokarmowego oraz infekcji szczepami opornymi. Nie ma dokładnych zaleceń co do czasu stosowania profilaktyki antybiotykowej — zwykle rozpoczyna się ją w pierwszym dniu chemioterapii lub dzień po zakończeniu podawania chemioterapii i leczenie kontynuuje się do czasu ustąpienia ryzyka neutropenii lub, w razie wystąpienia gorączki, do czasu włączenia empirycznej szerokowidmowej antybiotykoterapii [7].

W przypadku niektórych schematów chemioterapii istnieją odrębne od ogólnych zalecenia co do stosowania antybiotykoterapii profilaktycznej, które wynikają z konstrukcji badania klinicznego, na podstawie którego dany schemat został wprowadzony do praktyki klinicz-

nej. Przykładem może tu być chemioterapia indukcyjna TPF (docetaksel, cisplatyna, fluorouracyl) stosowana u chorych na nowotwory głowy i szyi (ryzyko gorączki neutropenicznej 5–15%) — stosowanie G-CSF nie jest rutynowo zalecane, ale wszyscy chorzy otrzymujący schemat TPF w badaniu otrzymywali ciprofloksacynę w dniach 5.–15. cyklu) [8, 9].

Wskazania do stosowania antybiotyków i leków z grupy G-CSF należy rozważać oddzielnie. W badaniach prospektywnych nie określono dotychczas, która metoda zapobiegania powikłaniom neutropenii jest bardziej skuteczna, nie określono również wartości jednoczesnego stosowania obu metod. W 2015 roku opublikowano pracę [10], w której retrospektywnie przeanalizowano częstość występowania gorączki neutropenicznej u 340 pacjentek poddawanych chemioterapii uzupełniającej TC (docetaksel, cyklofosfamid) z powodu raka piersi, u których zastosowano różne metody profilaktyki pierwotnej — G-CSF/antybiotyk lub nie stosowano tej profilaktyki wcale. Gorączkę neutropeniczną obserwowano odpowiednio u 1%, 11% i 32% chorych. Ryzyko tego powikłania przy wykorzystaniu chemioterapii według schematu TC przekracza 30%, dlatego też pojawiły się rekomendacje zastosowania G-CSF w profilaktyce pomimo małej częstości gorączki neutropenicznej we wcześniejszym badaniu III fazy. Jednakże w przypadku, gdy chory nie toleruje leków z tej grupy lub odmawia ich przyjmowania, to wówczas antybiotyk w powyższym wskazaniu może mieć zastosowanie.

Profilaktyka pneumocystozowego zapalenia płuc

Pneumocystozowe zapalenie płuc jest zakażeniem oportunistycznym wywołanym przez grzyb *Pneumocystis jiroveci*. Ponad połowa ogólnej populacji jest nosicielem tego mikroorganizmu — u ludzi immunokompetentnych nie obserwuje się objawów, ale mogą oni być źródłem infekcji dla chorych podatnych. U pacjentów z obniżoną odpornością zakażenie może przebiegać z ciężką niewydolnością oddechową i nierzadko prowadzić do zgonu. Wśród chorych leczonych z powodu nowotworów narządowych grupą narażoną na tę infekcję oportunistyczną są pacjenci przewlekle stosujący kortykosteroidy oraz chorzy na glejaki poddawani uzupełniającej radiochemioterapii z zastosowaniem temozolomidu. Amerykańskie towarzystwa [11] zalecają rozważenie profilaktyki kotrimoksazolem u pacjentów narażonych na to powikłanie, tj. u chorych leczonych steroidami w dawce co najmniej 20 mg prednizonu (lub 3 mg deksametazonu) dziennie przez 4 tygodnie lub dłużej. Częstość występowania pneumocystozowego zapalenia płuc w populacji pacjentów leczonych z powodu glejaka wynosi około 1% ze śmiertelnością przekraczającą 50% [12]. W badaniu Stuppa i wsp. [13] częstość ta była większa

i wynosiła 3% (po tym, jak stwierdzono pneumocystozowe zapalenie płuc u 2 z pierwszych 15 chorych włączonych do badania, zdecydowano o obowiązkowym zastosowaniu profilaktyki pentamidyną u kolejnych pacjentów).

Inne infekcje oportunistyczne obserwowane u tych chorych to zakażenia grzybicze, cytomegalowirusowe, zakażenia wirusem półpaśca, opryszczki zwykłej i wirusowego zapalenia wątroby typu B. Temozolomid powoduje opóźnioną mielosupresję z nadirem w 5.–6. tygodniu leczenia. Ryzyko zakażeń oportunistycznych zwiększa się, gdy liczba komórek CD4+ wynosi poniżej 200/μl lub całkowita liczba limfocytów jest mniejsza niż 500/μl.

Holenderscy badacze przeanalizowali dostępne piśmiennictwo na temat wskazań do stosowania profilaktyki antybiotykowej u chorych leczonych z powodu glejaka mózgu [12]. Profilaktykę pneumocystozowego zapalenia płuc zaleca się w przypadku stosowania kortykosteroidów w dobowej dawce co najmniej 3 mg w przeliczeniu na deksametazon przez okres dłuższy niż 3 tygodnie i powinno się ją kontynuować przez miesiąc po zakończeniu stosowania kortykosteroidów pod warunkiem normalizacji liczby komórek CD4+ lub limfocytów. Dodatkowo zastosowanie takiej profilaktyki należy rozważyć w przypadku:

- starszych pacjentów (> 65. rż.) z chorobą płuc — zakończenie profilaktyki po zakończeniu chemioradioterapii pod warunkiem prawidłowej liczby komórek CD4+ i limfocytów;
- chorych w trakcie leczenia immunosupresyjnego po przeszczepie narządu i przeszczepieniu szpiku, z chorobą reumatologiczną, chorobą tkanki łącznej czy chorobą zapalną jelit;
- pacjentów HIV-pozytywnych z liczbą CD4+ poniżej 200/μl na początku leczenia;
- chorych z wywiadem pneumocystozowego zapalenia płuc w przeszłości lub wywiadem częstych infekcji oportunistycznych.

Podsumowując, profilaktyka pneumocystozowego zapalenia płuc powinna być podjęta w przypadku zmniejszenia liczby limfocytów poniżej 500/μl (lub komórek CD4+ poniżej 200/μl). Profilaktykę tę powinno się kontynuować do czasu normalizacji powyższych wartości. Lekiem z wyboru jest tu kotrimoksazol w dawce 480 mg raz dziennie doustnie lub 960 mg 3 razy w tygodniu. W razie nietolerancji kotrimoksazolu stosuje się pentamidynę wziewnie (300 mg jednorazowo co 4 tygodnie), dapson 100 mg 1 raz dziennie doustnie lub atowakwon 1500 mg dziennie doustnie [12].

Profilaktyka powikłań skórnych podczas terapii anty-EGFR

Wraz z nowymi możliwościami terapeutycznymi powiły się nowe działania niepożądane zależne od le-

czenia, których nie obserwowano dotychczas podczas stosowania chemioterapii standardowej. Jednym z celów molekularnych leków wykorzystywanych w onkologii jest białko EGFR (*epidermal growth factor receptor* — receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu). Receptor ten odgrywa istotną rolę w rozwoju takich nowotworów jak niedrobnokomórkowy rak płuca, raki kolczystokomórkowe głowy i szyi, rak jelita grubego, rak piersi. Receptor EGFR należy do rodziny HER (*human epidermal growth factor*), grupy czterech błonowych glikoproteinowych receptorów. Białko EGFR można wykryć w większości tkanek: w krwi, układzie odpornościowym, nerwowym, mięśniowo-szkieletowym, układzie pokarmowym, oddechowym, wydzielniczym i rozrodczym. Receptor EGFR ulega ekspresji w keratynocytach, gruczołach potowych ekrynowych i gruczołach łojowych, w otoczce włosa oraz w komórkach endotelialnych naczyń krwionośnych. Aktywny receptor przekazuje sygnał do wnętrza komórki, co wywołuje odpowiedź biologiczną, której wynikiem jest regulacja wielu procesów odpowiedzialnych za proliferację, różnicowanie, przebieg cyklu komórkowego, migrację i przeżywanie komórek [14]. Istnieją dwie odmiany inhibitorów EGFR — drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*), które blokują kompetencyjnie fosforylację receptorów, oraz przeciwciała monoklonalne (mAbs, *monoclonal antibodies*) wiążące zewnątrzkomórkowe domeny receptora. Przeciwciała monoklonalne dla EGFR, takie jak panitumumab i cetuksymab, są między innymi stosowane u chorych na raka jelita grubego w stadium rozsiewu spełniających kryteria molekularne (prawidłowy gen *KRAS* i *NRAS* w tkance guza). U chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca o przeważającej histologii gruczołowej i spełniających kryteria molekularne (obecność mutacji aktywującej w genie *EGFR* w tkance z guza) stosuje się drobnocząsteczkowe inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR (erlotynib, gefitynib, afatynib).

Leczenie ukierunkowane oraz konwencjonalna terapia różnią się nie tylko w zakresie wskaźników skuteczności, ale także odmiennym profilem działań niepożądanych. W przypadku chemioterapii na pierwszy plan zwykle wysuwają się powikłania hematologiczne i ogólne. Natomiast w przypadku leczenia ukierunkowanego molekularnie najczęściej występują powikłania skórne i śluzówkowe.

Inhibitory EGFR powodują zaburzenia równowagi między proliferacją i różnicowaniem keratynocytów. Może to prowadzić do bezpośredniej reakcji immunologicznej i powstania odczynu zapalnego z nacieczeniem przez limfocyty T mieszków włosowych. Może dojść do pęknięcia aparatu włosowego z napływem neutrofilów i do uszkodzenia gruczołów potowych [15, 16]. Osutka grudkowo-krostkowa występuje u ponad 90% chorych leczonych przeciwciałami anty-EGFR, niekorzystnie

wpływając na jakość ich życia [17]. Pojawia się zwykle po 8–10 dniach od rozpoczęcia terapii. W zależności od nasilenia zmian wyróżnia się 5 stopni tej toksyczności skórnej (CTCAE) [18]:

- 1. stopień: wysypka grudkowo-krostkowa obejmująca < 10% powierzchni ciała ± świąd, przeczulica;
- 2. stopień: objawy jak wyżej i dodatkowo grudki i/lub krostki obejmujące 10–30% powierzchni ciała;
- 3. stopień: objawy jak wyżej i dodatkowo grudki i/lub krostki obejmujące > 30% powierzchni ciała, miejscowy stan zapalny — wskazane są antybiotyki doustne;
- 4. stopień: grudki i/lub krostki pokrywające powierzchnię ciała bez określenia jej odsetka, jeśli towarzyszy im rozległy naciek zapalny wymagający zastosowania antybiotyków dożylnie z następstwami zagrażającymi życiu;
- 5. stopień — zgon.

Po zastosowaniu TKI, w porównaniu z przeciwciałami monoklonalnymi (mAB, *monoclonal antibodies*), występują reakcje o mniejszym nasileniu. Osutka grudkowo-krostkowa stopnia 3. lub 4. pojawia się tu rzadziej — do 9% przypadków [19, 20]. Wystąpienie zmian skórnych zwykle zlokalizowanych na twarzy oraz górnej części tułowia wpływa zdecydowanie niekorzystnie na jakość życia pacjenta, co niekiedy zmusza do modyfikacji leczenia lub odstawienia leku.

Ponieważ wykazano, że w przypadku terapii preparatami anti-EGFR wystąpienie toksyczności skórnej pozytywnie koreluje z odpowiedzią przeciwnowotworową, właściwe leczenie tego powikłania stało się istotnym elementem postępowania z chorym [21].

Leczenie zmian skórnych zależy od stopnia ich nasilenia [22, 23]. W 1. i 2. stopniu toksyczności wykorzystuje się preparaty pielęgnacyjne — kremy nawilżające z mocznikiem, łagodne preparaty czyszczące, emolienty, miejscowo stosowane antybiotyki (klindamycyna, erytromycyna w żelu), miejscowo stosowane glikokortykosteroidy, doustne leki przeciwhistaminowe. W wyższych stopniach toksyczności zaleca się dodatkowo podawanie antybiotyków doustnie (z grupy tetracyklin lub innych w razie nadkażenia *Staphylococcus aureus* — miodożółte strupy) oraz doustnych glikokortykosteroidów. Mimo tego niektórym chorym należy zredukować dawkę leku anti-EGFR, opóźnić kolejne podanie lub odstawić leczenie. Ze względu na obserwowaną toksyczność skórną ograniczającą skuteczne leczenie przeciwnowotworowe obecnie istnieje tendencja do wcześniejszego rozpoczynania terapii zmian skórnych — coraz częściej stosuje się antybiotyki doustne już w momencie pojawienia się pierwszych zmian grudkowo-krostkowych.

Dostępne są obserwacje wskazujące na zasadność stosowania pierwotnej profilaktyki antybiotykowej u chorych leczonych preparatami anti-EGFR. W badaniu II fazy STEPP u pacjentów leczonych panitumumabem

oceniano wpływ profilaktyki pierwotnej z zastosowaniem doksycykliny 2×100 mg przez 6 tygodni na wystąpienie toksyczności skórnej i jakość życia chorych w porównaniu z leczeniem reaktywnym (podawanie doksycykliny dopiero po wystąpieniu powikłań skórnych). Obserwowano zmniejszenie o 50% występowania toksyczności skórnej w stopniu co najmniej 2. w grupie chorych leczonych profilaktycznie, stwierdzono też u nich lepszą jakość życia niż u osób leczonych reaktywnie [24].

W 2013 roku opublikowano pracę włoskich autorów — u pacjentów leczonych z powodu raka płuca erlotynibem i u chorych na raka jelita grubego leczonych cetuksymabem lub panitumumabem zastosowano profilaktycznie limecycynę w dawce 300 mg na dobę. W ciągu pierwszych 3 miesięcy terapii skórne objawy niepożądane w stopniu 2. wystąpiły u 27% chorych. Wykazano zmniejszenie częstości występowania ciężkich toksyczności skórnych z jednoczesnym zwiększeniem toksyczności 1. stopnia, bez konieczności zmniejszenia dawek leków anti-EGFR. Jakość życia chorych nie zmieniała się w czasie trwania badania [25].

W kolejnym badaniu japońscy autorzy retrospektywnie przeanalizowali grupę 55 chorych leczonych panitumumabem z powodu zaawansowanego raka jelita grubego. U części badanych zastosowano w profilaktyce powikłań skórnych minocyklinę, pozostali pacjenci otrzymali ten lek w momencie pojawienia się powikłań. Obserwowano znamienne mniejszą częstość powikłań skórnych w grupie, w której zastosowano profilaktykę pierwotną, bez wpływu na skuteczność terapii anti-EGFR [26].

Stosowanie tetracykliny (2×250 mg przez 4 tygodnie) w profilaktyce pierwotnej wystąpienia toksyczności skórnej oceniono w grupie chorych leczonych afatynibem z powodu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca [27]. Dziewięćdziesięciu badanych podzielono na 2 grupy: część chorych otrzymywała tetracyklinę w profilaktyce, a część antybiotyk dopiero po wystąpieniu toksyczności 3. lub 4. stopnia. Obserwowano zmniejszenie częstości i ciężkości powikłań skórnych po afatynibie o ponad 60%. Tetracyklina była dobrze tolerowana.

Pojawia się jednak pytanie: jeśli wysypka trądzikopodobna jest korzystnym czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na leczenie anti-EGFR, to czy profilaktyczne zastosowanie tetracyklin nie zmniejszy skuteczności leczenia? Kanadyjscy badacze spróbowali na nie odpowiedzieć [28]. Przeanalizowano retrospektywnie grupę 119 chorych na zaawansowanego raka jelita grubego leczonych panitumumabem lub cetuksymabem. U części chorych zastosowano doustny antybiotyk w profilaktyce powikłań skórnych, a pozostali chorzy otrzymali go po wystąpieniu wysypki. Nie obserwowano różnic w wynikach dotyczących skuteczności leczenia — u chorych w obu grupach czas przeżycia całkowitego był podobny, otrzymali oni także podobną liczbę cykli anti-EGFR.

Zastosowanie pierwotnej profilaktyki antybiotykowej u chorych leczonych preparatami anti-EGFR zmniejsza zatem częstość wystąpienia toksyczności skórnej w wyższych stopniach i wpływa na poprawę jakości życia pacjentów w porównaniu z chorymi, którzy otrzymywali antybiotyki dopiero w momencie pojawienia się tego powikłania. Zaleca się (MASCC *Skin Toxicity Study Group*) stosowanie w profilaktyce tetracyklin, np. doksycyklinę w dawce 100 mg 2 × na dobę przez pierwsze 6 tygodni, minocyklinę 100 mg dziennie przez 8 tygodni. Doksycyklina ma lepszy profil działań niepożądanych, zwłaszcza u chorych z niewydolnością nerek, podczas gdy minocyklina jest mniej fotouczulająca (poziom zaleceń II a) [29].

Profilaktyka zakażeń układu moczowego

Zakażenie układu moczowego (ZUM) to problem dość często spotykany u chorych leczonych z powodu nowotworów narządowych — brak jednak danych dotyczących specjalnego postępowania profilaktycznego w tej grupie chorych. Interesującą kwestią wydaje się też postępowanie w przypadku wystąpienia bezobjawowej bakteriiurii u chorych leczonych z powodu nowotworów narządowych. U osób poza tym zdrowych nie zaleca się postępowania profilaktycznego (wyjątek stanowią kobiety w ciąży). W sytuacji bezobjawowej bakteriiurii i konieczności zastosowania BCG-terapii (*Bacillus Calmette-Guerin therapy*) u chorych na nienaciekającego raka pęcherza moczowego nie ma wskazań do stosowania profilaktycznej antybiotykoterapii w profilaktyce ZUM [30, 31]. Poniżej przedstawiono polskie rekomendacje dotyczące profilaktyki ZUM w ogólnej populacji — wydaje się, że u pacjentów leczonych z powodu nowotworów narządowych decyzje co do wdrożenia profilaktyki antybiotykowej w prewencji ZUM powinny być jednak rozważane indywidualnie.

U chorych przewlekle cewnikowanych nie zaleca się rutynowego stosowania profilaktyki antybiotykowej jako prewencji ZUM. Pacjentki z wywiadem nawracających niepowikłanych infekcji układu moczowego (minimum 3 epizody w ciągu roku lub minimum 2 epizody w ciągu 6 miesięcy) odnoszą korzyść z zastosowania profilaktyki antybiotykowej pod postacią zmniejszenia częstości epizodów ZUM kosztem działań niepożądanych (grzybica pochwy i jamy ustnej, wysypka, nudności). Czas stosowania antybiotykoterapii zwykle wynosił 6–12 miesięcy. Podawano kotrimoksazol — 240 mg codziennie lub 3 × w tygodniu, trimetoprim 100 mg codziennie, ciprofloksacynę 125 mg codziennie, cefaleksynę 250 mg codziennie, cefaklor 250 mg codziennie, nitrofurantoinę 50–100 mg codziennie, norfloksacynę 50–100 mg codziennie, fosfomicynę 3 g co 10 dni. Po zakończeniu profilaktyki

często obserwowano jednak podobną liczbę zakażeń jak przed jej wdrożeniem [32].

W licznych badaniach i ich metaanalizach nie potwierdzono skuteczności podawania wyciągów z żurawiny [33, 34].

Profilaktyka okołoperacyjna

Profilaktykę antybiotykową rekomenduje się podczas wybranych zabiegów chirurgicznych, gdy ryzyko kontaminacji pola operowanego jest wysokie, np. w operacjach w polu czystym zanieczyszczonym (zabieg z kontrolowanym otwarciem dróg moczowych, oddechowych lub przewodu pokarmowego bez wyraźnej kontaminacji ich treścią) lub skażonym/brudnym (zabieg wykonany z naruszeniem zasad aseptyki, przewlekła rana do pokrycia przeszczepem, przedoperacyjna perforacja przewodu pokarmowego, dróg żółciowych, dróg oddechowych) [35]. Profilaktyka taka jest również zalecana u wszystkich chorych operowanych, gdy ryzyko zakażenia może powodować poważną chorobę lub wzrost śmiertelności, np. w przypadku głębokiej neutropenii. Wybór właściwego antybiotyku zależy od ryzyka zakażenia i prawdopodobnej etiologii zakażenia miejsca operowanego. Uważa się, że antybiotyk należy podać nie wcześniej niż na 2 godziny przed rozpoczęciem zabiegu — optymalny jest jak najkrótszy czas przed zabiegiem, kolejne dawki podaje się w zależności od czasu trwania operacji i objętości utraconej krwi, a całkowity czas trwania profilaktycznej antybiotykoterapii ogranicza się do 24 lub 48 godzin (najczęściej jest to jednak jedna dawka) [36].

W torakochirurgii onkologicznej (resekcja płuca, lobektomia, torakotomia) profilaktyka antybiotykowa jest rutynowo stosowana u wszystkich chorych (cefazolina, cefuroksym, amoksycylina/klawulanian, ampicylina/sulbaktam). Typowymi zakażeniami są zakażenia miejsca operowanego, *tracheobronchitis*, zapalenia płuc (częściej u nosicieli patogenów, ze współistnieniem przewlekłej choroby obturacyjnej), ropień płuc. Ryzyko poresekcyjnego zapalenia płuc jest największe w pierwszych dniach po zabiegu oraz wtedy, gdy chory jest leczony na oddziale intensywnej terapii.

W chirurgii onkologicznej przewodu pokarmowego chorzy narażeni są na paciorkowce i beztlenowce jamy ustnej oraz pałeczki Gram-ujemne, głównie *E. coli* — w przypadku operacji górnego odcinka przewodu pokarmowego i na jelicie cienkim. W profilaktyce stosuje się wówczas cefazolinę, alternatywnie amoksycylinę/klawulanian, a przy nadwrażliwości na betalaktamy — klindamycynę lub wankomycynę z aminoglikozydem lub fluorochinolonem. W przypadku operacji na jelicie grubym potencjalnym czynnikiem etiologicznym zakażenia są bakterie Gram-ujemne *Enterobacteriaceae* oraz

beztlenowce *Bacteroides* i *Clostridium* — zastosowanie w postępowaniu profilaktycznym mają tu więc cefazolina z metronidazolem, ampicylina/sulbactam, etrapenem, a przy nadwrażliwości na betalaktamy — klindamycyna (lub metronidazol w skojarzeniu z aminoglikozydem lub fluorochinolonem). Podczas zabiegów na drogach żółciowych (*Enterobacteriaceae*, enterokoki, beztlenowce) zaleca się stosowanie w profilaktyce ampicyliny z sulbaktamem lub ceftriakson, a przy nadwrażliwości na betalaktamy — antybiotyki jak w przypadku podobnej sytuacji opisanej powyżej. Podczas zabiegów ginekologicznych, w czasie których wykonuje się histerektomię brzusznią lub przezpochwową, zaleca się podanie cefazoliny (\pm metronidazol), ampicyliny z sulbaktamem lub amoksycyliny z klawulanianem.

W urologii u chorych z przedoperacyjną bakteriurią poddawanych zabiegom urologicznym z krwawieniem z błon śluzowych ryzyko bakteriemii jest istotne, dlatego wykonywanie posiewu moczu jest jasno zalecane przez Europejskie Towarzystwo Urologiczne. Wynik tego badania wpływa na wybór profilaktyki okołoperacyjnej i czas jej trwania. Amerykańskie Towarzystwo Urologiczne zaleca natomiast wyleczenie bakteriurii lub zmniejszenie miana bakterii przed zabiegiem oraz wydłużenie stosowania antybiotyku do 24 godzin po zabiegu [32]. W przypadku biopsji transrektalnej prostaty lub zabiegu resekcji przezcewkowej prostaty rutynowo podaje się fluorochinolon lub kotrimoksazol, alternatywnie aminoglikozyd (\pm klindamycyna) [37, 38].

W przypadku zabiegów onkologicznych w obrębie głowy i szyi należy rozważyć okołoperacyjne zastosowanie antybiotyku w profilaktyce powikłań infekcyjnych — klindamycyny z gentamycyną jednorazowo lub amoksycyliny z klawulanianem, lub cefuroksymu z metronidazolem [36, 39, 40].

Podobnie profilaktyka antybiotykowa zalecana jest w przypadku chirurgii gruczołu piersiowego wykonywanej z przyczyn onkologicznych (cefazolina jednorazowo) [41].

Profilaktyka zakażeń skóry i tkanek miękkich

Nie jest zalecane rutynowe profilaktyczne podawanie antybiotyków u chorych z przewlekłymi zmianami skórnymi z obecnością owrzodzeń, odleżyn czy stopy cukrzycowej [42]. U takich pacjentów obecność objawów ogólnych, rozprzestrzenienie się zakażenia na zdrowe tkanki, obecność zakażenia kości, mięśni lub powięzi powinny skłonić do wdrożenia antybiotykoterapii obejmującej swym zakresem przede wszystkim ziarenkowce Gram-dodatnie. Szczególną grupą chorych są pacjenci z neutropenią i przewlekłymi zmianami skórnymi — w takiej sytuacji należy rozważyć zastosowanie antybiotyku

w profilaktyce, oceniając dodatkowe czynniki ryzyka powikłań infekcyjnych (zagadnienie to omówiono wcześniej).

Profilaktyka zakażeń u pacjentów z wodobrzuszem/encefalopatią wątrobową

Chorzy z wodobrzuszem w przebiegu choroby nowotworowej lub w przebiegu wtórnej do procesu nowotworowego niewydolności wątroby to zwykle pacjenci u schyłku życia — postępowanie klinicystów ma wówczas charakter wspomagający, poprawiający jakość życia. Stosowanie antybiotyków w profilaktyce powikłań infekcyjnych powinno być tu ograniczone do wybranych chorych. W przypadku wodobrzusza w przebiegu marskości wątroby z towarzyszącym krwawieniem profilaktyczne podanie antybiotyku (ceftriakson 1×1 g na dobę przez 7 dni, alternatywnie norfloksacyna 2×400 mg) zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań bakteryjnych oraz śmiertelność [43]. U chorych z wodobrzuszem w przebiegu marskości wątroby z niskim całkowitym stężeniem białka w płynie otrzewnowym (poniżej 15 g/l) można rozważyć zastosowanie norfloksacyny (1×400 mg na dobę), gdyż zmniejsza to ryzyko wystąpienia spontanicznego zapalenia otrzewnej [44, 45].

U chorych z encefalopatią wątrobową postępowanie terapeutyczne i profilaktyczne ma na celu obniżenie stężenia amoniaku we krwi, pośrednio poprzez dekontaminację przewodu pokarmowego. W tym celu stosuje się laktulozę (120–240 ml na dobę w 3–4 dawkach) lub rifaksyminę (400 mg $3 \times$ dziennie) — antybiotyk z grupy rifamycyn niewchłaniany z przewodu pokarmowego. Oba leki są równie skuteczne, ale rifaksymina powoduje mniej działań niepożądanych, chociaż jest droższa [46–48].

Podsumowanie

Stosowanie antybiotyków w profilaktyce przeciwbakteryjnej u chorych leczonych z powodu nowotworów narządowych ma swoje uzasadnienie tylko w określonych sytuacjach. Należy rozważyć włączenie fluorochinolonu w profilaktyce u pacjentów z ryzykiem długotrwałej neutropenii IV stopnia, u chorych z dodatkowymi czynnikami ryzyka, a także u osób leczonych wybranymi schematami chemioterapii. Kotrimoksazol jest skuteczny w profilaktyce pneumocystozowego zapalenia płuc u chorych poddanych radiochemioterapii z temozolomidem z powodu glejaka mózgu oraz u pacjentów przewlekle leczonych steroidami — zastosowanie kotrimoksazolu zaleca się zwłaszcza w przypadku współistniejącej limfocytopenii. Antybiotyki z grupy tetracyklin stosowane w profilaktyce pierwotnej powikłań skórnych

u chorych leczonych preparatami z grupy anty-EGFR zmniejszają częstość tych powikłań i poprawiają jakość życia pacjentów w porównaniu z podaniem tych antybiotyków dopiero po wystąpieniu zmian skórnych.

Rekomenduje się także profilaktykę okołoooperacyjną u chorych operowanych z przyczyn onkologicznych. Postępowanie profilaktyczne w przypadku podwyższonego ryzyka wystąpienia ZUM, u chorych z przewlekłymi zmianami skórnymi, wodobrzuszem czy encefalopatią wątrobową powinno być zindywidualizowane i zależeć od aktualnej sytuacji chorego — nie ma tu uniwersalnych zaleceń. Nie powinno się jednak bagatelizować działań niepożądanych stosowanej profilaktycznie antybiotykoterapii, ryzyko ich wystąpienia nie powinno przewyższać potencjalnych korzyści z jej zastosowania.

Piśmiennictwo

- Clark O.A., Lyman G.H., Castro A.A., Clark L.G., Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 4198–4214.
- Aapro M.S., Bohlius J., Cameron D.A. i wsp. 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: 8–32.
- Grafter-Gvili A., Fraser A., Paul M. i wsp. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst. Rec.* 2012; 1: CD004386.
- Cullen M., Steven N., Billingham L. i wsp. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 988–998.
- NCCN Guidelines Version 2.2016. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. INF-1. Dostęp online 1.06.2016 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#detection.
- Czyż A., Dębska-Szmich S. Powikłania infekcyjne. W: Krzakowski M., Potemski P., Warzocha K., Wysocki P. (red.). *Onkologia kliniczna*. Via Medica, Gdańsk 2015: 179–180.
- Freifeld A.G., Bow E.J., Sepkowitz K.A. i wsp. 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.
- Posner M.R., Herschock D.M., Blajman C.R. i wsp. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1705–1715.
- Vermorken J.B., Remenar E., van Herpen C. i wsp. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1695–1704.
- Yu J.L., Chan K., Kurin M. i wsp. Clinical Outcomes and Cost-effectiveness of Primary Prophylaxis of Febrile Neutropenia During Adjuvant Docetaxel and Cyclophosphamide Chemotherapy for Breast Cancer. *Breast J.* 2015; 21: 658–664.
- NCCN Guidelines Version 2.2016. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. INF-6. Dostęp online 1.06.2016. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#detection.
- De Vos F.Y., Gijtenbeek J.M., Bleeker-Rovers C.P., van Herpen C.M. Pneumocystis jirovecii pneumonia prophylaxis during temozolomide treatment for high-grade gliomas. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2013; 85: 373–382.
- Stupp R., Dietrich P.Y., Ostermann Kraljevic S. i wsp. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 1375–1382.
- Schulze W.X., Deng L., Mann M. Phosphotyrosine interactome of the ErbB-receptor kinase family. *Mol. Syst. Biol.* 2005; 1: 2005.0008.
- Seagen G., Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Anal. Oncol.* 2005; 16: 1425–1433.
- Bellini V., Bianchi L., Pelliccia S., Lisi P. Histopathologic features of erythematous papulopustular eruption to epidermal growth factor receptor inhibitors in cancer patients. *J. Cutan. Pathol.* 2016; 43: 211–218.
- Koukakis R., Gatta F., Hechmati G., Siena S. Skin toxicity and quality of life during treatment with panitumumab for RAS wild-type metastatic colorectal carcinoma: results from three randomised clinical trials. *Qual. Life Res.* 2016. doi: 10.1007/s11136-016-1288-4.
- Common Terminology Criteria for adverse events (Version 4.0). Dostęp online 1.06.2016 http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
- Reck M., van Zandwijk N., Gridelli C. i wsp. Erlotinib in Advanced Non-small Cell Lung Cancer: Efficacy and Safety Findings of the Global Phase IV Tarceva Lung Cancer Survival Treatment Study. *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5: 1616–1622.
- Park K., Tan E.H., O'Byrne K. i wsp. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17: 577–589.
- Vincenzi B., Santini D., Rabitti C. i wsp. Cetuximab and irinotecan as third-line therapy in advanced colorectal cancer patients: a single centre phase II trial. *Br. J. Cancer* 2006; 94: 792–797.
- Brown J., Su Y., Nelleson D., Shankar P., Mayo C. Management of epidermal growth factor receptor inhibitor-associated rash: a systematic review. *J. Community Support. Oncol.* 2016; 14: 21–28.
- Balagula Y., Garbe C., Myskowski P.L. i wsp. Clinical presentation and management of dermatological toxicities of epidermal growth factor receptor inhibitors. *Int. J. Dermatol.* 2011; 50: 129–146.
- Lacouture M.E., Mitchel E.P., Piperdi B. i wsp. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive Skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1351–1357.
- Grande R., Narducci F., Bianchetti S. i wsp. Pre-emptive skin toxicity treatment for anti-EGFR drugs: evaluation of efficacy of skin moisturizers and lymecycline. A phase II study. *Support. Care Cancer* 2013; 21: 1691–1695.
- Yamada M., Iihara H., Fujii H. i wsp. Prophylactic Effect of Oral Minocycline in Combination with Topical Steroid and Skin Care Against Panitumumab-induced Acneiform Rash in Metastatic Colorectal Cancer Patients. *Anticancer Res.* 2015; 35: 6175–6181.
- Arrietta O., Vega-Gonzalez M.T., Lopez Macias D. i wsp. Randomized, open-label trial evaluating the preventive effect of tetracycline on afatinib induced-skin toxicities in non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer* 2015; 88: 282–288.
- Descalu B., Kennecke H.F., Lim H.J. i wsp. Prophylactic versus reactive treatment of acneiform skin rashes from epidermal growth factor receptor inhibitors in metastatic colorectal cancer. *Support. Care Cancer* 2016; 24: 799–805.
- Lacouture M.E., Anadkat M.J., Bensadoun R.J. i wsp. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support. Care Cancer* 2011; 19: 1079–1095.
- Herr H.W. Outpatient urological procedures in antibiotic-naive patients with bladder cancer with asymptomatic bacteriuria. *BJU Int.* 2012; 110: E658–E660.
- Herr H.W. Intravesical bacillus Calmette-Guérin outcomes in patients with bladder cancer and asymptomatic bacteriuria. *J. Urol.* 2012; 187: 435–437.
- Holecki M., Dulawa J., Hryniewicz W. i wsp. Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki zakażeń układu moczowego u dorosłych. Hryniewicz W., Holecki M. (red.). *Wyd. Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2015: 28–29.*
- Beerepoot M.A., ter Riet G., Nys S. i wsp. Cranberries vs antibiotics to prevent urinary tract infections: a randomized double-blind noninferiority trial in premenopausal women. *Arch. Intern. Med.* 2011; 171: 1270–1278.
- Stapleton A.E., Dziura J., Hooton T.M. i wsp. Recurrent urinary tract infection and urinary Escherichia coli in women ingesting cranberry juice daily: a randomized controlled trial. *Mayo Clin. Proc.* 2012; 87: 143–150.
- Hryniewicz W., Kulig J., Ozorowski T., Kulig P., Wąchol D. Stosowanie antybiotyków w profilaktyce okołoooperacyjnej. *Wyd. Narodowy Instytut Leków, Warszawa 2011: 5–10.*
- Dzierżanowska D., Dzierżanowska-Fangrat K. *Przewodnik antybiotykoterapii szpitalnej. α-medica press 2013: 17–27.*
- Bootsman A., Laguna Pes M., Gerrlings S.E., Goossens A. Antibiotic prophylaxis in urologic procedures: a systematic review. *European Urology* 2008; 54: 1270–1286.

38. Atilgan D., Gençten Y., Kölükçü E. i wsp. Comparison between ciprofloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole in antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. *Turk. J. Urol.* 2015; 41: 27–31.
39. Simo R., French G. The use of prophylactic antibiotics in head and neck oncological surgery. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2006; 14: 55–61.
40. Scotton W., Cobb R., Pang L. i wsp. Post-operative wound infection in salvage laryngectomy: does antibiotic prophylaxis have an impact? *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2012; 269: 2415–2422.
41. Cunningham M., Bunn F., Handscomb K. Prophylactic antibiotics to prevent surgical site infection after breast cancer surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; 2: CD005360.
42. Hryniewicz W., Kulig J., Ozorowski T., Mól A., Kulig P., Wąchol D. Stosowanie antybiotyków w wybranych zakażeniach skóry i tkanek miękkich. *Wyd. Narodowy Instytut Leków, Warszawa* 2012: 9–15.
43. Chavez-Tapia N.C., Barrientos-Gutierrez T., Tellez-Avila F. i wsp. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding — an updated Cochrane review. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 34: 509–518.
44. Fernández J., Tandon P., Mensa J., Garcia-Tsao G. Antibiotic prophylaxis in cirrhosis: Good and bad. *Hepatology* 2016; 63: 2019–2031.
45. Hryniewicz W., Ozorowski T., Albrecht P. i wsp. Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu. Hryniewicz W., Ozorowski T. (red.). *Wyd. Narodowy Instytut Leków, Warszawa* 2011: 102–103.
46. Jiang Q., Jiang X.H., Zheng M.H., Jiang L.M., Chen Y.P., Wang L. Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 20: 1064–1070.
47. Fukui H., Saito H., Ueno Y. i wsp. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015. *J. Gastroenterol.* 2016; 51: 629–650.
48. Sharma P., Sharma B.C. Management of overt hepatic encephalopathy. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2015; 5 (supl. 1): S82–S87.