

«Λοιμώξεις σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς»

«Λοιμώξεις σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς»



Demographic and Clinical Information

Abstract

[illegible]

Abstract

Abstract

bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/201708.000000>; this version posted August 1, 2017. The copyright holder for this preprint (which was not certified by peer review) is the author/funder, who has granted bioRxiv a license to display the preprint in perpetuity. It is made available under aCC-BY-NC-ND 4.0 International license.

Ιδιαίτερα προφίλ ανοσοκατασταλμένων ασθενών

Συντονιστές: Μ Μαραγκός, Μ Παπαϊωάννου

- Ουδετεροπενικός ασθενής

Καβαθά Δημήτρα

- Ασθενής με HIV λοίμωξη
- Ασθενής με χρόνια λήψη κορτικοειδών/αναστολέων καλσινευρίνης
- Ασθενής με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή υπογαμμασφαιριναιμία
- Ασθενής σε θεραπεία με νεότερα φάρμακα μοριακής στόχευσης

- Ασθενής με χρόνια λήψη κορτικοειδών/αναστολέων καλσινευρίνης

- Ασθενής με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή υπογαμμασφαιριναιμία

- Ασθενής σε θεραπεία με νεότερα φάρμακα μοριακής στόχευσης

Σχολιασμός

Α. Γκίκας, Ε. Χατζηχαρίση

Παράγοντες που προκαλούν ανοσοκαταστολή στον ουδετεροπενικό ασθενή

- ✓ Βάθος και διάρκεια ουδετεροπενίας
- ✓ Διαταραχή ακεραιότητας βλενοδερματικών φραγμών (βλενογονίτιδα, παρουσία ΚΦΓ)
- ✓ Είδος θεραπείας
- ✓ Μεταβολικές διαταραχές (ΣΔ, ουραιμία)
- ✓ Ανοσοτροποποιητικοί ιοί
- ✓ Αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GVHD)
- ✓ Διαταραχή μικροβιώματος



Κίνδυνος εμφάνισης ουδετεροπενικού εμπυρέτου σε σχέση με υποκείμενη κακοήθεια

Acute leukemia/MDS 85.0-95.0%

High-grade lymphoma 35.0-71.0

Soft tissue sarcoma 27.0

NHL/myeloma 26.0

Germ-cell carcinoma 23.0

Hodgkin lymphoma 15.0

Ovarian carcinoma 12.0

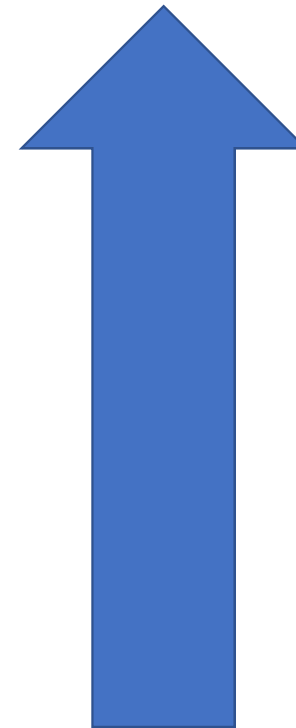
Lung cancers 10.0

Colorectal cancers 5.5

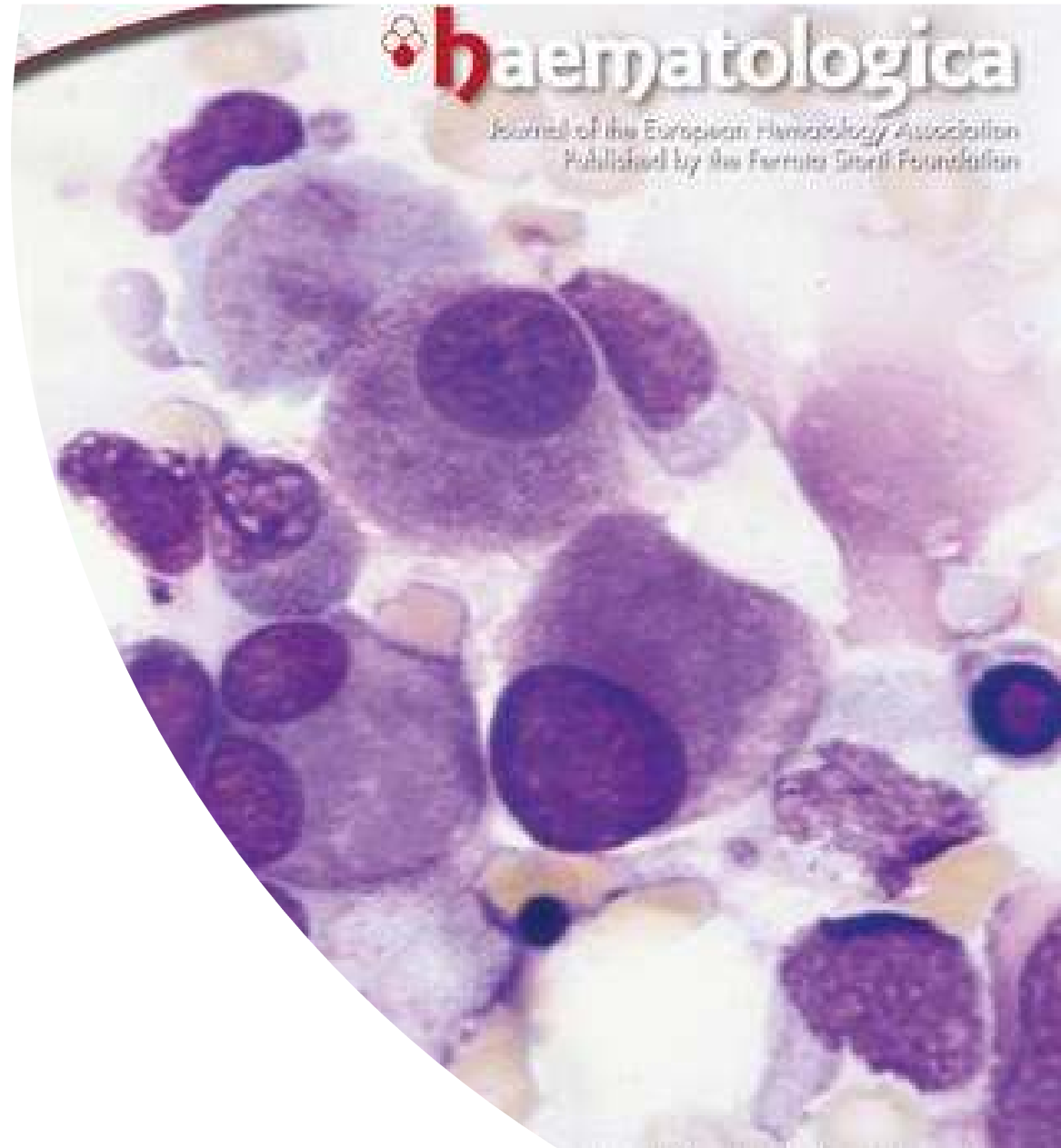
Head and neck carcinoma 4.6

Breast cancer 4.4

Prostate cancer 1.0



-
- Γεωργία , 43 ετών
 - Διάγνωση οξείας μυελογενούς λευχαιμίας
 - Εισαγωγή στο νοσοκομείο για να λάβει θεραπεία εφόδου (7+3)



**Clinical Practice Guideline for the Use of
Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients
with Cancer: 2010 Update by the Infectious
Diseases Society of America**

**Management of febrile neutropenia:
ESMO Clinical Practice Guidelines
Annals of Oncology 27 (Supplement 5):v111–v118,
2016**

**European guidelines for antifungal
management in leukemia and
hematopoietic stem cell transplant
recipients: summary of the ECIL 3—
2009 Update
Bone Marrow Transplantation (2011)**

**Practice Guidelines for the Diagnosis
and Management of Aspergillosis:
2016 Update by the Infectious
Diseases Society of America**

**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***

**European guidelines for
empirical antibacterial therapy of
febrile neutropenia in the era of
growing resistance: summary of
the 2011 4th European
Conference on Infections in
Leukemia
*Haematologica 2013***

8^η ημέρα μετά την ολοκλήρωση του σχήματος

- Εμπύρετο 38,5 C
- Αιμοδυναμικά σταθερή
- Φέρει ΚΦΚ, χωρίς σημεία φλεγμονής στο σημείο εισόδου
- Χωρίς ευρήματα από την κλινική εξέταση
- Rο θώρακος : φυσιολογική
- Πολυμορφοπύρηνα: 400/ml

Λευκοπενικός πυρετός

- Θερμοκρασία $\geq 38,3^{\circ} \text{C}$ ή 38°C για μία ώρα τουλάχιστον

Απύρετοι λευκοπενικοί ασθενείς με συμπτώματα ή σημεία λοίμωξης πρέπει να αντιμετωπίζονται ως εμπύρετοι

- Λευκοπενία : $< 1000 - 1500 / \text{ml}$
- Σοβαρή $< 500 /$ ή αναμενόμενη πτώση τα 2 επόμενα 24ωρα
- Βαθιά $< 100 / \text{ml}$
- Παρατεταμένη > 7 ημέρες

Clin Infect Dis. 2011;52(4)

Initial assessment and investigations

1 Note the presence of indwelling i.v. catheters

2 Symptoms or signs suggesting an infection focus:

Respiratory system

Gastrointestinal tract

Skin

Perineal region/genitourinary discharges

Oropharynx

Central nervous system

3 Knowledge of previous positive microbiology results by checking clinical records

4 Routine investigations:

Urgent blood testing to assess bone marrow, renal and liver function

Coagulation screen

C-reactive protein

Blood cultures (minimum of two sets) including cultures from indwelling i.v. catheter

Urinalysis and culture

Sputum microscopy and culture

Stool microscopy and culture

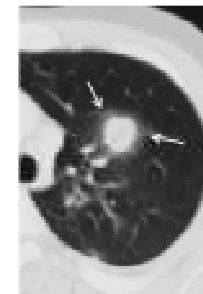
Skin lesion (aspirate/biopsy/swab)

Chest radiograph

5 Further investigations (profound/prolonger neutropenia/following allografts)

High-resolution chest CT (if pyrexial despite 72 h of appropriate antibiotics)

Bronchoalveolar lavage



Κατάταξη ασθενών αναλόγως κινδύνου για επιπλοκές

Κλινικά κριτήρια/ ασθενείς υψηλού κινδύνου (≥ 1 κριτήρια)

- Αναμενόμενη διάρκεια ουδετεροπενίας > 7 ημέρες ή βαθιά ουδετεροπενία
- Αιμοδυναμική αστάθεια
- Σοβαρή βλενογονίτιδα
- ΚΦΓ
- Πνευμονία
- Κοιλιακό άλγος/ νευρολογικές διαταραχές πρόσφατης έναρξης
- Ηπατική/ νεφρική διαταραχή

CID 2011

MASCC SCORE (ασθενείς υψηλού κινδύνου < 21)

Patient characteristics	Assigned weight
Burden of illness: No or mild symptoms	5
No hypotension	5
No chronic obstructive pulmonary disease	4
Solid tumor or no previous fungal infection	4
No dehydration	3
Burden of illness: Moderate symptoms	3
Outpatient status	3

Sensitivity 71-95%
Specificity 40-95%

Patient with neutropenic fever ($\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ and $\text{ANC} < 500/\mu\text{L}$)
Initial management

Risk assessment

Low risk
MASCC score ≥ 21
Solid tumor
Anticipated neutropenia < 7 days
No hemodynamic instability

Outpatient management
Blood cultures
Symptom-directed work-up
IV antibiotics (first dose)
Observe in clinic for ≥ 4 hours to ensure stability, oral intake prior to discharge
Follow-up within 24 hours in clinic

No

On fluoroquinolone prophylaxis

Yes

Oral antibiotic options
Ciprofloxacin plus amoxicillin-clavulanate
Levaquin
Moxifloxacin

Outpatient IV antibiotic
Cefepime

High risk
MASCC score < 21
Hematologic malignancy or HCT
Anticipated neutropenia ≥ 7 days

Inpatient management
Blood cultures
Symptom-directed work-up
Daily clinical and laboratory assessment

Empiric IV antibiotic options*†
Cefepime
Piperacillin+tazobactam (if anaerobic coverage needed)
Meropenem (if history of ESBL)

J Oncol Pract 2019;15 (1)

Αγωγή την οποία λαμβάνει κατά την εμφάνιση του εμπυρέτου

Ποσακοναζόλη σιρόπι 200 mg x3 (AI)

Οι αζόλες δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται εμπειρικά σε προηγούμενη χρήση για προφύλαξη.

Ανάγκη ελέγχου επιπέδων

- Ακυκλοβίρη 800 mg x 2

- Ένδειξη πρωτογενούς προφύλαξης έναντι υφομυκήτων για ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία εφόδου για ΟΜΛ / MDS και αλλογενή μεταμόσχευση

- Ένδειξη πρωτογενούς προφύλαξης έναντι HSV/ VZV για οροθετικούς ασθενείς για ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία εφόδου για ΟΜΛ / MDS και αλλογενή μεταμόσχευση

- Δεν λαμβάνει αντιμικροβιακή χημειοπροφύλαξη με φθοριοκινολόνες
- Αντικρουόμενες συστάσεις για ασθενείς υψηλού κινδύνου (λευκοπενία > 7 ημέρες }

- Δεν λαμβάνει αυξητικό παράγοντα

- *Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol 2018; 36: 3043*
- *European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients J Antimicrob Chemother 2018; 73 (12)*
- *ESMO guidelines Annals Oncology 2016; 27 Suppl*

Καλλιέργειες ορθικής φορείας

- Αρνητική για πολυανθεκτικό παθογόνο



Προφυλακτική χρήση αυξητικού παράγοντα για αποφυγή εμπύρετης ουδετεροπενίας

Πρωτογενής προφύλαξη

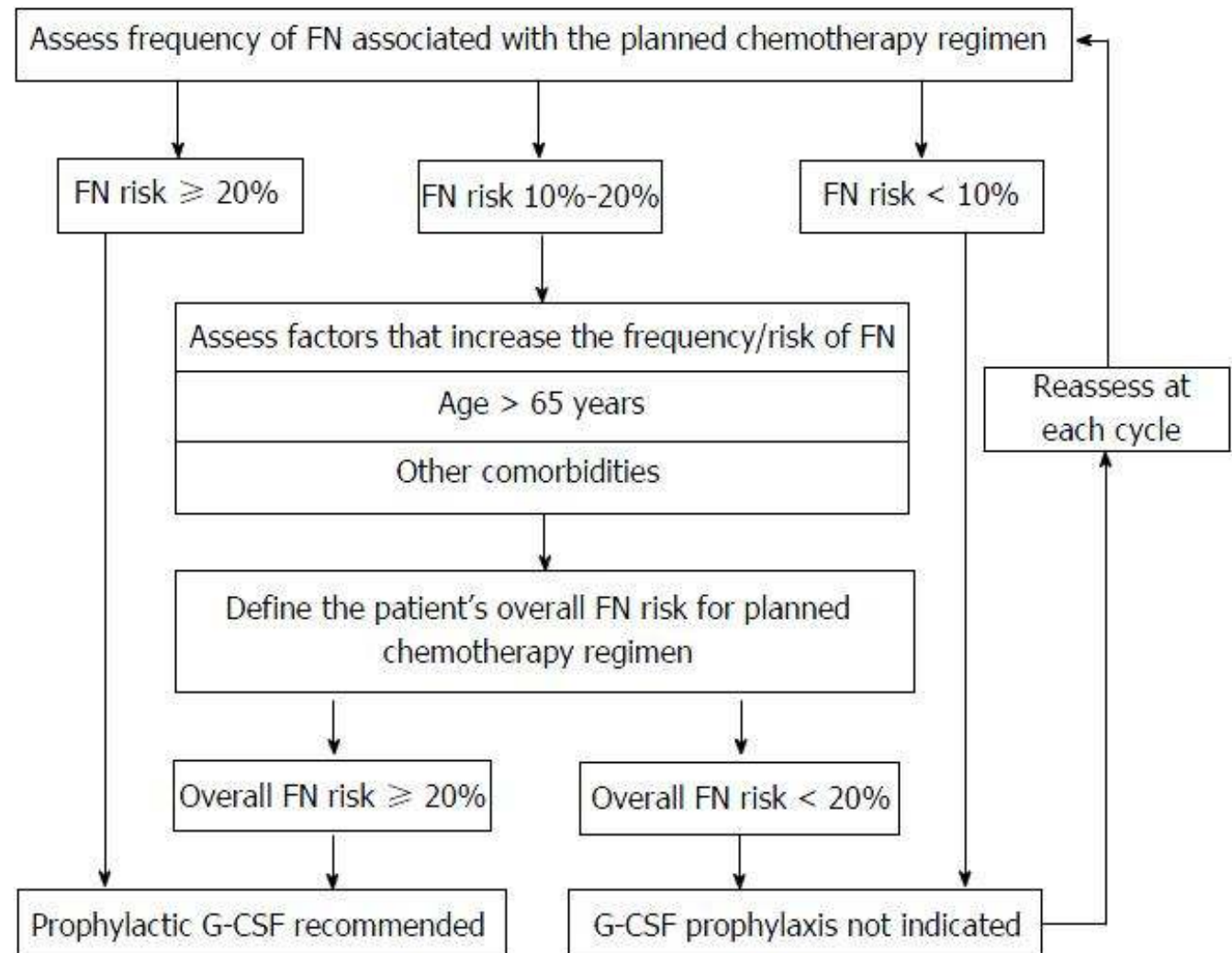
Συνεκτίμηση ηλικίας,
συννοσηροτήτων,
επάρκειας μυελού
(ακτινοθεραπεία, HIV+)

Δευτερογενής προφύλαξη

Σε ανάγκη μείωση δόσης
ΧΜΘ κάτω από επιθυμητό
όριο ή καθυστέρησης
χορήγησης ΧΜΘ

ESMO Guidelines

Annals of Oncology 2016; 27 (Suppl 5)



Έναρξη εμπειρικής αντιμικροβιακής χημειοθεραπείας

- Θνητότητα εμπύρετης ουδετεροπενίας:
 - 70% για ασθενείς με Gram-βακτηραιμία που δεν λαμβάνουν εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία έναντι 4-20% για ασθενείς που
- Μεγαλύτερη θνητότητα :
Ασθενείς με συννοσηρότητες, Gram- βακτηραιμία, διηθητικές λοιμώξεις (πχ πνευμονία)

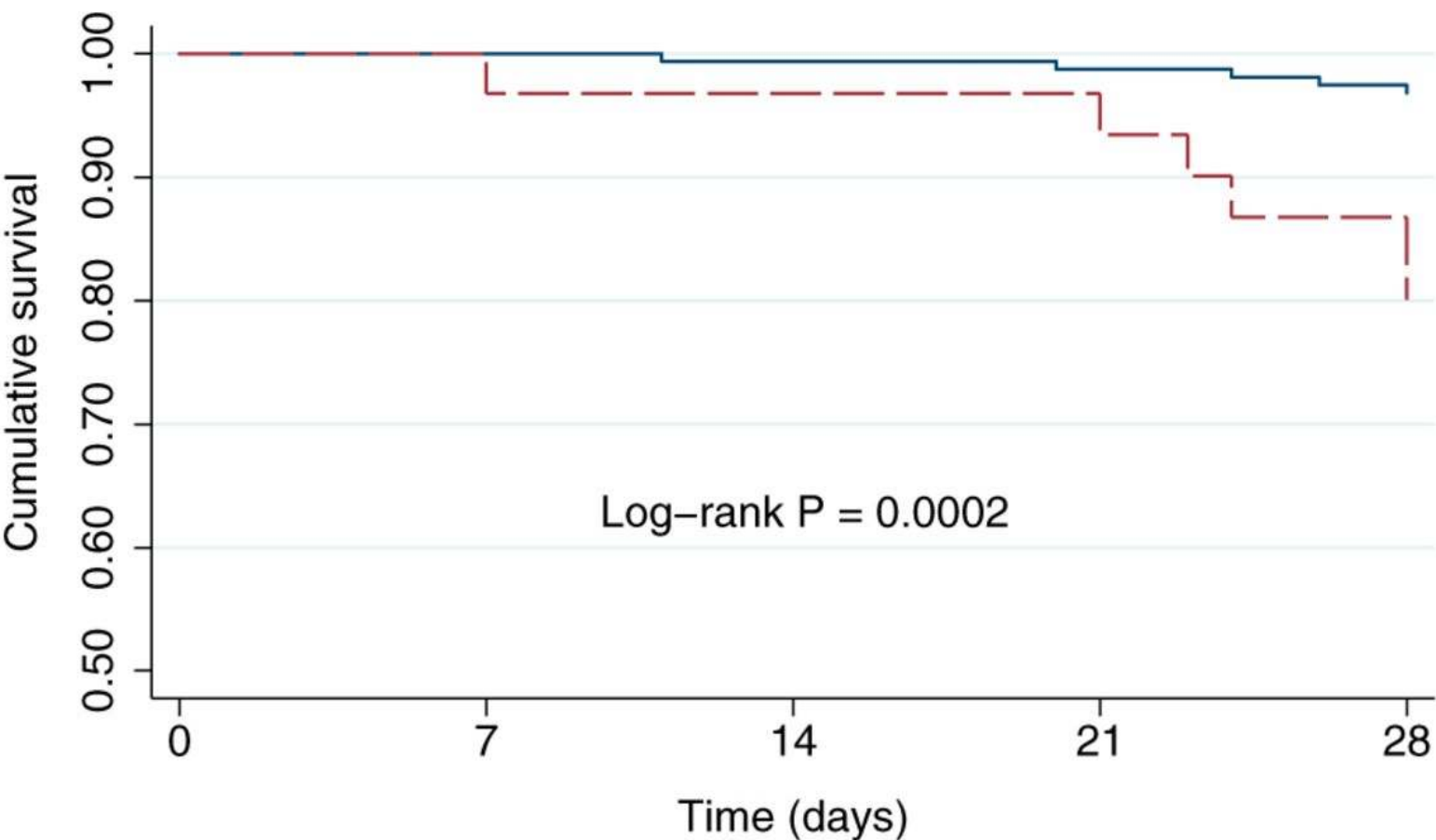
- Λοιμώδης αιτιολογία: 40-50%
- Βακτηραιμία: 10-30%
- Δεν υπάρχουν αξιόπιστοι διαγνωστικοί αλγόριθμοι για διαφοροδιάγνωση εμπυρέτου λοιμώδους ή μη αιτιολογίας

J Oncol Pract 2019

Cohort Study of the Impact of Time to Antibiotic Administration on Mortality in Patients with Febrile Neutropenia

- The time to antibiotic administration (TTA) was independently associated with mortality within 28 days (hazard ratio [HR], 1.18; 95% confidence interval [CI], 1.10 to 1.26)
- Each increase of 1 h in the TTA raised the risk of mortality within 28 days by 18%.
- Patients with FN episodes with a TTA of ≤ 30 min had lower 28-day mortality rates than those with a TTA of between 31 min and 60 min (3.0% versus 18.1%; log-rank $P = 0.0002$)
 - *Antimicrob Agent Chemother* 2014; 58 (7)

2 Comparison of survival curves of FN cases (all episodes of FN) with a time to antibiotic administration (TTA) of between 31 min and 60 min versus those with a TTA of 30 min. The Bonferroni-corrected level is 0.025.



*Antimicrob
Agent
Chemother
2014; 58 (7)*

Number at risk

TTA 30 min or less	165	164	158	155	153
TTA 31 to 60 min	33	31	29	29	26



Επιλογή αντιμικροβιακής θεραπείας

Κεφεπίμη,
πιπερακιλλίνη –
ταζομπακτάμη
Καρβαπενέμες
(ιμιπενέμη,
μεροπενέμη)

- Ευρεία εμπειρική κάλυψη Gram- (πιο λοιμογόνα, πιο συχνά σε τοπικές λοιμώξεις) και Gram + (πιο συχνά σε καλλιέργειες αίματος) παθογόνων
- Ενδοφλέβια χορήγηση, βακτηριοκτόνα αντιβιοτικά με αντιψευδομοναδική δράση
- Αρχική επιλογή βάσει πιθανής εστίας, ιστορικού αλλεργιών, πρόσφατης λήψης αντιβιοτικών, γνώσης της χλωρίδας του νοσοκομείου

Μονοθεραπεία ή συνδυασμός β λακτάμης με αμινογλυκοσίδη;

- Μονοθεραπεία με μία αντιψευδομοναδική πενικιλίνη (δεν προτιμάται η κεφταζιντίμη)
 - *IDSA guidelines 2011*
- Στην υποομάδα των ασθενών με παρατεταμένη λευκοπενία και βακτηριαιμία ο συνδυασμός μπορεί να είναι προτιμότερος, κυρίως σε λοιμώξεις από *P. aeruginosa* και σε κέντρα με ενδιάμεση αντοχή στις β- λακτάμες
- Η τοπική βακτηριακή αντοχή είναι ιδιαίτερος σημαντική για τον καθορισμό του εμπειρικού σχήματος
 - *ESMO guidelines 2016*

Πότε είναι απαραίτητος ο συνδυασμός με β-λακτάμη;

Συνδυασμός με Αμινογλυκοσίδη /φλουοροκινολόνη

- Αιμοδυναμική αστάθεια, διαταραχή επιπέδου συνείδησης
- Τοπικά σημεία (πνευμονία, κυτταρίτιδα)
- Υποψία μικροβιακής αντοχής

IDSA guidelines 2011

Συνδυασμός με βανκομυκίνη/ κάλυψη έναντι Gram +

- Αιμοδυναμική αστάθεια/σοβαρή σήψη
- Ακτινολογικά επιβεβαιωμένη πνευμονία
- Κλινικά σημεία λοίμωξης ΚΦΚ
- Λοίμωξη μαλακών μορίων
- Κ/α αίματος θετική για Gram+ πριν το αποτέλεσμα του αντιβιογράμματος
- Σοβαρή βλενογονίτιδα αν έχει χρησιμοποιηθεί χημειοπροφύλαξη με κινολόνη ή χορηγείται κεφταζιντίμη

European Guidelines For Empirical Antibacterial Therapy For Febrile Neutropenic Patients In The Era Of Growing Resistance: Summary Of The 2011 4th European Conference On Infections In Leukemia

Escalation strategy

- Μονοθεραπεία έναντι εντεροβακτηριακών και *P. aeruginosa* χωρίς κάλυψη παθογόνων που παράγουν καρβαπενεμάσες ή ESBL

Haematologica 2013; 98 (12)

De- escalation strategy

- Αρχική ευρεία κάλυψη έναντι παθογόνων που παράγουν ESBL, MDR *P. aeruginosa* τυπικά σε ασθενείς με σοβαρή σήψη ή παράγοντες κινδύνου για ανθεκτικά παθογόνα
- Παραδείγματα:
- Καρβαπενέμες, συνδυασμός κολιστίνης με β- λακτάμη ή αμινογλυκοσίδη

Major factors to consider when choosing empirical therapy for febrile neutropenic patients, based on the literature review (6, 8, 9, 18–24, 26, 31, 35–43, 51, 53, 54).

Risk factors for infection with resistant bacteria	Risk factors for a complicated clinical course
1. Patient's prior colonization or infection by resistant pathogens, particularly: - ESBL or carbapenemase- producing Enterobacteriaceae - Resistant non-fermenters: <i>Acinetobacter baumannii</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> - MRSA, especially with vancomycin MICs ≥ 2 mg/L - Vancomycin-resistant enterococci 2. Previous exposure to broad-spectrum antibiotics, especially but not limited to 3rd generation cephalosporins* 3. Serious illness (e.g. end-stage disease, sepsis, pneumonia) 4. Nosocomial infection 5. Prolonged hospital stay and/or repeated hospitalizations 6. Urinary catheters 7. Older age 8. Intensive care unit stay	1. Shock, hemodynamic instability, hypotension, sensory loss 2. Localized infection (e.g. pneumonia, enteritis, central venous catheter infection) 3. Inpatient status 4. Prolonged and severe aplasia 5. Co-morbidities (bleeding, dehydration, organ failure, chronic illness) 6. Advanced age (over 60 years)

Χρήση
χημειοπροφύλαξης
με κινολόνες

*ESBL: extended-spectrum β -lactamase; MRSA: methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Administration of broad-spectrum antibiotics for prophylaxis and management of fever and neutropenia within months, especially within the last month, before current infectious episode, may be associated with subsequent infection with resistant bacteria (18-21, 43-46). Especially important in this context is the potential role of fluoroquinolone prophylaxis in selecting for e.g. MRSA, Clostridium difficile, ESBL-producing and fluoroquinolone-resistant Enterobacteriaceae.^{6,21,48-52}*

Συστηματικές καλλιέργειες ορθικής φορείας

Κ/ες ορθικής φορείας 2 φορές / εβδομάδα:
Λοιμώξεις από ανθεκτικά παθογόνα πιο συχνές σε
ασθενείς αποικισμένους από ανθεκτικά παθογόνα $P=0,006$

Antimicrob Agent Chemother 1986; 30 (3)

Μπορεί να προβλέψουν το παθογόνο στην καλλιέργεια
αίματος στο 50% των περιπτώσεων

Bone Marrow Transplant 2004; 33 : 745

Σημαντικά ταχύτερη απυρεξία, σημαντικά λιγότερες
αλλαγές σε προωθημένα αντιβιοτικά σε ασθενείς που
έλαβαν σχήμα με βάση την ορθική φορεία τους σε σχέση
με ασθενείς που έλαβαν σχήμα βάσει πρωτοκόλλου

Blood 2016; 128:3389

- Μετά ενδεδειγμένη κλινική εξέταση και λήψη καλλιεργειών
- Έναρξη συνδυασμού πιπερακιλλίνης – ταζομπακτάμης και αμινογλυκοσίδης εντός μιας ώρας από την έναρξη του εμπυρέτου



Το 3^ο 24ωρο

- Εμπύρετο έως 38.3^ο C δύο φορές την ημέρα
- Αιμοδυναμικά σταθερή
- Βλενογονίτιδα στο στόμα χωρίς έλκη, δέρμα περίνεο κφ
- 1- 2 διαρροϊκές κενώσεις την ημέρα χωρίς πόνο, πρόσμιξη αίματος
- Χωρίς σημεία φλεγμονής από τον ΚΦΚ
- Πνεύμονας, κοιλιά κφ
- Λευκά 100/ml
- κ/ες αίματος κεντρικά και περιφερικά : χωρίς ανάπτυξη παθογόνου
- Αντιγόνο, τοξίνη C. difficile: αρνητικά

Επόμενοι χειρισμοί

- Διακοπή αμινογλυκοσίδης
- Συνέχιση πιπερακιλίνης – ταζομπακτάμης
 - *Cancer Treat Rev* 2004; 30:119–26.
 - *Open Forum Infect Dis* 2014; 1(1)
 - *JAMA Intern Med.* 2013 Apr 8; 173(7)
 - *Haematologica* December 2013; 98: 1826
 - *IDSA guidelines* 2011
- Αποκλιμάκωση σε σταθερό εξ αρχής ασθενή χωρίς απόδειξη παθογόνου μετά 72- 96 ώρες
- Εάν στο αρχικό σχήμα είχε προστεθεί βανκομυκίνη, διακοπή μετά 2 24ώρα σε σταθερό ασθενή χωρίς ένδειξη λοίμωξης από Gram+
- Εμμένον εμπύρετο σε λευκοπενικό αιμοδυναμικά σταθερό ασθενή χωρίς σημεία λοίμωξης δεν δικαιολογεί την αλλαγή /προσθήκη αντιβιοτικών

Διάγνωση και θεραπεία λοίμωξης ΚΦΓ σε ουδετεροπενικό ασθενή

Διάγνωση

- Θετικοποίηση καλλιέργειας από ΚΦΓ 2 ώρες νωρίτερα από καλλιέργεια από περιφερική λήψη

CID 2011

CID 2016;62(4)

Αντιμετώπιση

- Αφαίρεση ΚΦΓ
 - Λοίμωξη από *S. aureus* *P. aeruginosa*, μύκητες, μυκοβακτηρίδια.
 - Εξατομίκευση διότι πηγή μπορεί να είναι το γαστρεντερικό
 - Σηπτική θρομβοφλεβίτιδα, λοίμωξη θήκης ΚΦΓ, αιμοδυναμική αστάθεια, εμμένουσα βακτηριαιμία, ενδοκαρδίτιδα
- Παραμονή ΚΦΓ
 - Λοιμώξεις από CNS
- Χρόνος θεραπείας
 - Τουλάχιστον 14 ημέρες μετά την αφαίρεση ΚΦΓ, 4-6 εβδομάδες σε επιπλοκές

Το 6^ο 24ωρο

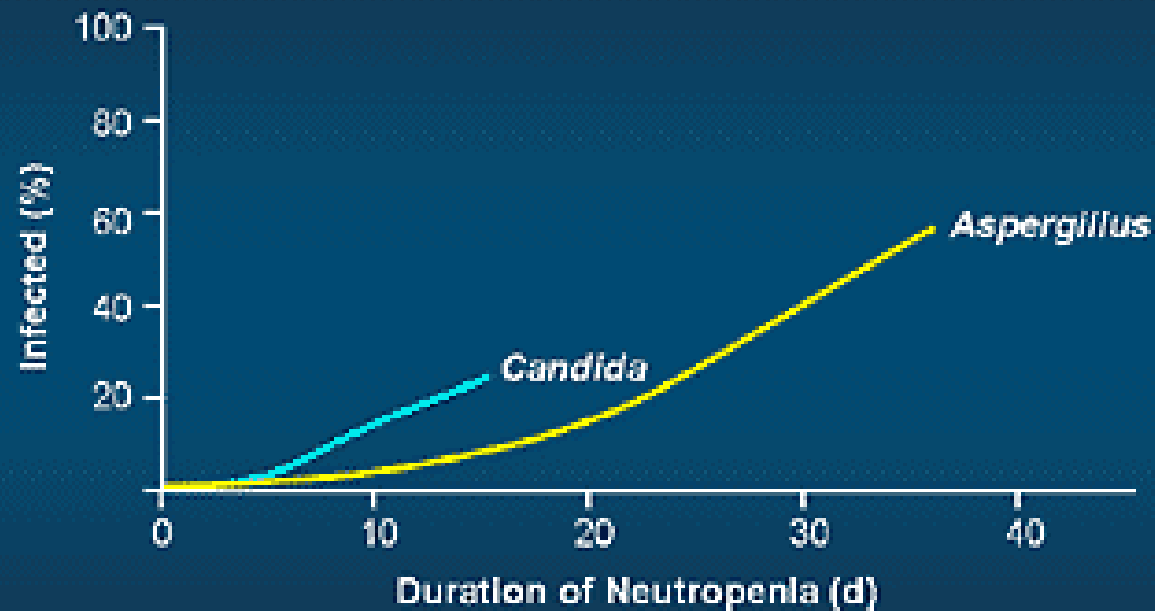
- Σταθερό εμπύρετο χωρίς αλλαγή κλινικής εικόνας
- CT θώρακος – παραρρινίων : χωρίς παθολογικά ευρήματα
- Καλλιέργεια ορθικής φορείας για ανθεκτικά παθογόνα : αρνητική
- Καλλιέργειες αίματος από ΚΦΓ και περιφέρεια : στείρες



Το 7^ο 24ωρο

- Διακοπή ποσακοναζόλης,
- Έναρξη λιποσωμικής αμφοτερικίνης
- Εμπειρική αντιμυκητιασική αγωγή και διερεύνηση για διηθητική μυκητιασική λοίμωξη σε ασθενείς με εμμένον ή υποτροπιάζον εμπύρετο μετά από 4- 7 ημέρες αντιμικροβιακής θεραπείας όταν η διάρκεια της λευκοπενίας αναμένεται > 7 ημέρες

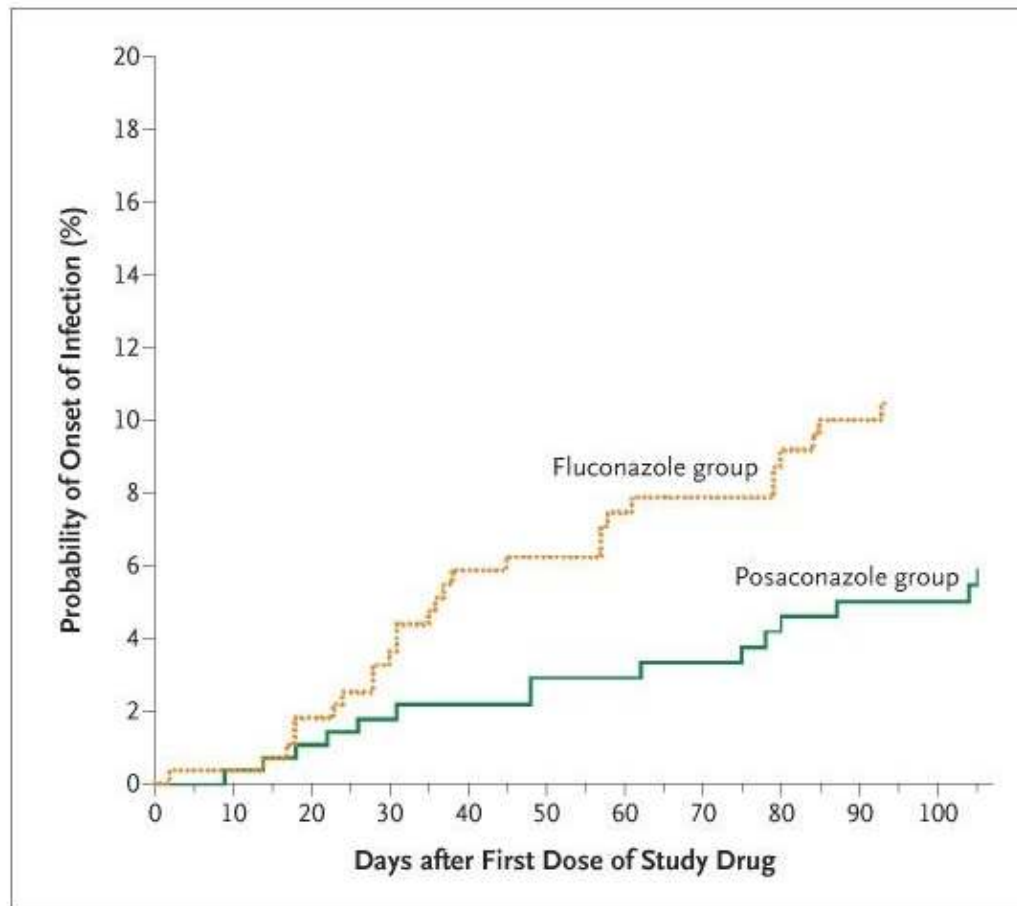
Incidence of Invasive Fungal Infection During Neutropenia



Before fluconazole prophylaxis

Oncology
2001;15 (3).
351-363

John R. Wingard, MD. With permission.



Posaconazole or Fluconazole for Prophylaxis in Severe Graft-versus-Host Disease

N Engl J Med 2007; 356:335-347

Επιλογή εμπειρικής αντιμυκητιασικής αγωγής σε ασθενή με αναμενόμενη ουδετεροπενία > 7 ημέρες

Ασθενείς που δεν έχουν λάβει προφύλαξη έναντι μυκήτων

- Κασποφουγκίνη
 - Χωρίς ένδειξη διηθητικής νόσου από υφομύκητες πχ πνευμονικοί όζοι
- Βορικοναζόλη , Λιποσωμική AMB
 - Με ένδειξη διηθητικής νόσου από υφομύκητες .
 - Η Ποσακοναζόλη και Ισαβουκοναζόλη έχουν δράση έναντι υφομυκήτων αλλά δεν έχουν μελετηθεί ως εμπειρική θεραπεία

Clin Infect Dis 2011

Clin Infect Dis. 2016;63(4)

Ασθενείς που έχουν λάβει προφύλαξη έναντι υφομυκήτων

- Επιλογή διαφορετικής κατηγορίας αντιμυκητιασικού φαρμάκου με δράση έναντι υφομυκήτων

Προληπτική αντιμυκητιασική θεραπεία (pre-emptive treatment)

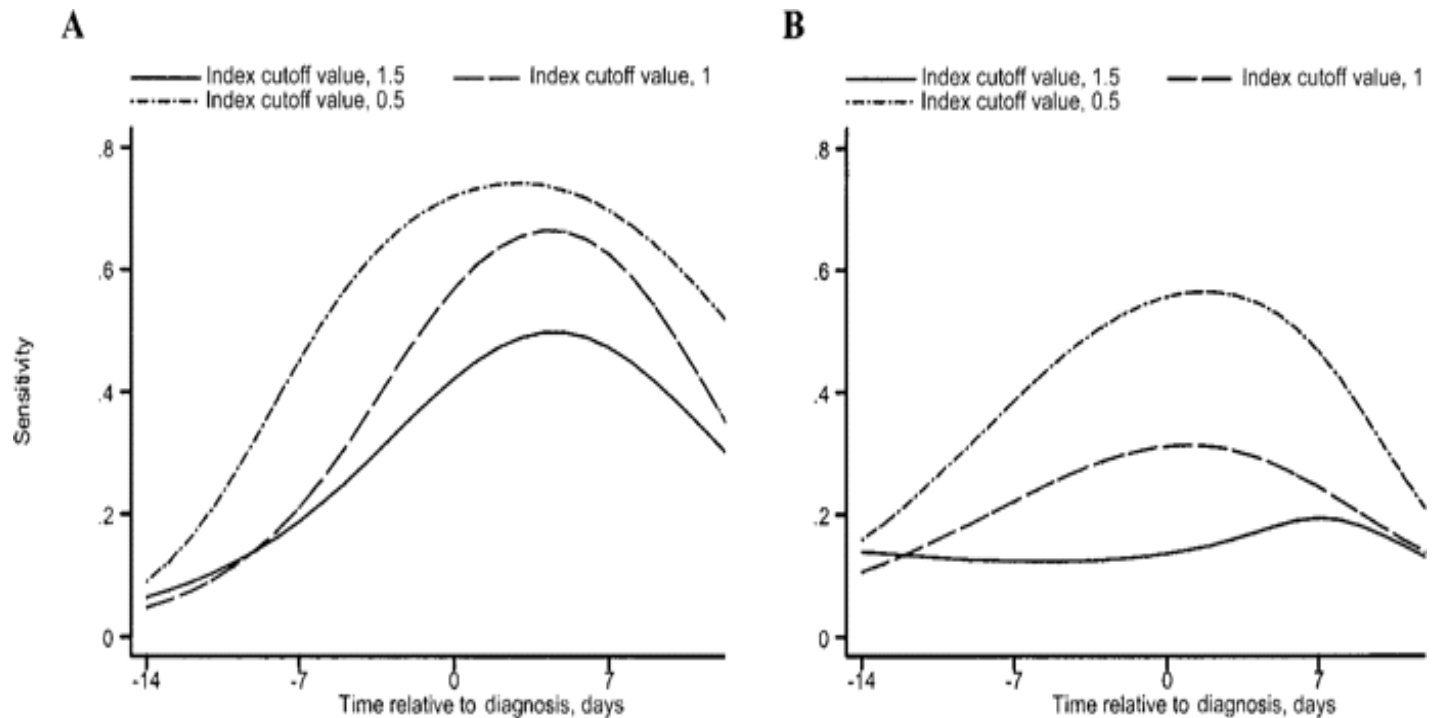
- 40-50% των ουδετεροπενικών ασθενών που δεν ανταποκρίνονται στην εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία θα λάβουν εμπειρική αντιμυκητιασική θεραπεία
- Η επίπτωση των μυκητιασικών λοιμώξεων είναι 10-15%
- Προληπτική αντιμυκητιασική θεραπεία : συνδυασμός κλινικών, απεικονιστικών κριτηρίων και βιολογικών δεικτών (galactomannan, b-d glucan,) για την επιλογή ασθενών που έχουν ανάγκη αντιμυκητιασικής θεραπείας
- Διαφορετικά κριτήρια επιλογής ασθενών μεταξύ των μελετών
- Δεν μπορεί να γίνει προς το παρόν σύσταση χρήσης αλγορίθμου για προληπτική αγωγή

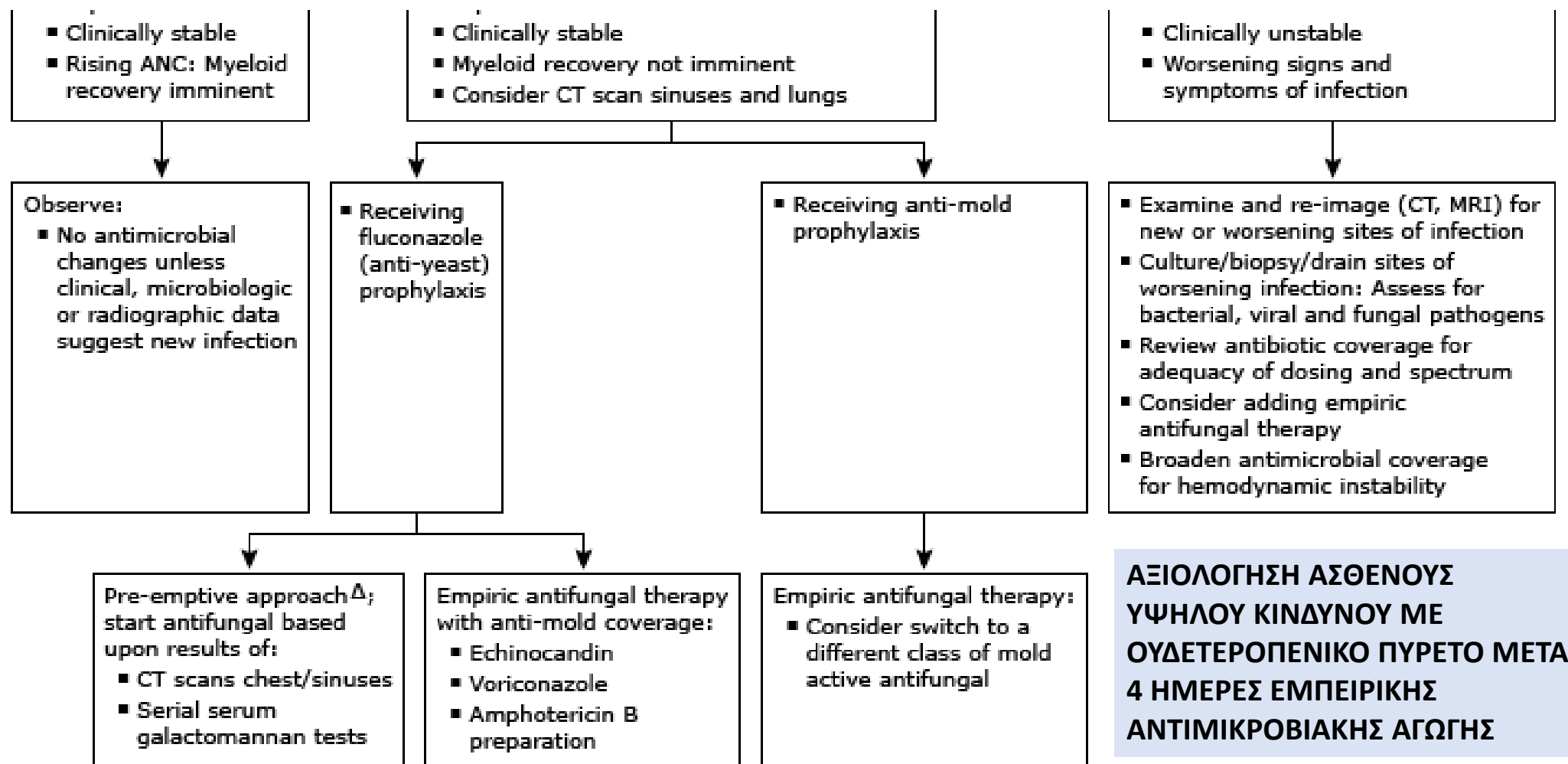
Bone Marrow Transplantation (2011) 46, 709–718

CID 2011:52

Figure 1 Sensitivity of the galactomannan EIA, plotted as a function of time relative to diagnosis, using multiple ...

**Antifungal
Therapy
Decreases
Sensitivity of the
Aspergillus
Galactomannan
Enzyme
Immunoassay**





ANC: absolute neutrophil count; CT: computed tomography; MRI: magnetic resonance imaging.

* We consider patients to be high-risk if they have either of the following characteristics: neutropenia (ANC <500 cells/microL following cytotoxic chemotherapy) anticipated to last >7 days OR significant comorbid conditions. It should be noted that in the Infectious Diseases Society of America guidelines, an ANC ≤100 cells/microL is used as the cutoff for

ECIL 3 guidelines on empirical antifungal treatment in neutropenic patients with persistent or relapsing fever

<i>Antifungal agent</i>	<i>Daily dose</i>	<i>Level of recommendation</i>	<i>CDC grading</i>	
			<i>Level of evidence for</i>	
			<i>Efficacy</i>	<i>Safety</i>
Liposomal amphotericin B	3 mg/kg	A ^a	I	I
Caspofungin	50 mg	A ^{a,b}	I	I
ABCD	4 mg/kg	B ^c	I	I
ABLC	5 mg/kg	B ^c	I	I
Itraconazole	200 mg i.v.	B ^{b,e}	I	I
Voriconazole	2 × 3 mg/kg i.v.	B ^{b,d,e}	I	I
<i>Micafungin</i>	<i>100 mg</i>	<i>B</i>	<i>II</i>	<i>II</i>
Amphotericin B deoxycholate	0.5–1 mg/kg	B ^c /D ^f	I	I
Fluconazole	400 mg i.v.	C ^{b,e,g}	I	I

Bone Marrow Transplant 2011; 46: 709–718.

Την επόμενη εβδομάδα

- Σταθερή κλινική κατάσταση
- Εμμένον εμπύρετο έως 38,2 C μία έως δύο φορές την ημέρα
- Βαθιά δετεροπενία
- Νέος απεικονιστικός έλεγχος την 15^η ημέρα : χωρίς παθολογικά ευρήματα
- Καλλιέργειες αίματος από περιφέρεια και ΚΦΓ : στείρες



Το 18^ο 24ωρο

- Πρώτη μέρα απυρεξίας
- Κλινικά σταθερή
- Σταθερά 1- 2 μαλακές κενώσεις το 24ωρο χωρίς βλέννα ή αίμα
- Καλλιέργειες αίματος από ΚΦΓ και περιφέρεια στείρες
- Η ασθενής είναι βαθιά ουδετεροπενική

Διάρκεια αντιμικροβιακής θεραπείας

- Αν διαγνωσθεί λοιμώδες αίτιο
 - Τουλάχιστον το καθορισμένο διάστημα για την συγκεκριμένη λοίμωξη
- Χωρίς διάγνωση λοιμώδους αιτίου διακοπή
 - 2 ημέρες απυρεξίας
 - Αύξηση λευκών ≥ 500 /ml με τάση ανόδου
CID 2011:52
- Διακοπή αντιμικροβιακών σε απύρετο για 48 ώρες τουλάχιστον αιμοδυναμικά σταθερό ασθενή χωρίς σημεία λοίμωξης ανεξαρτήτως αριθμού λευκών ή χρόνου αναμενόμενης λευκοπενίας BII
- Ο ασθενής πρέπει να παραμένει νοσηλευόμενος υπό κλινική παρακολούθηση τουλάχιστον για 48-72 ώρες. Σε υποτροπή του εμπυρέτου ταχεία επανέναρξη αντιβιοτικών και επανεκτίμηση
- Μετά τη διακοπή των αντιβιοτικών επανέναρξη αντιμικροβιακής χημειοπροφύλαξης επί ουδετροπενίας C III
 - *Hematologica 2013; 98 (12)*

Την 23^η ημέρα

- Σταθερή άνοδος πολυμορφοπυρήνων
- Την 25^η ημέρα διακοπή αντιμικροβιακών και αντιμυκητιασικών φαρμάκων μετά άνοδο των πολυμορφοπυρήνων σε 500/ ml
- Ορθική φορεία: αποικισμός με *Klebsiella KPC*