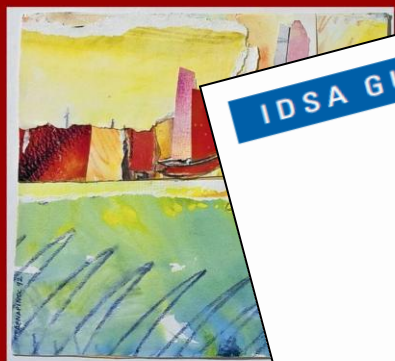


# Αντιμετώπιση λοιμώξεων σε ουδετεροπενικούς ασθενείς

*Αναστασία Αντωνιάδου*

Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων  
(ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.)  
Επιστημονική Επιτροπή Νοσοκομειακών Λοιμώξεων

Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη  
Διάγνωση και την Εμπειρική  
Θεραπεία των Λοιμώξεων



ΑΘΗΝΑ 2007

IDSA GUIDELINES

2011

IDSA GUIDELINES

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

Alison G. Freifeld,<sup>1</sup> Eric J. Bow,<sup>9</sup> Kent A. Sepkowitz,<sup>2</sup> Michael J. Boeckh,<sup>4</sup> James I. Ito,<sup>5</sup> Craig A. Mullen,<sup>3</sup> Issam I. Raad,<sup>5</sup>  
Kenneth V. Rolston,<sup>5</sup> Jo-Anne H. Young,<sup>7</sup> and John R. Wingard<sup>8</sup>



UNIVERSITY OF MICHIGAN  
DEPARTMENT OF NEUTROPENIC FEVER IN  
ONCOLOGY PATIENTS  
Edmonton, Alberta T5J 3H1

obial  
Cancer

clinical recommendations

Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv166-iv169, 2009  
doi:10.1093/annonc/mdp163

**Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical  
Recommendations**

F. Marti Marti<sup>1</sup>, M. H. Cullen<sup>1</sup> & F. Roila<sup>2</sup>  
On behalf of the ESMO Guidelines Working Group\*

2009

**GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF FEBRILE NEUTROPENIA IN  
ONCOLOGY PATIENTS**

Diagnosis and antimicrobial therapy of lung  
febrile neutropenic patients: Guidelines of the infectious  
diseases working party of the German Society of Haematology  
and Oncology ☆

Version	• 5.0
Date ratified	• December 2009
Review date	• November 2011
Ratified by	• Nottingham Antibiotic Guidelines Committee

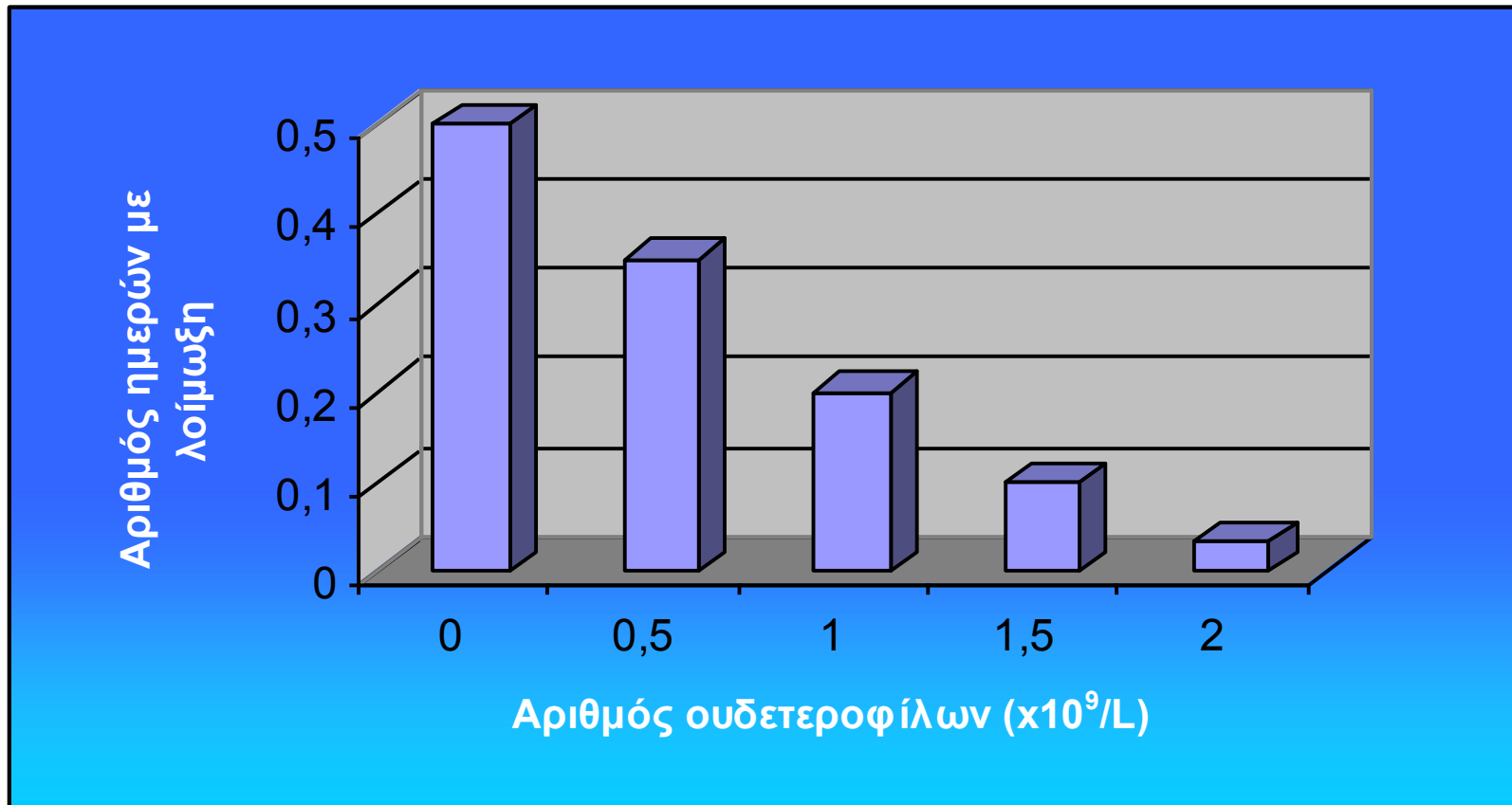
# Q1

Τί εννοούμε με τον όρο «ουδετεροπενικός ασθενής»;

1. Τον ασθενή με αριθμό λευκών  $<500/\text{mm}^3$
2. Τον ασθενή με απόλυτο αριθμό ουδετεροφίλων  $< 500/\text{mm}^3$
3. Τον ασθενή με απόλυτο αριθμό λειτουργικών ουδετεροφίλων  $<500/\text{mm}^3$
4. όλα τα ανωτέρω
5. Κανένα από τα ανωτέρω

# Εμπύρετη ουδετεροπενία : Γιατί ουδετερόφιλα <math><500/\text{mm}^3</math> στον ορισμό;

Πρώτοι οι Bodey et al (1969) παρατήρησαν ότι ο κίνδυνος λοιμώξεων άρχιζε αυξανόμενος όταν τα πολυμορφοπύρρηνα μειώνονταν <math><1000/\text{mm}^3</math> και ήταν μέγιστος σε επίπεδα <math><100/\text{mm}^3</math>



## Q2

### Ο ουδετεροπενικός ασθενής :

1. Δεν μπορεί να εμφανίσει πυρετική αντίδραση
2. Δεν μπορεί να εμφανίσει κλινικά σημεία λοίμωξης
3. Δεν μπορεί να έχει πυώδες έκκριμα
4. Εμφανίζει συχνότερα υφομυκητιώσεις
5. Όλα τα ανωτέρω
6. Όλα εκτός του 1.

# Εισαγωγή

- 10-50% των ασθενών με συμπαγείς όγκους και χημειοθεραπεία, και >80% των ασθενών με αιματολογικά νοσήματα και χημειοθεραπεία θα αναπτύξουν εμπύρετο σε έδαφος ουδετεροπενίας
- Το σύνδρομο πυρετού και ουδετεροπενίας σε ασθενείς με αιματολογικά νοσήματα ή συμπαγείς όγκους είναι το κυριώτερο αίτιο νοσηρότητας, θνητότητας και νοσηλείας στο νοσοκομείο.

**vigilance**

**immediate**

Άνδρας ηλικίας 50 ετών εισάγεται στο Νοσ/μείο με αδυναμία, καταβολή, πετέχειες και πανκυτταροπενία [Hct=22%, WBC=1200 (pmn=400), PLT=30,000].

Στο ιστορικό του αναφέρει ήπιο Σακχ.Διαβήτη τύπου II για τον οποίο υποβάλλεται σε διαιτητική αγωγή.

Μετά από ολιγοήμερη νοσηλεία τίθεται η διάγνωση της ΟΜΛ και αποφασίζεται άμεση χορήγηση χημειοθεραπείας με χρήση μεταξύ άλλων και υψηλής δόσης AraCytin.

Τοποθετείται ΚΦΚ τύπου Hickman για τη χορήγηση της ΧΜΘ.

Λαμβάνεται φορεία για *S.aureus* που είναι αρνητική, για VRE (Vancomycin Resistant Enterococci) και για παθογόνα που παράγουν καρβαπενεμάσες που είναι επίσης αρνητική

Την 3η ημέρα μετά το πέρας της ΧΜΘ ο ασθενής εμφανίζει πυρετικό κύμα 38.3 °C (θερμοκρασία μετώπου), χωρίς εμφανή εστία λοίμωξης.



**Q3**

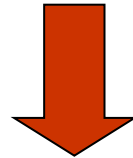
**Ο ασθενής εμφανίζει το σύνδρομο της εμπύρετης ουδετεροπενίας;**

**1. ΝΑΙ**

**2. ΟΧΙ**

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία

Τί ορίζουμε ως **ουδετεροπενία;**



πολυμορφοπύρηννα  $< 500/\text{mm}^3$  ή  $< 1000/\text{mm}^3$   
με προοπτική μείωσης σε  $< 500$  τις επόμενες  
48 ώρες

Στις νέες οδηγίες εισάγεται και ο όρος της «λειτουργικής ουδετεροπενίας» για τους ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες και ποιοτικές διαταραχές των ουδετεροφίλων, χωρίς μείωση του αριθμού  $< 500$ .

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία

Τί ορίζουμε ως **πυρετό;**



1 πυρετικό κύμα  $\geq 38.3^{\circ} \text{C}$

ή

πυρετικό κύμα  $\geq 38^{\circ} \text{C}$  που παρατείνεται για  $\geq 1$  ώρα

Θερμομέτρηση : από το στόμα

Απυρεξία = θερμοκρασία  $< 38^{\circ} \text{C}$

## Q4

**Η εμπύρετη ουδετεροπενία είναι ιατρικώς  
επείγουσα κατάσταση;**

1. Πάντα
2. Ποτέ
3. Ναι αν ο ασθενής έχει αιμοδυναμική αστάθεια
4. Ναι αν ο ασθενής έχει  $<100$  πολυμορφοπύρηνα
5. Ναι αν ο ασθενής έχει βαριά βλεννογονίτιδα

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία : γιατί αντιμετωπίζεται σαν σύνδρομο;

**Στον ουδετεροπενικό ασθενή η ικανότητα φλεγμονώδους αντιδράσεως ανεπαρκεί σημαντικά:**

**πνευμονία : βήχας παραγωγικός 50-60%**

**πυώδη πτύελα 8%**

**τρίζοντες 59%**

**φαρυγγίτις : πυώδες εξίδρωμα 22%**

**ουρολοίμωξη : δυσουρία 33-44%**

**πυουρία 11%**

**κυτταρίτις περινέου : κλυδασμός <6%**

**μηνιγγίτις : χωρίς μηνιγγιτιδικά σημεία, χωρίς πλειοκυττάρωση στο ΕΝΥ**

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία

**Εστίες λοιμώξεως (οσάκις τεκμηριώνονται):**

■ στοματοφάρυγγας	25%
■ αναπνευστικό	25%
■ δέρμα και μαλακά μόρια	15%
■ περίνεο	10%
■ ουροποιητικό	5-10%
■ μύτη, παραρρίνια	5%
■ γαστρεντερικό	5%
■ άλλα	5-10%

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία

Στον ασθενή με ουδετεροπενία :

- Η ακτινογραφία θώρακος δεν αναμένεται με ευρήματα
- Τα πτύελα καλλιεργούνται χωρίς το κριτήριο της καταλληλότητας (>25 πυοσφαίρια κοπ)
- Η μεγαλύτερη πιθανότητα να απομονώσουμε το παθογόνο υπάρχει αν η λοίμωξη είναι βακτηριαμική

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία : γιατί ιατρικώς επείγουσα κατάσταση;

**1962:** (McCabe και Jackson) η θνητότητας ασθενών με νεοπλασματικό νόσημα σε εξέλιξη, ουδετεροπενία και Gram αρνητική βακτηριαιμία = 90%

**1970:** η λοίμωξη αναγνωρίζεται σαν το κύριο άμεσο αίτιο θανάτου σε ασθενείς με οξεία λευχαιμία (70%)

12ωρο	➔	15%
24ωρο	➔	57%
48ωρο	➔	70%

Θνητότητα απο ψευδομοναδική βακτηριαιμία σε ουδετεροπενικούς ασθενείς χωρίς θεραπεία

**Ανάγκη άμεσης έναρξης εμπειρικής αγωγής**



# Εμπύρετη Ουδετεροπενία

- Στο 40-60% των περιπτώσεων οι εκδηλώσεις λοίμωξης περιορίζονται σε σύνδρομο εμπυρέτου αγνώστου αιτιολογίας
- Η συχνότητα της πνευμονίας κυμαίνεται από 0.5-10% και είναι η πιο συχνή κλινικά τεκμηριωμένη λοίμωξη
- Οι βακτηριαιμίες καταγράφονται στο 20-30% και αποτελούν τη σαφέστερα τεκμηριούμενη λοίμωξη

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία

## Ποιά παθογόνα συνήθως αναμένονται;

- **Κοινά βακτήρια** (Gram θετικά και αρνητικά) που ανήκουν στην νοσοκομειακή χλωρίδα. Συνήθως είναι αυτά που αποικίζουν τον πεπτικό σωλήνα του ουδετεροπενικού ασθενούς από όπου και η πύλη εισόδου
- **Μύκητες** (υφομύκητες με συνηθέστερο τον ασπέργιλλο). Πύλες εισόδου το αναπνευστικό και το δέρμα (σπανίως το πεπτικό)
- Σπάνια και υπό προϋποθέσεις ιοί (του αναπνευστικού, CMV, HSV)

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία=σύνδρομο

## Ποιά παθογόνα συνήθως αναμένονται;

Common gram-positive pathogens

Coagulase-negative staphylococci

*Staphylococcus aureus*, including methicillin-resistant strains

*Enterococcus* species, including vancomycin-resistant strains

Viridans group streptococci

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes*

Common gram-negative pathogens

*Escherichia coli*

*Klebsiella* species

*Enterobacter* species

*Pseudomonas aeruginosa*

*Citrobacter* species

*Acinetobacter* species

*Stenotrophomonas maltophilia*

■ Συχνότητα αναλόγως χώρας, κέντρου και συνηθειών

■ Αντοχή ανάλογα με τα τοπικά επιδημιολογικά δεδομένα

**Empiric Therapy with Carbenicillin and Gentamicin for Febrile Patients with Cancer and Granulocytopenia**

Stephen Schimpff, M.D., Winston Satterlee, M.D., Viola Mae Young, Ph.D., and Arthur Serpick, M.D.

***N Engl J Med 1971; 284:1061-1065***

“Η έγκαιρη και κατάλληλη εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία στους ουδετεροπενικούς ασθενείς που πάσχουν από κακοήθη νοσήματα, θεωρείται η πλέον σημαντική πρόοδος στη θεραπεία των ανοσοκατασταλμένων ασθενών”

***N Engl J Med 1971; 284:1061-1065***

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία

**Τροποποιείται η πρόγνωση με την άμεση έναρξη εμπειρικής αγωγής;**

- Σήμερα η θνητότης ασθενών με εμπύρετη ουδετεροπενία και πυρετό αγνώστου αιτιολογίας είναι 5 - 10%
- Η παρουσία πνευμονίας επιβαρύνει την πρόγνωση και αυξάνει τη θνητότητα στο 30-50%

**Q5**

**Όλοι οι ουδετεροπενικοί ασθενείς  
αντιμετωπίζονται με τον ίδιο τρόπο;**

**1. ΝΑΙ**

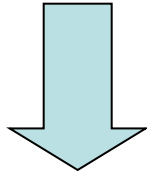
**2. ΟΧΙ**

## Q6

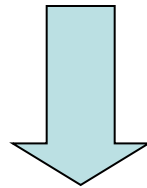
Παράγοντες αυξημένου κινδύνου επιπλοκών στην εμπύρετη ουδετεροπενία. Ποιος από τους κατωτέρω δεν είναι;

1. Αιμοδυναμική αστάθεια
2. Αριθμός ουδετεροφίλων  $< 100$
3. Διάρκεια ουδετεροπενίας  $> 7$  ημέρες
4. Παρουσία συμπτωμάτων βλεννογονίτιδας
5. Παρουσία ΧΑΠ
6. Ηλικία  $> 60$
7. Συμπαγής όγκος σαν υποκείμενη κακοήθεια

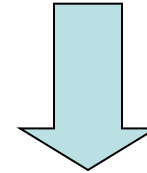
# **Ο ουδετεροπενικός ασθενής Είναι πάντοτε ο κίνδυνος ίδιος;**



Αιματολογική  
κακοήθεια  
(εκ νόσου ή  
χημειοθεραπείας)



Μεταμόσχευση  
μυελού οστών  
αυτόλογος ή  
ετερόλογος



Συμπαγείς όγκοι  
εκ  
χημειοθεραπείας

Χαρακτηριστικά ουδετεροπενίας  
Υποκείμενο νόσημα  
Συννοσηρότητες  
Κλινική κατάσταση ασθενούς



# Εμπύρετη Ουδετεροπενία

Η κλινική πορεία των ουδετεροπενικών ασθενών καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από παραμέτρους της ουδετεροπενίας :

➡ βάθος : ήπια:  $\text{pmn} = 500-1000$

μέτρια:  $\text{pmn} = 200-500$

βαριά:  $\text{pmn} = <100$  (κίνδυνος λοιμώξεων 85%)

➡ διάρκεια :  $<7$  ημ.(95% ανταπόκριση, 2% υποτροπή)

$>15$  ημ.(32% ανταπόκριση, 35% υποτροπή)

➡ ταχύτητα εγκατάστασης, ανάκαμψη.

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία

## Παράγοντες αυξημένου κινδύνου λοιμώξεων

- ➡ Ταχείας εγκατάστασης, παρατεταμένης διάρκειας (>10 ημ) και βαριά (<100) ουδετεροπενία.
- ➡ Συνύπαρξη διαταραχών κυτταρικής και χυμικής ανοσίας (θεραπεία, υποκείμενο νόσημα)
- ➡ Βαριά βλεννογονίτις
- ➡ Βαθμός αιμορραγικής διάθεσης
- ➡ Αρ. ενδοφλεβίων καθετήρων
- ➡ Δυσλειτουργία οργάνων
- ➡ Μεταβολή φυσιολογικής χλωρίδας

Βλάβη μηχανικών φραγμών

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία

## Αρχική εκτίμηση ασθενούς

Οι νέες οδηγίες εισάγουν σταθερά την έννοια της διαστρωμάτωσης του κινδύνου λοίμωξης με σοβαρή εξέλιξη και η οποία θα καθορίσει:

- πού θα λάβει τη θεραπεία ο ασθενής
- Το είδος της θεραπείας
- Τη διάρκειά της

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία Διαστρωμάτωση κινδύνου

- Σοβαρή ουδετεροπενία ( $\leq 100$ ) για  $>7$  ημέρες
- Συννοσηρότητες ή κλινικά προβλήματα όπως:
  - Αιμοδυναμική αστάθεια
  - Βλεννογονίτις που επηρεάζει τη λήψη από το στόμα ή προκαλεί σοβαρή διάρροια
  - Συμπτώματα από το πεπτικό (πόνος, έμετος, διάρροια)
  - Νευρολογικά συμπτώματα
  - Λοίμωξη φλεβικού καθετήρα
  - Υποκείμενη χρόνια πνευμονοπάθεια
  - Νέα πνευμονικά διηθήματα ή υποξαιμία
  - Ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία
- Ό,τι προβληματίζει κλινικά τον θεράποντα

**HIGH RISK**

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία Διαστρωμάτωση κινδύνου MASCC SCORE

Characteristic	Ευαισθησία 71% Ειδικότητα 68%	Score
Extent of illness <sup>a</sup>		
No symptoms		5
Mild symptoms		5
Moderate symptoms		3
No hypotension		5
No chronic obstructive pulmonary disease		4
Solid tumor or no fungal infection		4
No dehydration		3
Outpatient at onset of fever		3
Age <60 years <sup>b</sup>		2

**Score  $\geq$  21 = low risk**

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία

## Αρχική εκτίμηση ασθενούς

Διαστρωμάτωση  
κινδύνου

Κλινικοεργαστηριακή  
εκτίμηση

Χαμηλού  
κινδύνου

υψηλού  
κινδύνου

↓

Παρακολούθηση  
για 24-48ώρες και  
αν παραμένουν  
χαμηλού κινδύνου  
δυνατότητα per os  
αγωγής ή/και  
εκτός  
νοσοκομείου

↓

Νοσηλεία και  
άμεση έναρξη  
IV αγωγής

Σχολαστική και  
καθημερινή κλινική  
εξέταση  
Αιματολογικός έλεγχος  
Βιοχημικός έλεγχος  
Αιμοκαλλιέργειες  
(οπποσδήποτε 2 λήψεις)  
Ακτινογραφία θώρακος  
Καλλιέργειες, BAL,  
βιοψίες όταν υπάρχουν  
ενδείξεις και  
δυνατότητες

Λεπτομερής φυσική εξέταση  
καθημερινά  
Δέρμα και μαλακά μόρια,  
περίνεο



Γαγγραινώδες  
έκθυμα

Μικροβιαμιά από *P.  
aeruginosa* (2%)







## Q7

Στον ασθενή μας με την εμπύρετη ουδετεροπενία μετά από το σχήμα εφόδου για ΟΜΛ, ο οποίος έχει πολυμορφοπύρρηνα 100/κκχ, είναι αιμοδυναμικά σταθερός και χωρίς κλινικά σημεία λοίμωξης, ούτε φορεία πολυανθεκτικών, ποιος ο επόμενος χειρισμός;

1. Εκτεταμένος έλεγχος με αξονικές τομογραφίες και αναμονή
2. Ορολογικός έλεγχος και PCR για διάφορα παθογόνα και αναμονή
3. Έναρξη εμπειρικής αγωγής αν ο πυρετός επιμένει για δυο 24ωρα
4. Άμεση έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής εντός 2ώρου

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία

## **ΑΜΕΣΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ :**

**Μετά απο κλινική και παρακλινική εκτίμηση, εμπειρική κάλυψη με ευρέος φάσματος αντιμικροβιακά που οπωσδήποτε να καλύπτουν την πιθανότητα Gram αρνητικής βακτηριαιμίας (και ιδιαίτερα απο *P. aeruginosa*)**

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία

**Θνητότης βακτηριαμιών αναλόγως παθογόνου :**

<b>P. aeruginosa</b>	<b>38%</b>
<b>E. coli</b>	<b>34%</b>
<b>Klebsiella sp</b>	<b>31%</b>
<b>Stenotr. Maltophilia</b>	<b>25%</b>
<b>τοξικά στελέχη Streptococci</b>	<b>11%</b>
<b>Gram θετικά γενικά</b>	<b>&lt;2%</b>

*Ann Oncol 1991, CID 1992*

**Q8** Στον ασθενή μας με την εμπύρετη ουδετεροπενία ποια εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή θα αρχίζατε άμεσα;

1. Έναρξη πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης
2. Έναρξη μεροπενέμης
3. Έναρξη συνδυασμού πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης & αμικασίνης
4. Έναρξη συνδυασμού κεφταζιντίμης και βανκομυκίνης
5. Έναρξη συνδυασμού πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης, αμικασίνης και βανκομυκίνης
6. Έναρξη σιπροφλοξασίνης και αμικασίνης

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία

Αρχικό εμπειρικό σχήμα : Θεραπευτικές επιλογές

Συνδυασμός

Αντιψευδομοναδική β-λακτάμη\* ± αμινογλυκοσίδη\*\*

Μονοθεραπεία :

καρβαπενέμες, πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη  
κεφεπίμη, κεφταζιντίμη (οι κεφαλοσπορίνες αν δεν  
επικρατούν ESBL)

\*Πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη, κεφταζιντίμη, κεφεπίμη,  
ιμιπενέμη, μεροπενέμη

\*\*Αμινογλυκοσίδη : αμικασίνη, γενταμικίνη

## Συνδυασμός με αμινογλυκοσίδη ή μονοθεραπεία;

**Monotherapy versus b-Lactam–Aminoglycoside Combination Treatment for Gram-Negative Bacteremia: a Prospective, Observational Study. *AAC 1997;41:1127***

Ισραήλ. 2,124 ασθενείς με gram αρνητική βακτηριαμία  
Πλεονέκτημα συνδυασμού μόνο για τους ασθενείς με ουδετεροπενία

**A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Comparing Piperacillin-Tazobactam with and without Amikacin as Empiric Therapy for Febrile Neutropenia.**

***Clin Infect Dis 2001;33:1295***

Ιταλία. 733 ασθενείς. Καμια διαφορά συνδυασμού και μονοθεραπείας

## Συνδυασμός με αμινογλυκοσίδη ή μονοθεραπεία;

$\beta$  lactam monotherapy versus  $\beta$  lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with r  
systematic review and meta-analysis

7 trials, 7807 pts

Mical Paul, Karla Soares-Weiser, Leonard Leibovici

$\beta$  lactam monotherapy versus  $\beta$  lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials

64 trials, 7586 pts

Mical Paul, Ishay Benuri-Silbiger, Karla Soares-Weiser, Leonard Leibovici

**No difference in all cause mortality**  
**Treatment success better with monotherapy**  
**AE increased with combination therapy**

## Συνδυασμός με αμινογλυκοσίδη ή μονοθεραπεία;

Στις νέες οδηγίες η προσθήκη αμινογλυκοσίδης αποτελεί τροποποίηση του αρχικού εμπειρικού σχήματος με βασική ένδειξη τη διεύρυνση του φάσματος έναντι της πιθανότητας ανθεκτικών παθογόνων

- Χορήγηση κατ'εκτίμηση (κινδύνου και επιδημιολογίας αντοχής)
- Χορήγηση σε εφάπαξ ημερήσια δοσολογία
- Χορήγηση για 3-5 ημέρες
- στα ελληνικά νοσοκομεία σήμερα ίσως προτιμητέα η γενταμικίνη



## Ποιά αντιψευδομοναδική β-λακτάμη;

Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams

*Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 11*

44 trials

Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

*JAC 2006*

33 trials

Current evidence supports the use of piperacillin-tazobactam in locations where antibiotic resistance profiles do not mandate empirical use of carbapenems. Carbapenems result in a higher rate of antibiotic-associated and *Clostridium difficile*-associated diarrhea. There is a high level of evidence that all-cause mortality is higher with cefepime compared to other beta-lactams and it should not be used as monotherapy for patients with febrile neutropenia.

## Ποιά αντιψευδομοναδική β-λακτάμη;

Το εύρημα των μετααναλύσεων για την κεφεπίμη δεν μπορούσε να εξηγηθεί και το FDA προχώρησε το 2009 σε νέα ανάλυση με περισσότερες μελέτες (88, 9,467 ασθενείς που έλαβαν κεφεπίμη και 8,288 με άλλο υπό σύγκριση φάρμακο).

Η αυξημένη θνητότητα δεν επιβεβαιώθηκε στο σύνολο, ούτε στην ομάδα των ουδετεροπενικών ασθενών

[www.fda.gov/drugs/drugsafety](http://www.fda.gov/drugs/drugsafety)

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία

## Χρήση κινολονών στο αρχικό εμπειρικό σχήμα (σιπροφλοξασίνη);

- Δεν συνιστάται λόγω της ευρείας χρήσης σαν προφύλαξη.
- Αν δεν έχουν χρησιμοποιηθεί καθόλου και τα δεδομένα της αντοχής του νοσοκομείου το επιτρέπουν μπορεί να χρησιμοποιηθεί (όχι μονοθεραπεία λόγω της απουσίας δραστικότητας έναντι των στρεπτοκόκκων)

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία

## Αν αλλεργία στις β-λακτάμες;

- Αν η αλλεργία αφορά την πενικιλίνη ή τις κεφαλοσπορίνες χωρίς αναφυλαξία, μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι καρβαπενέμες
- Αν η αλλεργία αφορά όλες της β-λακτάμες ή αφορά αναφυλακτική αντίδραση, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η αζτρεονάμη ή η σιπροφλοξασίνη αλλά σε συνδυασμό με βανκομυκίνη λόγω της απουσίας δράσεως έναντι στρεπτοκόκκων

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία

## Εμπειρική αγωγή ασθενών χαμηλού κινδύνου

- Συνήθως ασθενείς με συμπαγείς όγκους, με αναμενόμενη μικρή διάρκεια ουδετεροπενίας, χωρίς συννοσηρότητες, και δυνατότητα λήψης αγωγής από το στόμα, που παραμένουν σταθεροί μετά από παρακολούθηση 24 ωρών
- Φροντίδα στο σπίτι, απόσταση <1 ώρα από το νοσοκομείο και δυνατότητα πρόσβασης 24h/7d

Αγωγή με σιπροφλοξασίνη και αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό. Έχουν δοκιμασθεί και η λεβοφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη σαν μονοθεραπεία, χωρίς επαρκή δεδομένα για σύσταση

**Q9**

**Ποιες οι ενδείξεις προσθήκης αγωγής για Gram θετικά στον ασθενή με εμπύρετη ουδετεροπενία;**

1. Αιμοδυναμική αστάθεια
2. Ουδετεροπενική κολίτις
3. Πολλαπλά έλκη στόματος
4. Αποικισμός από ανθεκτικό εντερόκοκκο

# Προσθήκη αντι-Gram θετικής αγωγής στο αρχικό εμπειρικό σχήμα;

## Αίτια βακτηριαμίας στις κλινικές δοκιμές των EORTC-IATCG μιας 20ετίας

	I (1973-78)	II (1978-80)	III (1980-83)	IV (1983-86)	V (1986-88)	VIII (1989-91)	IX (1992-94)
Μονοβακ/κή βακτηριαμία/ επεισόδια πυρετου	145/ 453 32%	115/ 419 27%	141/ 582 24%	219/ 872 25%	213/ 749 28%	151/ 694 22%	161/ 706 22%
Gram (-) βακτηριαμία	103 71%	74 64%	85 59%	129 59%	78 37%	47 31%	53 33%
Gram (+) βακτηριαμία		37 36%	58 41%	90 41%	135 63%	104 69%	108 67%

## Προσθήκη αντι-Gram θετικής αγωγής στο αρχικό εμπειρικό σχήμα;

- Μελέτες που περιλαμβάνουν και τα παθογόνα από τις εστιακές, μη βακτηριαμικές λοιμώξεις, ανατρέπουν το δεδομένο της επικράτησης των Gram θετικών στις λοιμώξεις των ουδετεροπενικών ασθενών. Η συχνότητα της ψευδομονάδος είναι σταθερή και τα Gram θετικά < 50% αν αφαιρεθούν οι επιδερμιδικοί σταφυλόκοκκοι
- Αυξάνεται η συχνότητα των πολυμικροβιακών λοιμώξεων
- Παραμένουν σπάνια τα αναερόβια (τυφλίτις)
- στις αναπτυσσόμενες χώρες επικρατούν τα Gram αρνητικά

*Clin Infect Dis 2004 (Suppl 1)  
Int J Antimicrob Agents 2007;30:s51*



## Προσθήκη αντι-Gram θετικής αγωγής στο αρχικό εμπειρικό σχήμα;

2,142 ασθενείς με εμπύρετη ουδετεροπενία

499 βακτηριαιμίες (23%)

Υψηλού ρίσκου MASCC SCORE για όλες τις βακτηριαιμίες

50% επιπεπλεγμένη πορεία

Θνητότητα

Gram positives	57%	5%
Gram pos without CNS	28%	5%
Gram negatives	34%	18%
Polymicrobial	10%	13%
No bacteremia		3-4%

***Klastersky et al. Int J Antimicrob Agents 2007;30:s51***

Empirical antibiotics against Gram-positive infections for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

13 trials 2392 pts

*JAC 2005*

Vancomycin versus Placebo for Treating Persistent Fever in Patients with Neutropenic Cancer Receiving Piperacillin-Tazobactam Monotherapy

*CID 2003;37:382*

**Όχι κάλυψη για gram θετικά εμπειρικά  
Είτε στην αρχή είτε στη διαδρομή του  
επεισοδίου**

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία

Προσθήκη καλύψεως έναντι Gram θετικών στο αρχικό εμπειρικό σχήμα;

**Αντιβιοτικά έναντι Gram θετικών χορηγούνται σαν τροποποίηση του αρχικού σχήματος και μόνο μετά από σχετική ένδειξη.**

Η συνολική ανταπόκριση και η θνητότης δεν επηρεάζονται αν η προσθήκη γίνει με την απομόνωση του παθογόνου

*CID 2011*

*Clin Infect Dis 2005; 40: (Suppl 4): S246-252*

*JAC 2005;55: 436-44*

*Clin Infect Dis. 2003; 37: 382-9*

## Εμπύρετη Ουδετεροπενία: ενδείξεις προσθήκης αγωγής για Gram θετικά

- Αιμοδυναμική αστάθεια ή άλλο κριτήριο σοβαρής σήψης
- Ενημέρωση από το μικροβιολογικό εργαστήριο για gram θετικό στο αίμα
- Κλινική υποψία λοίμωξης κεντρικού φλεβικού καθετήρα
- Λοίμωξη δέρματος ή μαλακών μορίων
- Γνωστός αποικισμός από MRSA, VRE, ή ανθεκτικό πνευμονιόκοκκο (ιδιαίτερα αν ο ασθενής έχει υποστεί μεταμόσχευση μυελού)
- Βαριά βλεννογονίτις αν έχουν χορηγηθεί κινολόνες σαν προφύλαξη και πρόκειται να χρησιμοποιηθεί η κεφταζιντίμη σαν αντιψευδομοναδική λακτάμη στο εμπειρικό αρχικό σχήμα

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία . Προσθήκη αντιβιοτικού για gram θετικά

- Αντιβιοτικά με δράση έναντι gram θετικών που χρησιμοποιούνται όταν υπάρχει ένδειξη είναι κυρίως η βανκομυκίνη με την οποία υπάρχει και η μεγαλύτερη κλινική εμπειρία .
- Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί η τεϊκοπλανίνη για την οποία υπάρχει περιορισμένη εμπειρία. Προσοχή στη σωστή δοσολογία
- στις νέες οδηγίες παραμένει η βανκομυκίνη σαν το μόνο συνιστώμενο γλυκοπεπτίδιο

**Επιθυμητή η μέτρηση επιπέδων ορού  
για την βανκομυκίνη**

***IJAA 2007; 29: 501  
CID 2011;52:e56***

## **Εμπύρετη Ουδετεροπενία . Προσθήκη αντιβιοτικού για gram θετικά**

**Στην περίπτωση παρουσίας ενδείξεων για προσθήκη  
αντιμικροβιακών έναντι Gram θετικών, οι νέες  
οδηγίες της IDSA αφήνουν στις επιλογές εξίσου την  
βανκομυκίνη, την λινεζολίδα και την νταπτομυκίνη  
για την υποψία MRSA  
και την λινεζολίδα και την νταπτομυκίνη σε υποψία  
VRE.**

**Υπενθυμίζεται η ακαταλληλότητα της νταπτομυκίνης αν  
υπάρχει κλινική ή ακτινολογική υποψία πνευμονίας**

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία . Προσθήκη αντιβιοτικού για gram θετικά

## Νεώτερα Αντιβιοτικά έναντι Gram θετικών

Efficacy and Safety of Linezolid Compared  
with Vancomycin in a Randomized, Double-Blind  
Study of Febrile Neutropenic Patients with Cancer

*CID 2006*

470 ασθενείς με εμπύρετη ουδετεροπενία και πιθανή ή τεκμηριωμένη λοίμωξη από gram θετικά

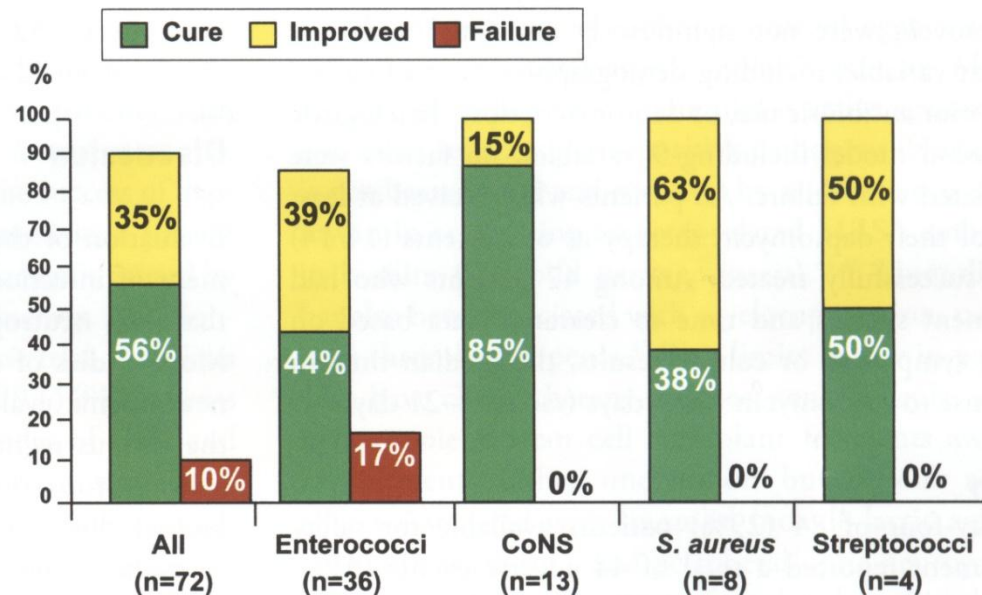
■ Η λινεζολίδη είχε πολύ καλή αποτελεσματικότητα και καλύτερο προφίλ τοξικότητας, αλλά υπήρξε καθυστέρηση στην ανάπλαση του μυελού στους ασθενείς που την έλαβαν

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία . Προσθήκη αντιβιοτικού για gram θετικά

## Νεώτερα Αντιβιοτικά έναντι Gram θετικών: νταπτομυκίνη

Daptomycin use in patients with cancer nad neutropenia : Data from a retrospective registry. *Clin Adv Hematol Oncol 2010; 8: 249*

72 pts με ουδετεροπενία  
82% αιματολογική κακοήθεια  
47% με pmn<100  
76% με βακτηριαμία (50% VRE)  
6% AE





# Εμπύρετη Ουδετεροπενία . Προσθήκη αντιβιοτικού για gram θετικά

**Νεώτερα Αντιβιοτικά έναντι Gram θετικών: νταπτομυκίνη**

Daptomycin Pharmacokinetics in Adult Oncology Patients with  
Neutropenic Fever<sup>†</sup> *AAC 2009; 53:428*

**29 ασθενείς με εμπύρετη ουδετεροπενία**

**Απυρεξία 28/29 σε 3 ημέρες**

**16 βακτηριαϊκοί**

**PK: στη δοσολογία των 6mg/kg βακτηριοστατική δράση (1-2 φορές >από την MIC στο 50-100% του χρόνου χορήγησης)**

**Αν η MIC>1μg/ml πιθανόν απαιτούνται μεγαλύτερες δόσεις ή συχνότερη χορήγηση**

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία

Αντιμικροβιακή εμπειρική αγωγή στην εποχή των πολυανθεκτικών gram αρνητικών;

Οι νέες οδηγίες συνιστούν την τροποποίηση του αρχικού σχήματος με προσθήκη κολιστίνης ή τιγκεκυκλίνης αν υπάρχει υποψία για παρουσία παθογόνου που παράγει καρβεπενεμάσες (γνωστός αποικισμός, προηγούμενη λοίμωξη ή ενδημικότητα του παθογόνου στο νοσοκομείο)

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία

Αντιμικροβιακή εμπειρική αγωγή στην εποχή των πολυανθεκτικών gram αρνητικών;

Tigecycline Use in Cancer Patients With Serious Infections

*A Report on 110 Cases From a Single Institution*

28% ουδετεροπενικοί. 92% σε συνδυασμό με αντιψευδομοναδικό φάρμακο

64% ανταπόκριση (67% στους ουδετεροπενικούς). Καλύτερη σε MDI και στην βακτηριαιμία.

***Medicine 2009;88:211***

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία

Αντιμικροβιακή εμπειρική αγωγή στην εποχή των πολυανθεκτικών gram αρνητικών;

Η εμπειρία με κολιστίνη ελάχιστη και περιπτωσιολογική στη βιβλιογραφία

Colistin Is Effective in Treatment of Infections Caused by Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Cancer Patients<sup>∇</sup> **AAC 2007;51:1905**

31 pts treated with colistin and 64 with another drug-based regimen

45% neutropenics 45% bacteremic 55% with pneumonia

2.7 more likely to response with colistin

**Εμπύρετη ουδετεροπενία και αντιμικροβιακή  
εμπειρική αγωγή στην εποχή των  
πολυανθεκτικών gram αρνητικών**

**Local and even individual patient patterns of  
bacterial colonization and resistance must be  
taken into account when choosing an initial  
empirical regimen for neutropenic patients at a  
given institution**

**Λήψη αποικισμών;  
Καταγραφή βακτηριαιμιών;**

**Q10** Στον ασθενή χορηγείται πιπ/ταζο, αμικασίνη και βανκομυκίνη.

Την 3η ημέρα στις καλλιέργειες αίματος απομονώνεται *Klebsiella pneumoniae* ευαίσθητη σε όλα εκτός αμπικιλίνης. Ο ασθενής είναι απύρετος χωρίς στοιχεία λοίμωξης (ούτε από τον ΚΦΚ)

**Ποιές οι ενέργειές σας;**

1. Αλλαγή σε μονοθεραπεία με Ιμιπενέμη ή Μεροπενέμη
2. Διακοπή Βανκομυκίνης και διατήρηση πιπ/ταζο & αμικασίνης
3. Διακοπή βανκομυκίνης και αμικασίνης
4. Διακοπή αμικασίνης μόνον
5. Διακοπή αμικασίνης και αφαίρεση Hickmann

## Εμπύρετη ουδετεροπενία : Τροποποίηση της αγωγής κατά τη διάρκεια του επεισοδίου

- Επί ενδείξεων προσθήκη για gram θετικά ή πολυανθεκτικά gram αρνητικά
- Αν αρχικά προσετέθησαν και δεν απομονώθηκαν στη συνέχεια, διακοπή
- Αν επιμονή του πυρετού σε σταθερό κατά τα άλλα ουδετεροπενικό ασθενή, δεν αλλάζουμε αγωγή, αλλά επιμένουμε στο αρχικό σχήμα
- στον ουδετεροπενικό ασθενή δεν γίνεται αποκλιμάκωση του αντιβιοτικού ευρέος φάσματος

# Q11

**Πορεία νόσου : Σενάριο 1** : Ο ασθενής παραμένει σε μονοθεραπεία με πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη και την 5<sup>η</sup> ημέρα θεραπείας είναι άπυρετος, χωρίς κλινικά σημεία λοίμωξης. Τα πολυμορφοπύρηνά του εξακολουθούν  $<100/\kappa\kappa\chi$   
Πότε θα διακοπεί η πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη;

1. Μετά από 14 ημέρες συνολικής αγωγής
2. Μετά από 3 μέρες απυρεξίας
3. Μετά από 5 ημέρες απυρεξίας
4. Όταν τα πολυμορφοπύρηνά είναι  $>100/\kappa\kappa\chi$
5. Όταν τα πολυμορφοπύρηνά είναι  $>500/\kappa\kappa\chi$
6. Όταν τα πολυμορφοπύρηνά είναι  $>500/\kappa\kappa\chi$  και έχουν ολοκληρωθεί 14 ημέρες αγωγής
7. Όταν αφαιρεθεί ο ΚΦΚ



## Εμπύρετη ουδετεροπενία : διάρκεια αγωγής

- Αν τεκμηριωμένη η λοίμωξη η διάρκεια καθορίζεται από το είδος της λοίμωξης. Η αγωγή δεν διακόπτεται μέχρι την ανάκαμψη των ουδετεροφίλων (B-III)
- Αν πυρετός αγνώστου αιτιολογίας συνεχίζεται η αγωγή μέχρι σημείων ανακάμψεως του μυελού και αναστροφής της ουδετεροπενίας (B-II)
- Εναλλακτικά, αν η αγωγή σε σταθερό ασθενή ολοκληρώνεται και καθυστερεί η ανάκαμψη του μυελού, μπορεί να συνεχίσει με προφύλαξη με κινολόνη (C-III)

## Πορεία νόσου : Σενάριο 2

Ο ασθενής τίθεται σε μονοθεραπεία με πιπ/ταζο. Την 5η ημέρα από την έναρξη του επεισοδίου συνεχίζει να πυρέσσει μέχρι 38<sup>0</sup>C. Παραμένει σταθερά πανκυτταροπενικός (πολυ=90κκχ) και οι αιμοκαλλιέργειες είναι αρνητικές. Παραπονείται επίσης για ήπιο άλγος παρά τον έσω κανθό του δεξιού οφθαλμού & δακρύρροια.

Κλινικά ο ασθενής παρουσιάζει ήπια βλεννογονίτιδα στόματος, χωρίς εσχάρεις, ενώ υπάρχει ήπιο οίδημα παρειάς σύστοιχα με το άλγος και ελαφρά ερυθρότητα. Ρινικές κοιλότητες επισκοπικά με θρόμβους αίματος. Ζητείται ΩΡΛ εξέταση.

# Q12

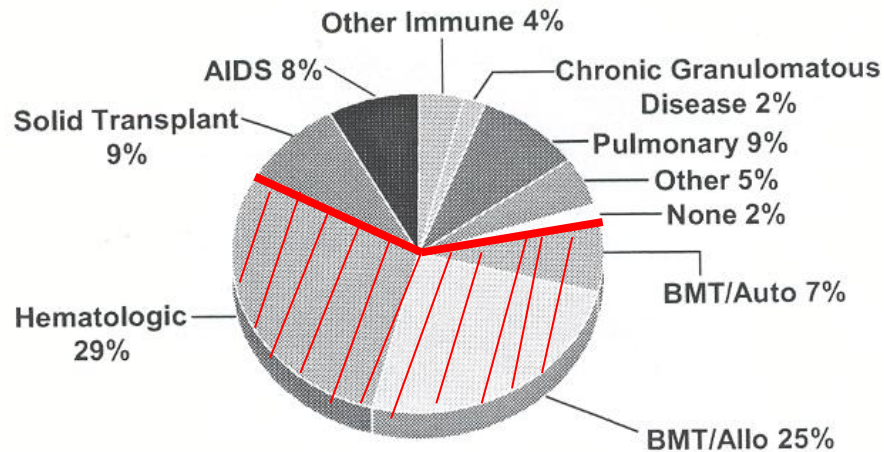
**Ποιές οι περαιτέρω ενέργειές σας;**

1. CT θώρακος
2. CT παραρρινίων
3. Μέτρηση galactomannan ορού
4. Έναρξη αντιμυκητιακής αγωγής για υφομύκητες
5. Όλα τα ανωτέρω

# Γιατί εμπειρική αντιμυκητιακή αγωγή;

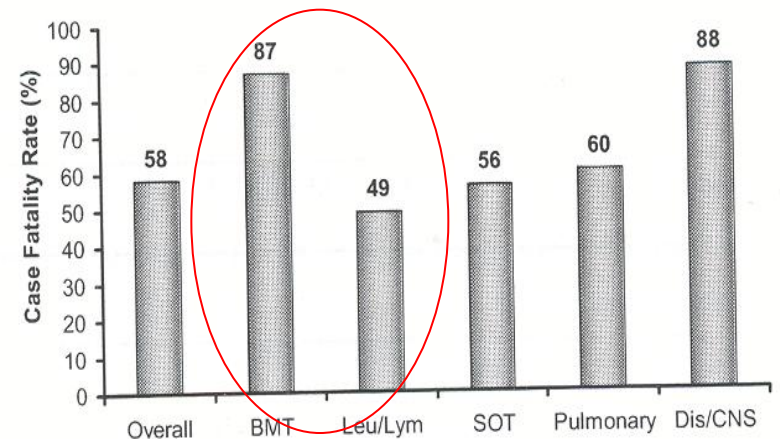
**IFDs continue to bare high morbidity and mortality among immunocompromised cancer patients (50%-100%)**

**Invasive Aspergillosis: Underlying Diseases**  
595 Patients



Patterson et al. *Medicine*. 2000;79:250-260.

**Mortality for Invasive Aspergillosis:**  
Review of 1941 Patients From 50 Studies



Adapted from Lin et al. *Clin Infect Dis*. 2001;32:358-366.

***CID 1999;28:1071-9    CID 1999;29:1210-9***

***Eur J Hematol 1999;63:77-85    Chest 1998;114:131-7***

# Εμπύρετη Ουδετεροπενία και συστηματικές μυκητιάσεις (γενικά σπάνιες)

**«Συχνά» αίτια:**

***Aspergillus***

***Zygomycetes***

5% ασθενών με εμπύρετη ουδετεροπενία

15% των ασθενών με BMT

**«Λιγότερο συχνά»:**

***Fusarium* (θετικές αιμοκαλλιέργειες)**

***Trichosporon beigeli***

***Pseudallescheria boydii* / *Scedosporium apiospermum***

***Candida* (μόνον αιματογενώς)**

# Διαγνωστική προσέγγιση πιθανής συστηματικής μυκητίασης στον ουδετεροπενικό ασθενή

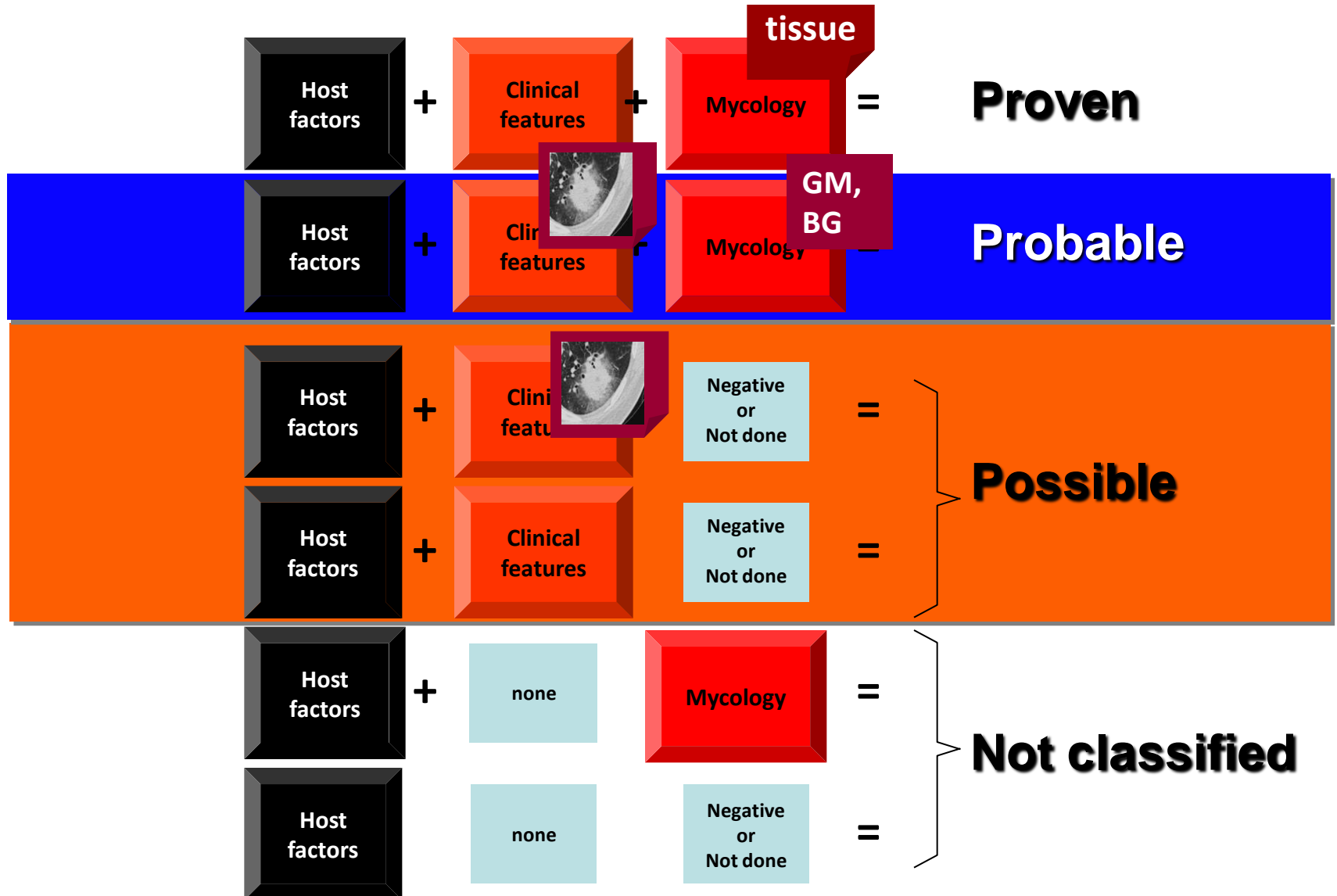
- HRCT

- ΒΡΟΓΧΟΣΚΟΠΗΣΗ (ΕΚΠΛΥΜΑ,  
ΒΙΟΨΙΑ)

- ΟΡΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ (ΑΝΤΙΓΩΝΑ,  
PCR)

# Invasive fungal disease - Definitions II

[www.doctorfungus.gr](http://www.doctorfungus.gr)



## Διαγνωστική προσέγγιση-η αξία της HRCT

- Βοηθητική στον χαρακτηρισμό της παρεγχυματικής νόσου αλλά δεν κάνει ειδική διάγνωση για το παθογόνο
- Εξαιρετικά βοηθητική στον ασθενή με επιμένον εμπύρετο υπό αντιμικροβιακά μετά τις 72 ώρες
- Ευαισθησία 87-88%, ειδικότητα 57-67%, αρνητική προγνωστική αξία 88-97%

*J Clin Oncol 1999;17:796-805*

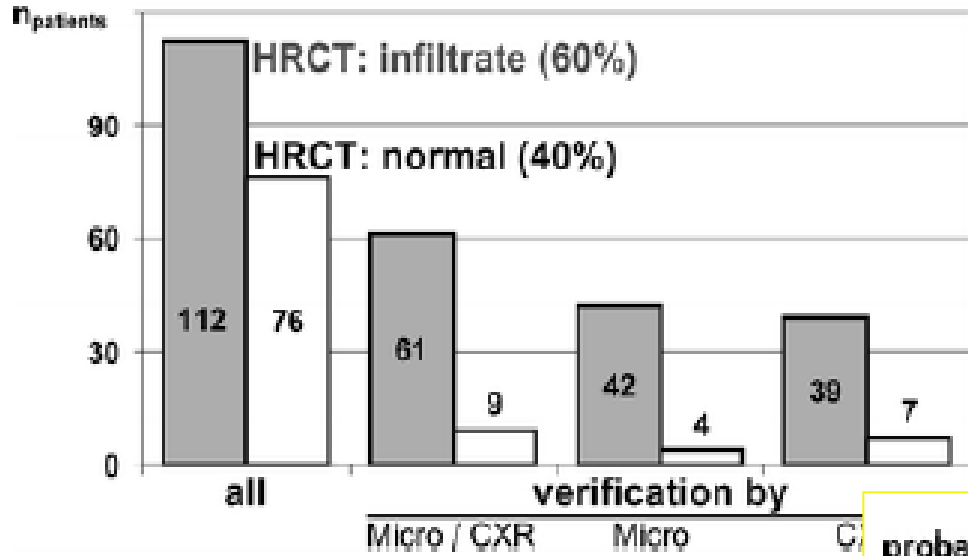
*Eur J Radiol 2004; 51:130-8*



# Διαγνωστική προσέγγιση-η αξία της HRCT

## Follow-up after HRCT

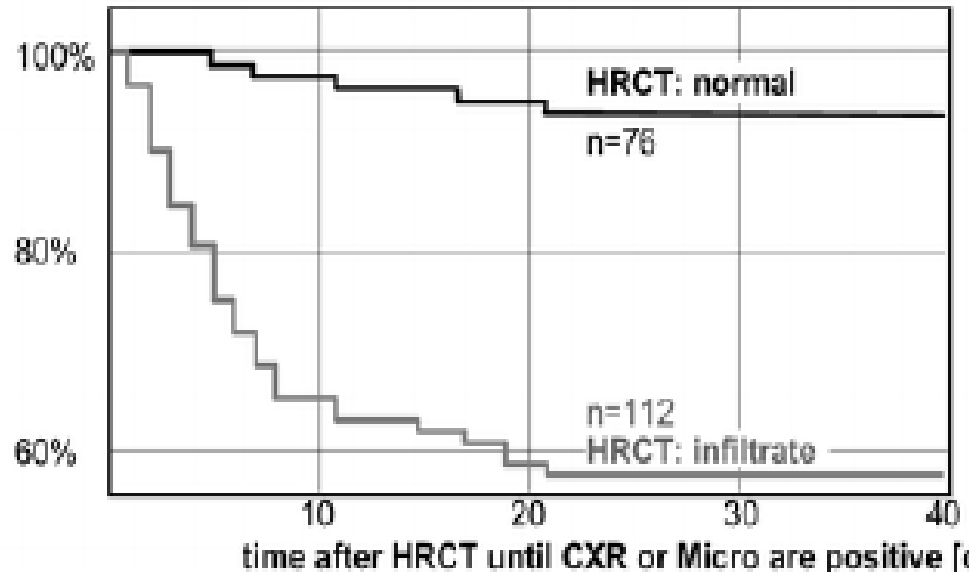
Neutropenia + CXR normal + empir. ABx



**Πρώιμη θετικοποίηση**  
**Αξιόπιστη πρόβλεψη της απουσίας παρεγχυματικής νόσου**

probability of normal CXR & Micro

$p < 0.0001$ ,  $n_{tot} = 188$



*J Clin Oncol 1999;17:796-805 Eur J Radiol 2004; 51:130-8*

# Διαγνωστική προσέγγιση-η αξία της HRCT

## Diagnostic Methods: Radiology

### Evolution of CT Changes in IA in Neutropenia

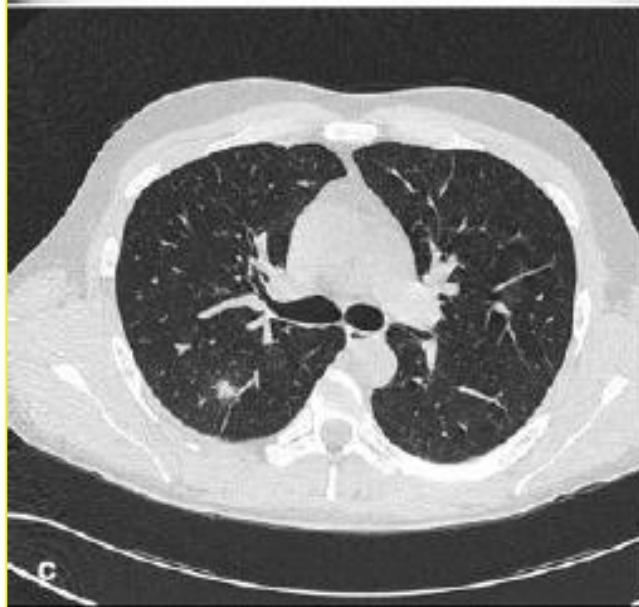
#### 25 Patients With Proven Invasive Aspergillosis

Findings (% present)	D0	D3	D7	D14
Halo	96	68	22	19
Non-specific changes	0	31	50	18
Air-crescent sign	0	8	28	63
Volume cm <sup>3</sup>	11	37	47	34



**Εμπύρετη  
ουδετεροπενία: 3ο  
24ωρο**

**Η ευαισθησία της  
HRCT**

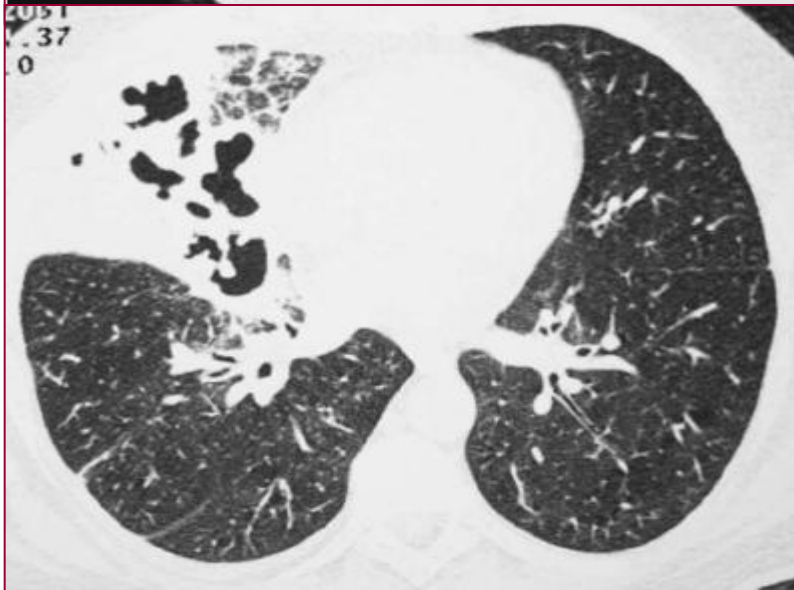
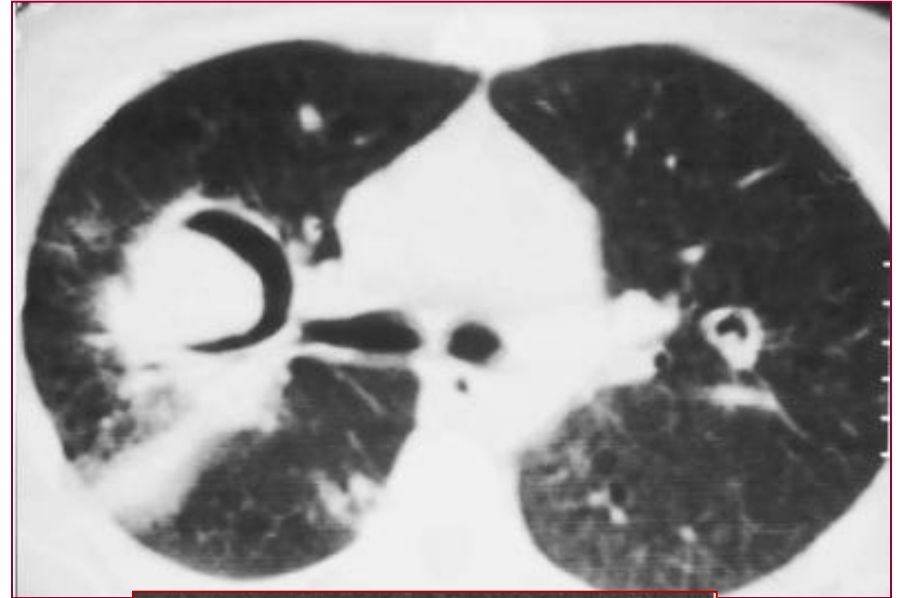
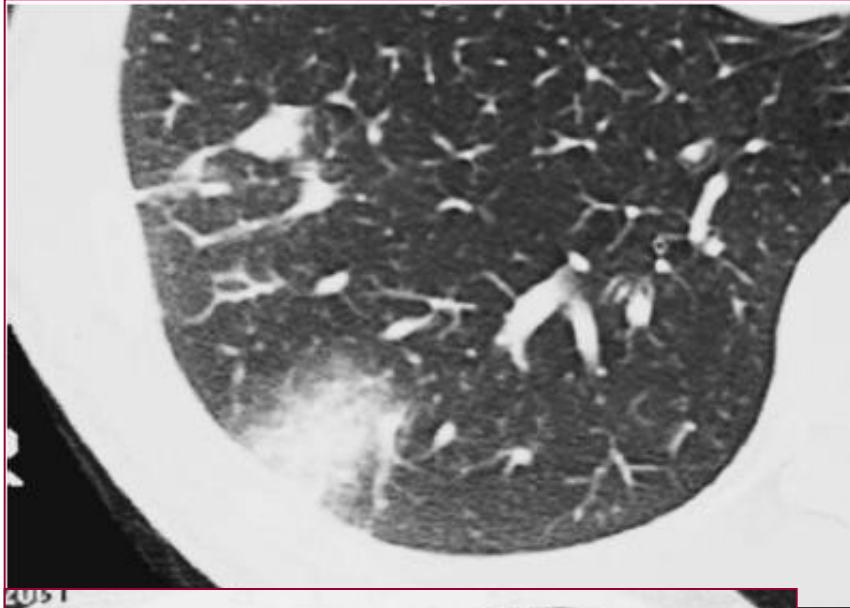


**HALO SIGN**

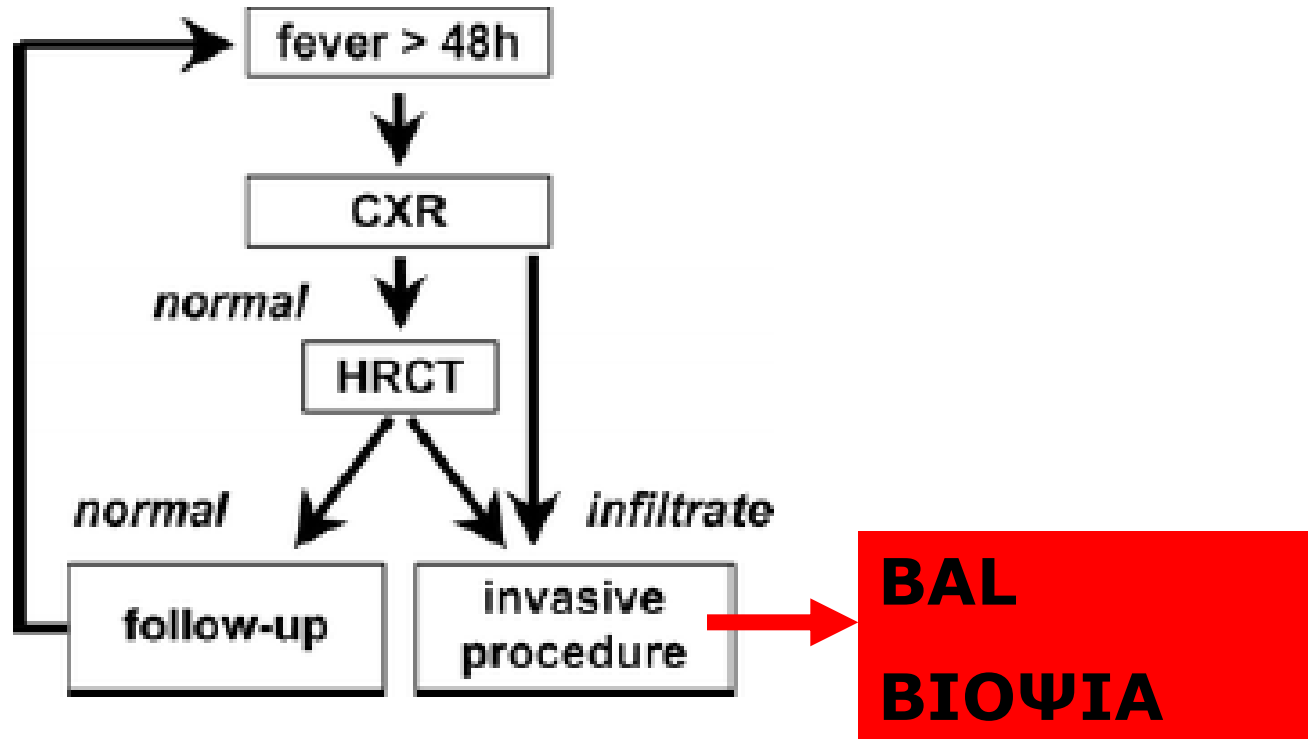
**24 ετών νέος  
άνδρας, ΟΜΛ,  
εμπύρετη  
ουδετεροπενία  
4η ημέρα,  
βαριά  
ουδετεροπενία  
>10 ημέρες**

**Η ευαισθησία της  
HRCT**

# Η ακτινολογική εικόνα δεν είναι ειδική για το παθογόνο



# Διαγνωστική προσέγγιση-η αξία της HRCT



**BAL:** 30-80% διαγνωστική αξία, κυρίως για τη διάγνωση λοίμωξης

**Βιοψία:** ασφαλέστερη η διαβρογχική. Διάγνωση των μη λοιμωδών αιτίων παρεγχυματικής βλάβης

# Διαγνωστική προσέγγιση-μικροβιολογία

## Diagnostic Methods: Microbiology

### Value of *Aspergillus* Isolated From Respiratory Cultures

Risk Group	PPV in IPA (%)*
Neutropenia or BMT	72
BMT alone	82
Solid organ transplant	56
Steroid use	63
HIV	14

\*PPV=positive predictive value; IPA=invasive pulmonary aspergillosis.

Horvath, Dummer. *Am J Med.* 1996;100:171-178.

# Ενδείξεις προσθήκης εμπειρικής αντιμυκητιασικής αγωγής

**pmn <500/ mm<sup>3</sup> για >7 ημέρες  
και**

**Πυρετός που επιμένει ή υποτροπιάζει >4 – 7 ημέρες  
αντιμικροβιακής αγωγής (A-I) IDSA 2011**

**Κλινικές ενδείξεις :**

- ευαισθησία παραρρινίων + οίδημα προσώπου
- ελκωτικές βλάβες με μαύρη εσχάρα στη μύτη ή το στοματοφάρυγγα
- Πνευμονικά διηθήματα που επιμένουν ή εμφανίζονται υπό αντιμικροβιακή αγωγή
- Βαρύς αποικισμός βλεννογόνων με *Candida* ή *Aspergillus*

**Πυρετός που επιμένει ή υποτροπιάζει στη φάση ανάκαμψης των ουδετεροφίλων, θέτει την υποψία ηπατοσπληνικής καντιτίασης**



## Q13

Οι θεράποντες ιατροί δεν έχουν στη διάθεσή τους άμεσα ούτε αξονική τομογραφία (θα γίνει σε 2-3 μέρες), ούτε μέτρηση γαλακτομαννάνης. Αποφασίζουν να χορηγήσουν εμπειρική αντιμυκητιακή αγωγή, ενώ αναμένεται η ΩΡΛ εξέταση. Τι θα συστήνατε;

1. Λιποσωματική αμφοτερικίνη Β
2. Κασποφουγκίνη
3. Βορικοναζόλη
4. Μικαφουγκίνη
5. Κασποφουγκίνη και βορικοναζόλη

# Εμπειρική αντιμυκητιακή αγωγή στην εμπύρετη ουδετεροπενία

<b>Αντιμυκητιακό</b>	<b>Μελέτη</b>	<b>Κατοχυρωμένη ένδειξη</b>
<b>Amphotericin B</b>	<b>Am J Med 1989;86:668–72.</b>	<b>Ναι</b>
<b>Liposomal amphoB</b>	<b>N Engl J Med 1999;340:764–71.</b>	<b>Ναι</b>
<b>Caspofungin</b>	<b>N Engl J Med 2004;351:1391–402</b>	<b>Ναι</b>
<b>Micafungin</b>	<b>ClinTher 2010; 32: 637</b>	<b>Όχι</b>
<b>Voriconazole</b>	<b>N Engl JMed 2002;346:225–34. Cochrane Database Syst Rev 2006;1. CD004707.</b>	<b>Όχι</b>
<b>Posaconazole</b>	<b>-</b>	<b>Όχι</b>

## Q14

**Μπορεί υπο προϋποθέσεις να μην χορηγηθεί  
αντιμυκητιακή αγωγή ακόμα στον ασθενή μας;**

1. Ναι
2. Όχι
3. Δεν γνωρίζω

## Εμπειρική ή preemptive αντιμυκητιακή αγωγή;

Preemptive antifungal management is acceptable as an alternative to empirical antifungal therapy in a subset of high risk neutropenic patients. Those who remain febrile after 4–7 days of broad-spectrum antibiotics but are clinically stable, have no clinical or chest and sinus CT signs of fungal infection, have negative serologic assay results for evidence of invasive fungal infection, and have no recovery of fungi (such as Candida or Aspergillus species) from any body site may have antifungal agents withheld (B-II). Antifungal therapy should be instituted if any of these indicators of possible invasive fungal infection are identified.

## Εμπειρική ή preemptive αντιμυκητιακή αγωγή;

Galactomannan and Computed Tomography–Based Preemptive Antifungal Therapy in Neutropenic Patients at High Risk for Invasive Fungal Infection: A Prospective Feasibility Study

*Maertens J et al. CID 2005;1242-50*

**117 episodes of neutropenic fever**

**78% reduction in antifungal use without compromising patient response or survival. 1 case of zygomycosis missed**

## Εμπειρική ή preemptive αντιμυκητιακή αγωγή;

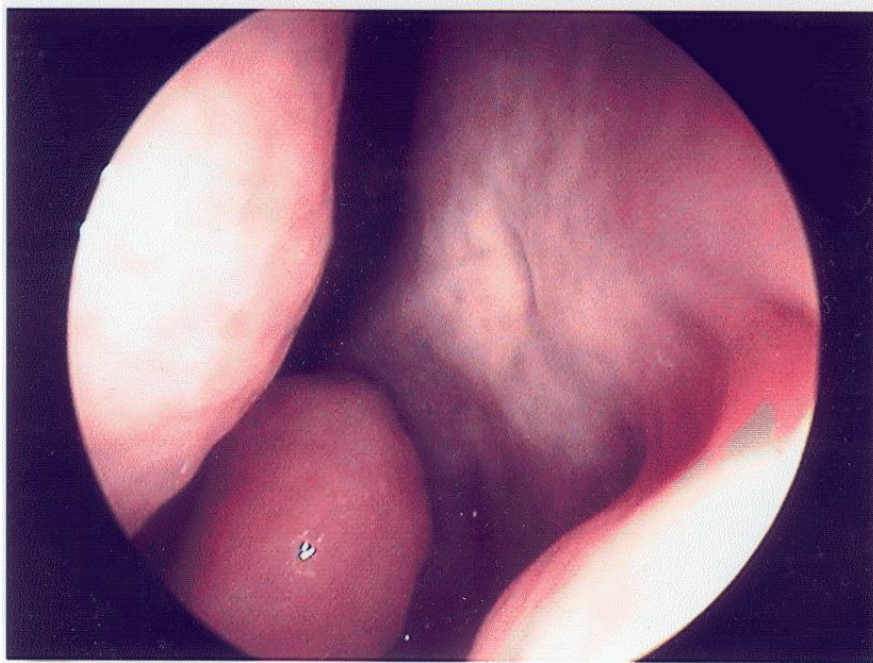
### Empirical versus Preemptive Antifungal Therapy for High-Risk, Febrile, Neutropenic Patients: A Randomized, Controlled Trial

*Cordonnier et al. CID 2009;48: 1042-51*

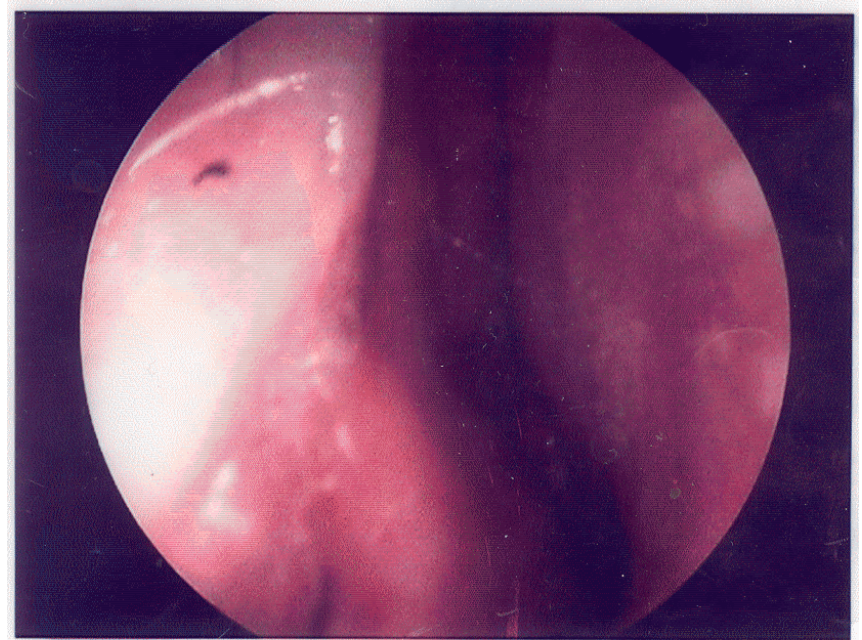
293 patients.

Multicenter open-label study. 97.3% vs 95.1% mortality but increased proven or probable IFI in the preemptive therapy arm (x3)

Στον ασθενή χορηγείται λιποσωματική αμφοτερικίνη Β (5mg/Kg). Η ΩΡΛ εξέταση αποκαλύπτει περιοχή ωχρού βλεννογόνου με αρχόμενη νέκρωση στην ρινική κόγχη. Λαμβάνονται ξέσματα για άμεση εξέταση και ιστολογική

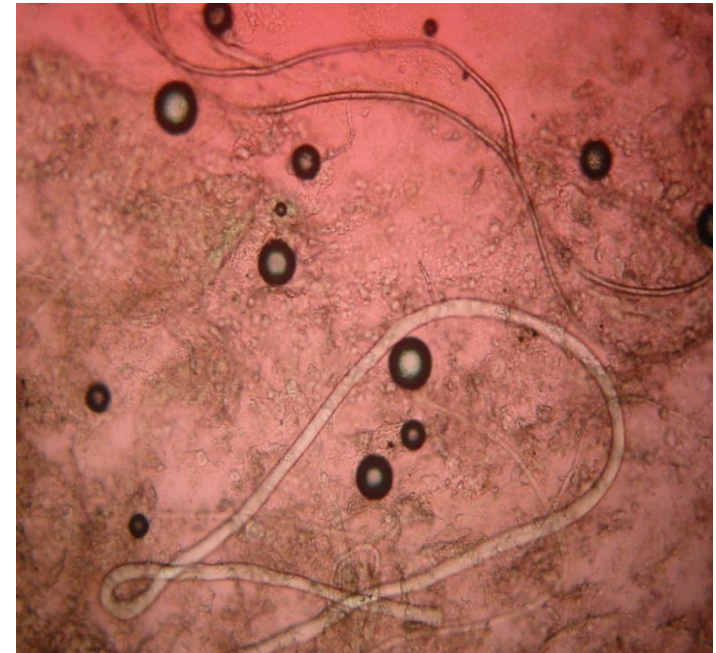


ATTIKON HOSPITAL OF ATHENS - F.N.I. DEPT.



ATTIKON HOSPITAL OF ATHENS - F.N.I. DEPT.

# Άμεση εξέταση ξεσμάτων-βιοψίας ρινικού βλεννογόνου με KOH





Στον ασθενή αυξήθηκε η δόση της λιποσωμιακής Αμφοτερικίνη Β (7-10 mg/kg) για πιθανή μουκορμύκωση η οποία επιβεβαιώθηκε και ιστολογικά. Η CT θώρακος ήταν αρνητική και η CT παραρρινίων παρουσίαζε οίδημα, χωρίς προσβολή των οστών ή του κόγχου. Δεν έγινε χειρουργικός καθαρισμός λόγω σοβαρής θρομβοπενίας.

Ο ασθενής παρέμεινε απύρετος από την 8η ημέρα με αιμοκαλλιέργειες στείρες. Το galactomannan ήταν και παρέμεινε χαμηλό (index<0.5) σε διαδοχικές μετρήσεις. Στον ασθενή προστέθηκε ποσακοναζόλη

## Q15

### Πότε θα διακοπεί η αντιμυκητιακή αγωγή;

1. Με την συμπλήρωση 1 μηνός θεραπείας
2. Όταν τα πολυμορφοπύρρηνα αποκατασταθούν σε επίπεδο  $>500\text{κκχ}$
3. Όταν αποκατασταθεί κλινικά η βλάβη του ρινικού βλεννογόνου και εφόσον ο ασθενής δεν λαμβάνει χημειοθεραπεία
4. Μετά από 6 μήνες αγωγής

Η αντιμυκητιακή αγωγή για τεκμηριωμένη υφομυκητίαση χορηγείται για 6-12 εβδομάδες και η διακοπή της απαιτεί πλήρη υποχώρηση κλινικών και απεικονιστικών σημείων της λοίμωξης

Αν ο ασθενής συνεχίζει θεραπεία η αγωγή συνεχίζεται ή ξαναρχίζει όταν ο ασθενής αρχίζει χημειοθεραπεία και για όσο διάστημα θα είναι ουδετεροπενικός [ή ανοσοκατασταλμένος αν πρόκειται για ασθενή π.χ. με μεταμόσχευση μυελού οστών ή αν συγχορηγείται άλλη θεραπεία (π.χ. Fludarabine) που δημιουργεί μακροχρόνια καταστολή της κυτταρικής ανοσίας]

Ουδετεροπενικός ασθενής απυρετεί μετά από αρχικό εμπύρετο επεισόδιο με πιπ/ταζο το οποίο συνεχίζει για 15 ημέρες και τα πολυμορφοπύρρηνα του είναι σε άνοδο. Την 17<sup>η</sup> ημέρα και ενώ για πρώτη φορά έχει 500 πολυμορφοπύρρηνα, εμφανίζει πυρετικό κύμα 38.4, χωρίς εστία λοίμωξης. Ο πυρετός συνεχίζει τις επόμενες μέρες με πολύ >500, αρνητική ακτινογραφία θώρακος και αιμοκαλλιέργειες και παρόλο που η αγωγή του άλλαξε σε μεροπενέμη και γενταμικίνη

# Q16

## Ποιες οι ενέργειές σας;

1. Διακοπή όλων των αντιβιοτικών
2. Αξονική τομογραφία θώρακος και άνω κοιλίας
3. Εμπειρική έναρξη αντιμυκητιακής αγωγής
4. Χορήγηση κορτικοειδών



**Χρονία διάσπαρτη καντιτίαση:** ουδετεροπενικοί ασθενείς με αιματολογική κακοήθεια σε φάση ανάκαμψης των ουδετεροφίλων. Πυρετός που επιμένει, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, βλάβες ήπατος σπληνός. Αρνητικές αιμοκαλλιέργειες, 30% απομόνωση του παθογόνου από βιοψία βλάβης. *C. albicans*, *C. tropicalis*.

# Mucositis: from febrile neutropenia to febrile mucositis

Nicole M. A. Blijlevens<sup>1\*</sup>, Richard M. Logan<sup>2</sup> and Mihai G. Netea<sup>3</sup>

*JAC 2009*

Το επιθήλιο του πεπτικού σωλήνα φαίνεται να έχει κομβικό ρόλο στην κινητοποίηση συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης και τον κίνδυνο των λοιμώξεων

**Το μέλλον?**

**Στον απύρετο ουδετεροπενικό ασθενή ποια από τα ακόλουθα περιλαμβάνονται στη στρατηγική πρόληψης των λοιμώξεων;**

1. Μέτρα επαφής
2. Ουδετεροπενική δίαιτα
3. Προφυλακτική χορήγηση λεβοφλοξασίνης
4. Προφυλακτική χορήγηση ποσακοναζόλης
5. Όλα τα ανωτέρω



## Αντιμικροβιακή προφύλαξη στον ουδετεροπενικό ασθενή

- Fluoroquinolone prophylaxis should be considered for high-risk patients with expected durations of prolonged and profound neutropenia (ANC <100 cells/mm<sup>3</sup> for >7 days) (BI). Levofloxacin and ciprofloxacin have been evaluated most comprehensively and are considered roughly equivalent, although levofloxacin is preferred in situations with increased risk for oral mucositis-related invasive viridans group streptococcal infection. A systematic strategy for monitoring the development of fluoroquinolone resistance among gram negative bacilli is recommended (A-II).
- Addition of a gram-positive active agent to fluoroquinolone prophylaxis is generally not recommended (A-I).
- Antibacterial prophylaxis is not routinely recommended for low-risk patients who are anticipated to remain neutropenic for <7 days (A-III).

## Προφύλαξη με αντιμυκητιασικά

■ Prophylaxis against *Candida* infections is recommended in patient groups in whom the risk of invasive candidal infections is substantial, such as allogeneic HSCT recipients or those undergoing intensive remission-induction or salvage induction chemotherapy for acute leukemia (A-I). Fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, micafungin, and caspofungin are all acceptable alternatives.

■ Prophylaxis against invasive *Aspergillus* infections with posaconazole should be considered for selected patients >13 years of age who are undergoing intensive chemotherapy for AML/MDS in whom the risk of invasive aspergillosis without prophylaxis is substantial (B-I).

■ Prophylaxis against *Aspergillus* infection in preengraftment allogeneic or autologous transplant recipients has not been shown to be efficacious. However, a mold-active agent is recommended in patients with prior invasive aspergillosis (A-III), anticipated prolonged neutropenic periods of at least 2 weeks (C-III), or a prolonged period of neutropenia immediately prior to HSCT (C-III).

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

EDITORIALS



## Prophylaxis and Aspergillosis — Has the Principle Been Proven?

Ben E. De Pauw, M.D., and J. Peter Donnelly, Ph.D.

**Ναι σε κέντρα όπου η συχνότητα των συστηματικών  
μυκητιάσεων σε αυτούς τους ασθενείς είναι > 5%**

**POSACONAZOLE  
MICAFUNGIN**

# Ο ουδετεροπενικός ασθενής



- ❑ ΟΧΙ επισκεπτήριο
- ❑ ΟΧΙ λουλούδια και γλάστρες
- ❑ ΟΧΙ υπόθετα, ταμπρος, δακτυλική εξέταση
- ❑ ΕΙΔΙΚΗ ΔΙΑΙΤΑ (αμφισβητείται)



✓ **ΑΥΣΤΗΡΗ ΤΗΡΗΣΗ  
ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΧΕΡΙΩΝ**

# Ο ουδετεροπενικός ασθενής



- Καθημερινή επισκόπηση δέρματος και καθημερινό μπάνιο. υγιεινή περινέου μετά την κένωση
- Καλή στοματική υγιεινή (πλύσεις, μαλακό βούρτσισμα)
- Περιποίηση ΚΦΚ (όχι νερό)
- Ανοσοποίηση προσωπικού
- Σωστή στρατηγική χρήσης αντιβιοτικών
- Όχι καλλιέργειες ρουτίνας στο περιβάλλον
- Όχι εμβόλια με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς
- Εμβόλια, ανοσοσφαιρίνη, αυξητικοί παράγοντες
- έλεγχος για πολυανθεκτικά στους high risk
- καταγραφή μυκητιάσεων



**Σας ευχαριστώ πολύ**