



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ» 2019-2021**

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ:

Καθηγητής Ε. Ι. Παμαρέλλης - Μπουρμπούλης

ΑΝΑΠΛ. ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ:

Καθηγητής Σ. Τσιόδρας

ΜΕΛΗ ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ:

Καθηγητής Γ. Δημόπουλος
Αναπλ. Καθηγητής Μ. Σαμάκος
Επικ. Καθηγήτρια Γ. Πουλάκου
Επικ. Καθηγήτρια Ε. Σαμπατάκου



ΕΜΠΥΡΕΤΗ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ

*Αναστασία Αντωνιάδου
Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος
Αναπλ. Καθηγήτρια ΕΚΠΑ
Δ' Παθολογική Κλινική
Πανεπιστημιακό ΓΝ ΑΤΤΙΚΟΝ*

17.12.2019



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,¹ Eric J. Bow,⁹ Kent A. Sepkowitz,² Michael J. Boeckh,⁴ James I. Ito,⁵ Craig A. Mullen,³ Issam I. Raad,⁶ Kenneth V. Rolston,⁶ Jo-Anne H. Young,⁷ and John R. Wingard⁸

Targeted Therapy Against Multi-Resistant Bacteria In Leukemic And Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Guidelines Of The 4th European Conference On Infections In Leukemia (ECIL-4, 2011). Averbuch et al, Haematologica December 2013

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 Averbuch D, Hematologica December 2013 98: 1826-1835



VOLUME 36 · NUMBER 14 · MAY 10, 2018

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ASCO SPECIAL ARTICLE

Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update

Randy A. Taplitz, Erin B. Kennedy, Eric J. Bow, Jennie Crews, Charise Gleason, Douglas K. Hawley, Amelia A. Langston, Loretta J. Nastoupil, Michelle Rajotte, Kenneth Rolston, Lynne Strasfeld, and Christopher R. Flowers

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ASCO SPECIAL ARTICLE

Antimicrobial Prophylaxis and Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline

Christopher R. Flowers, Jerome Seidenfeld, Eric J. Bow, Clare Karten, Charise Gleason, Douglas K. Hawley, Nicole M. Kuderer, Amelia A. Langston, Kieren A. Marr, Kenneth V.I. Rolston, and Scott D. Ramsey

Τι είναι η
«εμπύρετη ουδετεροπενία»;

Εμπύρετος Ουδετεροπενία

- Αποτελεί «σύνδρομο» το οποίο θα εμφανίσει το 10-50% των ασθενών με συμπαγείς όγκους και χημειοθεραπεία, και >80% των ασθενών με αιματολογικά νοσήματα και χημειοθεραπεία
- Είναι το κυριώτερο αίτιο νοσηρότητας, θνητότητας και νοσηλείας στο νοσοκομείο ασθενών με αιματολογικά νοσήματα και συμπαγείς όγκους.
- Παραμένει ιατρικώς επείγουσα κατάσταση (λόγω υψηλής θνητότητας τις πρώτες 48 ώρες) και αποτελεί ένδειξη άμεσης (εντός 1-2 ωρών) έναρξης εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής

Εμπύρετη ουδετεροπενία : Επιπλοκές

- ❑ Οξείες επιπλοκές με οργανικές ανεπάρκειες 25-30%
- ❑ Συνολική θνητότητα 11%
- ❑ Θνητότητα με >1 μείζονα συννοσηρότητα 21%
- ❑ Θνητότητα σε σοβαρή σήψη ή σηπτική καταπληξία 50%
- ❑ Θνητότητα αν παρουσία πολυανθεκτικού παθογόνου 2-5 φορές μεγαλύτερη (50-80%)

Taplitz et al, J Clin Oncol 2018

Kuderer et al, Cancer 2006

Legrand et al, Crit Care Med 2012

Tumbarello et al, Curr Opin Infect Dis 2014

Τι ορίζουμε σαν
«εμπύρετη ουδετεροπενία»;

Εμπύρετη ουδετεροπενία : Ορισμός

Πυρετός $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ σε 1 πυρετικό κύμα ή πυρετικό κύμα $\geq 38^{\circ}\text{C}$ που παρατείνεται για ≥ 1 ώρα

και

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

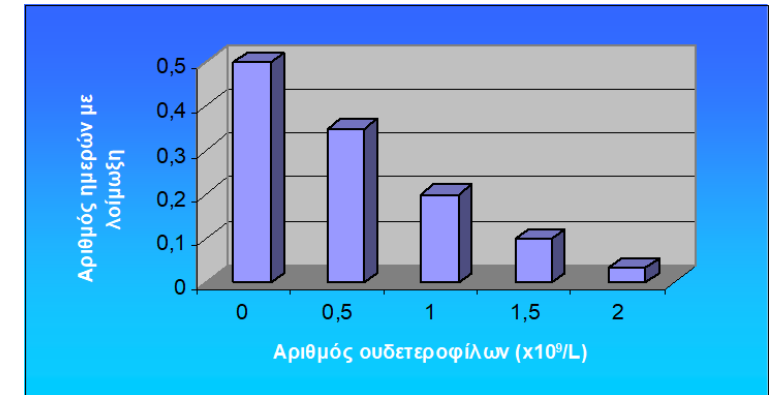
Θερμομέτρηση : από το στόμα

Απυρεξία = θερμοκρασία $\leq 37.8^{\circ}\text{C}$

Μεγάλη ηλικία, καταπληξία, κορτικοειδή, ΧΝΑ, επηρεάζουν το ύψος του πυρετού

Η θερμοκρασία μετρούμενη από τη μασχάλη είναι μισό βαθμό μικρότερη από την αντίστοιχη του στόματος ($\geq 37.9^{\circ}\text{C}$ το αντίστοιχο ύψος του πυρετικού κύματος)

Neutropenia = ANC $< 1,000/\mu\text{L}$
Severe neutropenia = ANC $< 500/\mu\text{L}$
Profound neutropenia = $< 100/\mu\text{L}$



Bodey et al 1969

Clin Infect Dis 2011;52: 56-93

J Clin Oncol 2013; 31: 787-810

J Clin Oncol 2018;36:1443-53

Εμπύρετη Ουδετεροπενία : γιατί
αντιμετωπίζεται σαν σύνδρομο;

**Στον ουδετεροπενικό ασθενή η ικανότητα φλεγμονώδους αντίδρασης
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 ENY

Εμπύρετη Ουδετεροπενία

Εστίες λοιμώξεως (οσάκις τεκμηριώνονται):

■ στοματοφάρυγγας	25%
■ αναπνευστικό	25%
■ δέρμα και μαλακά μέρη	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

- 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

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%

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

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

Ποιές οι αρχές της εκτίμησης και παρακολούθησης
του ουδετεροπενικού ασθενούς με πυρετό;

Εμπύρετη Ουδετεροπενία: σημαντική η προσπάθεια αιτιολογικής διάγνωσης παράλληλα με την εμπειρική αντιμετώπιση

Κλινικοεργαστηριακή εκτίμηση

- ✓ Σχολαστική και καθημερινή κλινική εξέταση
- ✓ Αιματολογικός έλεγχος
- ✓ Βιοχημικός έλεγχος
- ✓ Αιμοκαλλιέργειες (οπωσδήποτε 2 λήψεις αρχικά) και καλλιέργεια ούρων
- ✓ Καλλιέργειες ρουτίνας των χλωρίδων δεν ενδείκνυνται. Αναζήτηση φορέας πολυανθεκτικών γίνεται για λόγους πρόληψης και μέτρων υγιεινής, όταν υπάρχει πρόβλημα επιδημίας ή ενδημίας και με απόφαση της ΕΝΛ και για λόγους καταλληλοτερης εμπειρικής κάλυψης
- ✓ Καλλιέργειες, BAL, βιοψίες όταν υπάρχουν ενδείξεις και δυνατότητες

Εμπύρετη ουδετεροπενία : Κλινικοεργαστηριακή εκτίμηση

- ✓ Ακτινογραφία θώρακος (αρχικά και επί επιμονής του πυρετού)
- ✓ Αξονική τομογραφία θώρακος και παραρρινίων επί επιμονής του πυρετού υπό αγωγή
- ✓ Η μέτρηση γαλακτομαννάνης με τη μέθοδο ELISA, με συχνότητα 2-3 φορές την εβδομάδα από την αρχή της ουδετεροπενίας, μπορεί να βοηθήσει την απόφαση έναρξης εμπειρικής αντιμυκητιακής (κατά του ασπεργίλλου) αγωγής κατά την εξέλιξη του εμπυρέτου επεισοδίου. Μπορεί επίσης να συνδυασθεί με την ταυτόχρονη αναζήτηση της β-D-γλουκάνης.
- ✓ Η PCR για ασπέργιλλο και άλλους υφομύκητες βρίσκεται ακόμα σε ερευνητικό επίπεδο και δεν υπάρχει τυποποιημένη μέθοδος μέτρησης.

Εμπύρετη ουδετεροπενία : Κλινικοεργαστηριακή εκτίμηση

🌐 Η μέτρηση προκαλσιτονίνης και CRP στον ορό, σε καθημερινή βάση, θα μπορούσε να βοηθήσει στην εκτίμηση της βαρύτητας της λοίμωξης και την πρόγνωση της εξέλιξής της, συμβάλλοντας στη στρατηγική της εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής. Ωστόσο, οι εξετάσεις αυτές δεν είναι ακόμα καθιερωμένες σαν σταθεροί κλινικοί δείκτες.

- Η προκαλσιτονίνη με την ταχεία κινητική της μπορεί διακρίνει τον ασθενή χωρίς βακτηριακή λοίμωξη και με χαμηλό κίνδυνο επιπλοκών
- Πιθανόν το cut off της μη βακτηριακής λοίμωξης να είναι χαμηλότερο στο ουδετεροπενικό ασθενή (0.2 ng/ml(ευ=97%)). Τιμές >2ng/ml δείχνουν βακτηριαιμία και >5 ng/ml σοβαρή σήψη
- Διαδοχικές μετρήσεις της μπορούν να έχουν προγνωστική σημασία. Η πτώση της τιμής της δείχνει ανταπόκριση στη θεραπεία και σταθερά τιμή <0.4 πορεία χωρίς κίνδυνο επιπλοκών



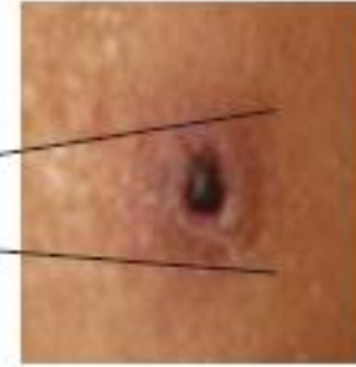
ουλοστοματίτις



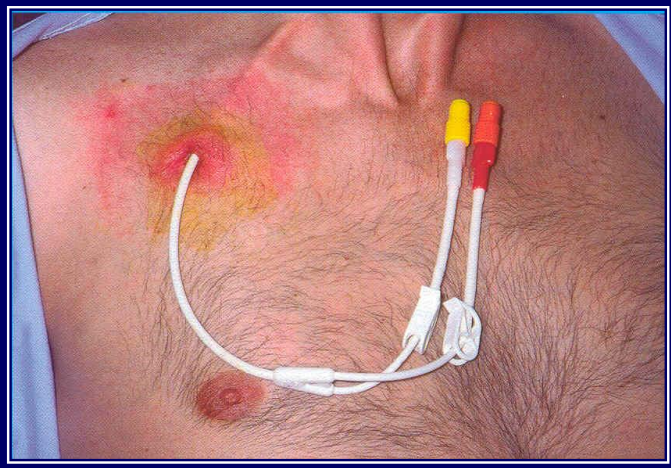
**Γαγγραινώδες
έκθυμα
Μικροβιαμία από *P.
aeruginosa* (2%)**



**Λεπτομερής φυσική
εξέταση καθημερινά
Δέρμα και μαλακά μόρια,
περίνεο**



Εμπύρετη ουδετεροπενία : Κλινικοεργαστηριακή εκτίμηση



■ Αιμοκ/ες κεντρικά και περιφερικά. Αν δεν υπάρχει δυνατότητα περιφερικά, αιμοκαλλιέργεια από ≥ 2 αυλούς του ΚΦΚ



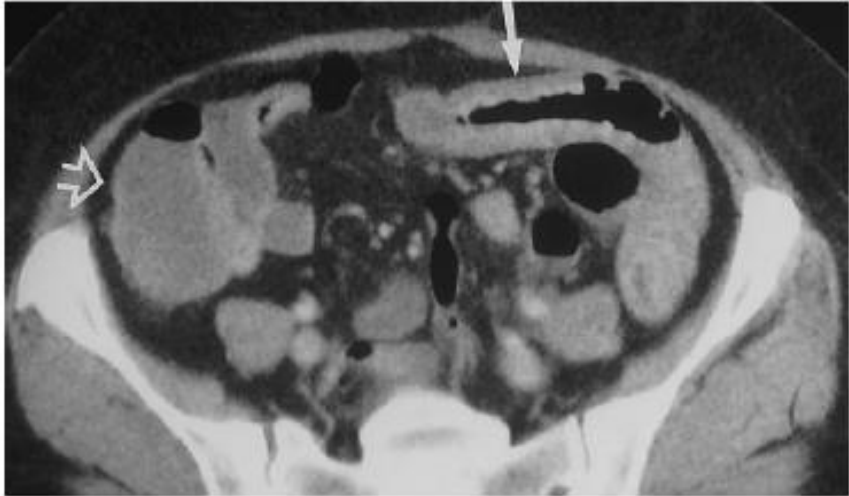
■ Αν υπάρχει εξίδρωμα στο σημείο εισόδου λαμβάνω καλλιέργεια γιατί στους ογκολογικούς ασθενείς συσχετίζεται με το αίτιο της βακτηραιμίας

Fig. 4 Tunnel infection: erythema and tenderness extending along tunnel.

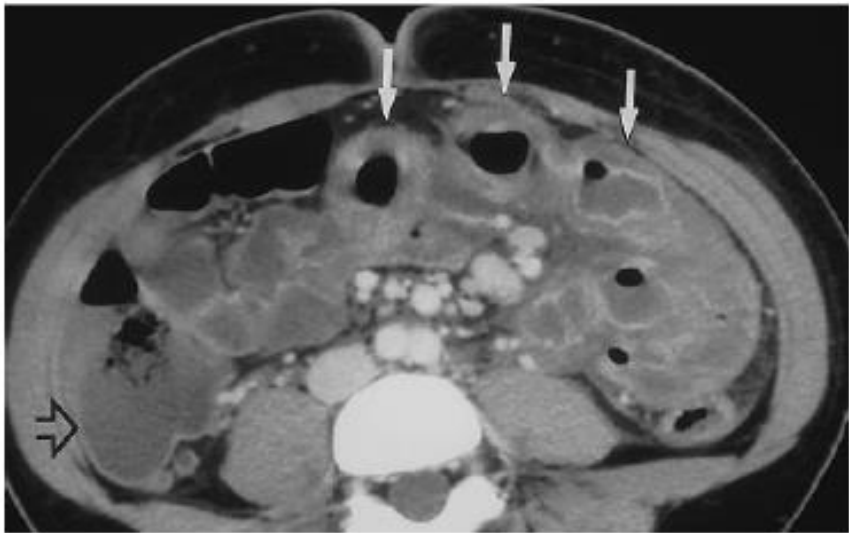
Ουδετεροπενικός πυρετός στον ασθενή με καρκίνο και κοιλιακό άλγος : Ουδετεροπενική κολίτις;

- Οξύ σύνδρομο με κοιλιακό άλγος , γαστρεντερικά συμπτώματα και ευαισθησία στην ψηλάφηση που μπορεί να εξελιχθεί σε οξεία κοιλία
- Συνηθέστερα σε ΟΛ, αλλά μπορεί να εμφανισθεί σε κάθε ουδετεροπενικό ασθενή ανεξαρτήτως αιτίου
- Κύρια εντόπιση στο τυφλό και το ανιόν κόλο, αλλά όχι σπάνια πανκολίτις
- Συχνότητα 5-6%, θνητότητα 50-100%
- Κίνδυνος νέκρωσης και διάτρησης ή αιμορραγίας
- Gram θετικά και αρνητικά, κλωστηρίδια (*C.septicum*), αναερόβια

Ουδετεροπενικός πυρετός στον ασθενή με καρκίνο και κοιλιακό άλγος : Ουδετεροπενική κολίτις;



a.



b.

Η CT κοιλίας μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση :

- Πάχυνση τοιχώματος >4mm
 - Πνευμάτωση τοιχώματος
 - Έλικες γεμάτες υγρό και υγρό πέριξ αυτών
-
- Δ.Δ. : GVHD
C. difficile κολίτιδα

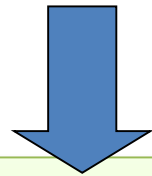
Ουδετεροπενικός πυρετός στον ασθενή με καρκίνο και διαρροϊκό σύνδρομο (βλεννογονίτις;)

Clostridium Difficile Infection

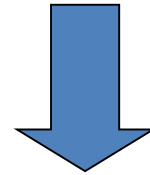
- Αυξημένη συχνότητα σε ογκολογικούς ασθενείς (2.3-7%)
- 8% σοβαρή νόσος
- Συσχετίζεται με αντινεοπλασματικά φάρμακα χωρίς να έχει προηγηθεί λήψη αντιβιοτικών (Methotrexate, 5-FU, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Cisplatin, Paclitaxel, Vinorelbine)
- Πάντα να αναζητείται το κλωστηρίδιο και η τοξίνη του

Εμπύρετη ουδετεροπενία : Διαστρωμάτωση κινδύνου

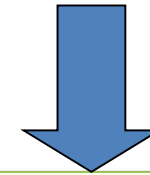
Ο ουδετεροπενικός ασθενής
ΔΕΝ είναι πάντοτε ο κίνδυνος ίδιος



Αιματολογική
κακοήθεια
(εκ νόσου ή
χημειοθεραπείας)



Μεταμόσχευση
μυελού οστών
αυτόλογος ή
ετερόλογος

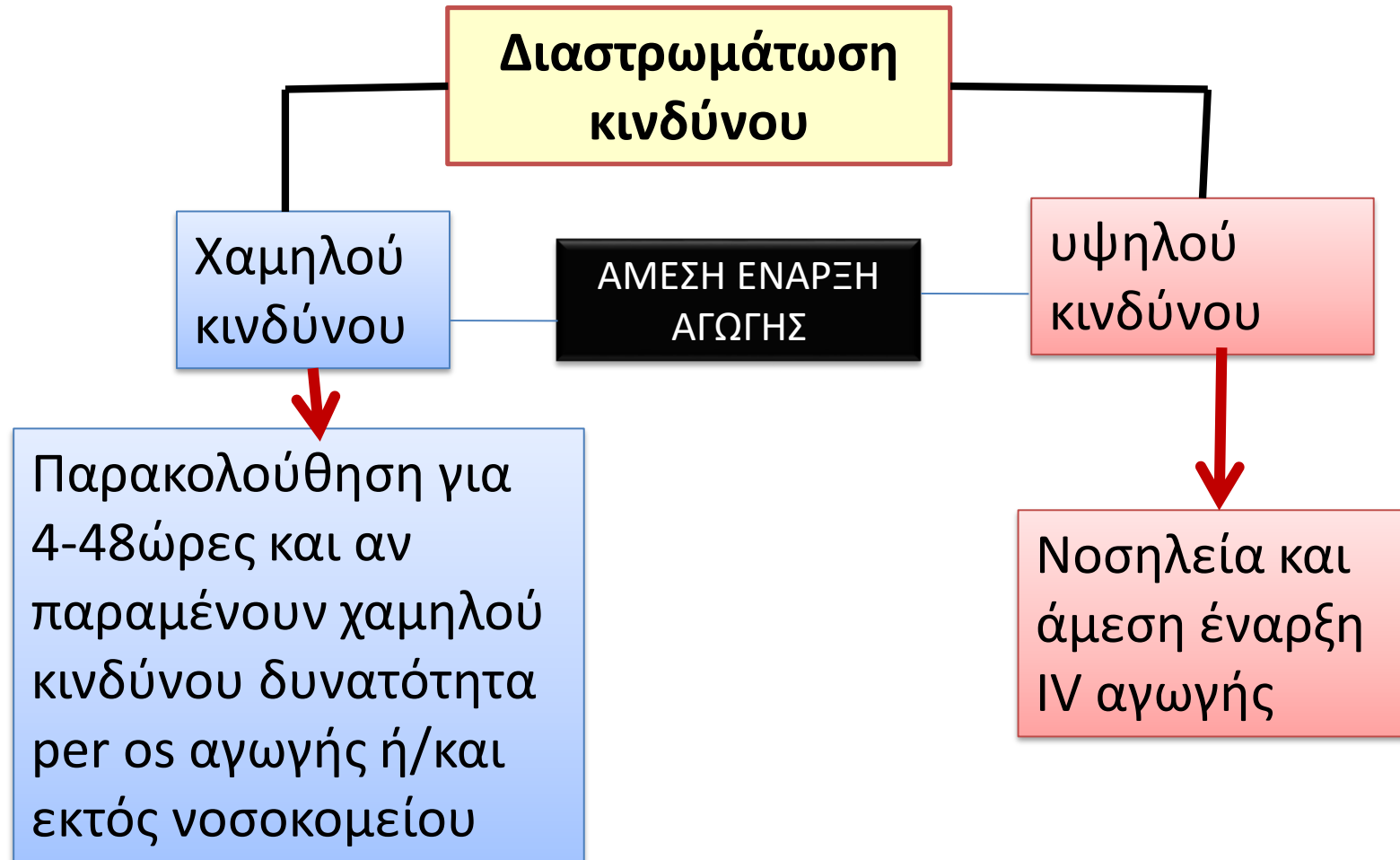


Συμπαγείς όγκοι
εκ
χημειοθεραπείας

- Χαρακτηριστικά ουδετεροπενίας
- Υποκείμενο νόσημα
- Συννοσηρότητες
- Κλινική κατάσταση ασθενούς

Εμπύρετη Ουδετεροπενία

Αρχική εκτίμηση ασθενούς



Συνιστώμενα score αξιολόγησης του κινδύνου σοβαρών οργανικών επιπλοκών σε ασθενείς με ουδετεροπενικό πυρετό

MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) score or index

Characteristic	Score
Burden of FN with no or mild symptoms*	5
No hypotension (ie, systolic blood pressure > 90 mmHg)	5
No chronic obstructive pulmonary disease†	4
Solid tumor or hematologic malignancy with no previous fungal infection‡	4
No dehydration requiring parenteral fluids	3
Burden of FN with moderate symptoms*	3
Outpatient status	3
Age < 60 years	2

Maximum score is 26; **scores ≥ 21 indicate a low risk for medical complications**

Validated in 8 studies(2,582 pts, 2,758 FNE)
Se=71-95%, Sp= 58-95%, PPV=84-98%, NPV=36-86%

11% serious complications when scores ≥ 21 because of misclassification

80-90%
successful
outpatient
treatment

Talcott's rules

Group	Characteristic
I	Inpatients (at the time of fever onset)
II	Outpatients with acute comorbidity requiring, by itself, hospitalization
III	Outpatients without comorbidity but with uncontrolled cancer
IV*	Outpatients with cancer controlled and without comorbidity

*Group IV is considered to be low risk.⁶

Se=30% Sp=90%

7% serious complications group IV, because of misclassification

J Clin Oncol 2013; 31: 787-810

J Clin Oncol 2018;36:1443-53

Αξιολόγηση του κινδύνου σοβαρών οργανικών επιπλοκών σε ασθενείς με ουδετεροπενικό πυρετό

Στους ασθενείς με MASCC score ≥ 21 ή ομάδα IV κατά Talcott για να αποφευχθεί η λανθασμένη κατάταξη σε ομάδα χαμηλού κινδύνου συνιστάται και η αναζήτηση κριτηρίων κλινικής εκτίμησης ανα οργανικό σύστημα: Η παρουσία έστω και μιας διαταραχής από τις υπάρχουσες σε μακρύ κατάλογο στις οδηγίες, αποκλείει την εξωνοσοκομειακή θεραπεία

Cardiovascular

Presyncope/witnessed syncope
Accelerated hypertension
New-onset or worsening of hypotension
Uncontrolled heart failure, arrhythmias, or angina
Clinically relevant bleeding
Pericardial effusion

Hematologic

Severe thrombocytopenia (platelets $< 10,000/\mu\text{L}$)
Anemia (Hb < 7 g/dL or Hct $< 21\%$)
ANC $< 100/\mu\text{L}$ of expected duration ≥ 7 days
Deep venous thrombosis or pulmonary embolism

Gastrointestinal

Unable to swallow oral medications
New-onset or clinically relevant worsening of diarrhea
Melena, hematochezia (hemorrhoid unrelated), or hematemesis
Abdominal pain
Ascites

Neurologic

Altered mental status/sensorium or seizures
Presence or concern for CNS infection or noninfectious meningitis
Presence or concern for spinal cord compression
New or worsening neurologic deficit

Pulmonary/Thorax

Tachypnea or hypopnea
Hypoxemia, hypercarbia
Pneumothorax or pleural effusion
Presence of cavitary lung nodule or imaging findings suggestive of an active intrathoracic process

Additional Specific Clinical Criteria That May Be Used to Exclude Patients With Cancer Who Have Fever and Neutropenia From Initial Outpatient Care Even With a MASCC Score ≥ 21 or Talcott's group IV

Hepatic	<p>Impaired hepatic function (aminotransferase values greater than five times ULN) or clinically relevant worsening of aminotransferase values</p> <p>Bilirubin > 2.0 mg/dL or clinically relevant increase in bilirubin level</p>
Infectious	<p>Presence of a clear anatomic site of infection (eg, symptoms of pneumonia, cellulitis, abdominal infection, abnormal imaging or microbial laboratory cultures)*</p> <p>Any evidence of severe sepsis†</p> <p>Allergies to antimicrobials used for outpatient treatment</p> <p>Antibiotics \leq 72 hours before presentation</p> <p>Intravascular catheter infection</p>
Renal	<p>Impaired renal function (creatinine clearance \leq 30 mL/min) or oliguria or clinically relevant worsening renal function (as determined by the treating physician)</p> <p>New onset of gross hematuria</p> <p>Urinary obstruction or nephrolithiasis</p> <p>Clinically relevant dehydration</p> <p>Clinically relevant electrolyte abnormalities, acidosis, or alkalosis (requiring medical intervention)</p>
Other significant comorbidity	<p>Presence of a major abnormality in regard to organ dysfunction, comorbid conditions, vital signs, clinical signs or symptoms, or laboratory or imaging data</p> <p>Any relevant clinical worsening (as determined by the treating physician) of organ dysfunction, comorbid condition, vital signs, clinical signs or symptoms, or laboratory or imaging data</p> <p>Physically or medically frail (as determined by the treating physician)</p> <p>Pregnant or nursing</p> <p>Need for intravenous pain control</p> <p>Fractures, injuries, or the need for emergent radiation therapy</p>

Υποομάδα ασθενών με συμπαγείς όγκους που έλαβαν ήπια-μέτριας έντασης χημειοθεραπεία, είναι αιμοδυναμικά σταθεροί με ουδετεροπενικό πυρετό, συνιστάται η περαιτέρω αξιολόγηση με την εφαρμογή του CISNE (Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia) tool

Explanatory Variable*	No. of Points
Eastern Cooperative Oncology Group performance status ≥ 2	2
Chronic obstructive pulmonary disease	1
Chronic cardiovascular disease	1
National Cancer Institute Common Toxicity Criteria mucositis of grade ≥ 2	1
Monocytes $< 200/\mu\text{L}$	1
Stress-induced hyperglycemia	2

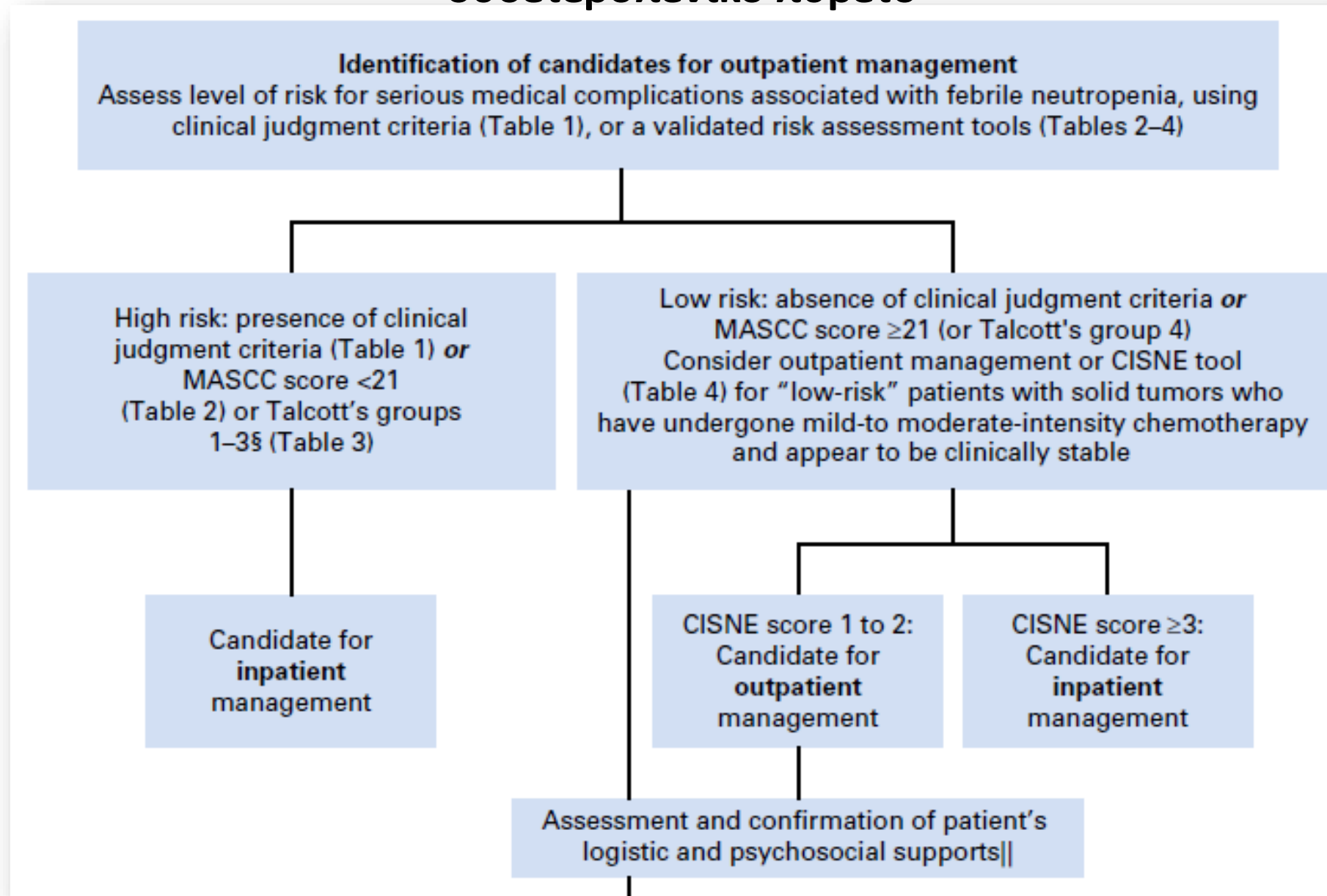
*The six variables are integrated into a score ranging from 0 to 8, which classifies patients into three prognostic classes: low risk (0 points), intermediate risk (1 to 2 points), and high risk (≥ 3 points).

Points	Risk of complications	Mortality 30 days
0	Low (1%)	0
1-2	Moderate (6%)	0
≥ 3	High (35%)	4%

ECOG	Description
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction.
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work.
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours.
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours.
4	Completely disabled. Cannot carry on selfcare. Totally confined to bed or chair

Grade	Description
Grade 0	No objective findings
Grade 1	Erythema with pain without ulceration
Grade 2	Ulceration with pain requiring a solid food diet (preferably moist)
Grade 3	Greater ulceration with pain requiring a liquid diet
Grade 4	Severest ulceration or necrosis that prohibits alimentary intake.

Αξιολόγηση του κινδύνου σοβαρών οργανικών επιπλοκών σε ασθενείς με ουδετεροπενικό πυρετό



Patients with FN who are eligible for discharge and outpatient management must also meet the following psychosocial and logistic requirements:

- Residence \leq 1 hour or \leq 30 miles (48 km) from clinic or hospital
- Patient's primary care physician or oncologist agrees to outpatient management
- Family member or caregiver at home 24 h/d
- Access to a telephone and transportation 24 h/d
- No history of noncompliance with treatment protocols
- Able to comply with logistic requirements, including frequent clinic visits

The following additional measures are recommended:

- Frequent evaluation for at least 3 days in clinic or at home
- Daily or frequent telephone contact to verify (by home thermometry) that fever resolves
- Monitoring of ANC and platelet count for myeloid reconstitution
- Frequent return visits to clinic

Αν ο πυρετός δεν υποχωρεί εντός τριημέρου, αν υποτροπιάζει, αν προστίθενται νέα συμπτώματα, αν δεν είναι δυνατή η από του στόματος λήψη των φαρμάκων, αν έχει απομονωθεί ανθεκτικό στην αρχική αγωγή παθογόνο, τότε ο ασθενής εισάγεται στο νοσοκομείο

Αρχική εμπειρική αγωγή στον ασθενή
με ουδετεροπενικό πυρετό

Εμπύρετη ουδετεροπενία : εμπειρική αγωγή

- Η εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή βασίζεται κυρίως στα επιδημιολογικά δεδομένα της παθογόνου χλωρίδας κάθε νοσοκομείου, (πύλη εισόδου των παθογόνων στον ουδετεροπενικό ασθενή αποτελούν οι αποικισμένες από νοσοκομειακά μικρόβια χλωρίδες του και ειδικά ο εντερικός βλεννογόνος).
- Κάθε κέντρο πρέπει να παρακολουθεί συστηματικά την επιδημιολογία των λοιμώξεων και της αντοχής σε ασθενείς με κακοήθειες και αιματολογικά νοσήματα.
- Το αρχικό εμπειρικό σχήμα πρέπει να καλύπτει τα Gram αρνητικά και την *P. aeruginosa* του κάθε νοσοκομείου (σαν τα παθογόνα με τη σημαντικότερη και άμεση θνητότητα). Μπορεί να αναπροσαρμόζεται ανάλογα με τη μεταβολή της αντοχής, την προηγούμενη (τον τελευταίο μήνα τουλάχιστον) έκθεση του ασθενούς σε αντιμικροβιακά της ίδιας ομάδας και την τυχόν παρουσία τοπικών επιδημιών στο νοσοκομείο

Εμπύρετη ουδετεροπενία-αρχική εμπειρική αγωγή

Αρχικό εμπειρικό σχήμα: απευθύνεται στα Gram(-) του νοσοκομείου και οπωσδήποτε την *Pseudomonas* και τους στρεπτοκόκκους του στόματος

Συνδυασμός

Αντιψευδομοναδική β-λακτάμη* **+** αμινογλυκοσίδη**

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

** Αμινογλυκοσίδη : αμικασίνη, γενταμικίνη

Εμπύρετη ουδετεροπενία :Συνδυασμός με αμινογλυκοσίδη ή μονοθεραπεία;

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

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, αλλά σε συνδυασμό με βανκομυκίνη)

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

Αντιμικροβιακή εμπειρική αγωγή στην εποχή των πολυανθεκτικών gram αρνητικών;

Συνιστάται η τροποποίηση του αρχικού σχήματος με προσθήκη κολιστίνης ή τιγκεκυκλίνης αν υπάρχουν παράγοντες που θέτουν την υποψία παρουσίας παθογόνου που παράγει καρβαπενεμάσες :

- Αιμοδυναμική αστάθεια (στο ενδημικό νοσοκομειακό μας περιβάλλον)
- γνωστός αποικισμός,
- προηγούμενη λοίμωξη από πολυανθεκτικό ή ενδημικότητα του παθογόνου στο νοσοκομείο)
- ανάπτυξη λοίμωξης με προηγηθείσα χορήγηση ή κατά τη χορήγηση καρβαπενέμης

Short Communication

Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections in neutropenic patients with haematological malignancies or aplastic anaemia: Analysis of 50 cases



Polydoros Tofas^a, Anna Skiada^a, Maria Angelopoulou^b, Nikolaos Sipsas^c, Ioanna Pavlopoulou^a, Sofia Tsaousi^d, Maria Pagoni^e, Maria Kotsopoulou^f, Stavroula Perlorentzou^f, Anastasia Antoniadou^g, Maria Pirounaki^h, Athanasios Skoutelis^d, George L. Daikos^{a,*}

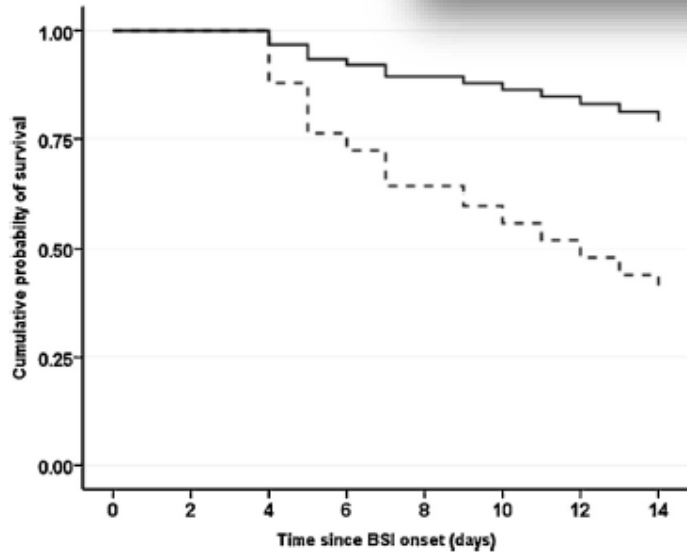


Fig. 1. Cumulative survival probability by Cox regression in 40 neutropenic patients with carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection (BSI) according to treatment regimen after adjustment for septic shock, unresolved neutropenia and empirical therapy. —, combination therapy; ---, monotherapy (hazard ratio = 4, 95% confidence interval 1.25–12.9; $P=0.02$).

- Retrospective study
- 50 CPKP bacteremias in neutropenic patients with hematological malignancies
- 80% primary
- 6 patients died during the first 48 hours

No of active drugs	14-day all cause mortality
1	50%
2	38%
3	33%

Septic shock, unresolved neutropenia and treatment with 1 active drug= independent predictors of death

Παρατεταμένη έγχυση β- λακταμών στην εμπύρετη ουδετεροπενία;

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Extended vs Bolus Infusion of Broad-Spectrum β -Lactams for Febrile Neutropenia: An Unblinded, Randomized Trial

Ron Ram,^{1,2} Yael Halavy,² Odelia Amit,^{1,2} Yael Paran,^{2,3} Eugene Katchman,^{2,3} Bruria Yachini,¹ Svetlana Kor,¹ Irit Avivi,^{1,2} and Ronen Ben-Ami^{2,3}

¹Bone Marrow Transplantation Unit, Tel Aviv Medical Center, ²Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, and ³Infectious Diseases Unit, Tel Aviv Medical Center, Israel

- 105 patients with febrile neutropenia (60% acute leukemia or lymphoma)
- Pip/tazo(90%), ceftazidime(7%), meropenem(3%) in extended infusion(4h) in 47
- Overall response occurred in 35 (74.4%) patients treated with extended infusion and 32 (55.1%) patients treated with bolus infusion ($P = .044$).
- The superiority of extended infusion was greatest for patients with clinically documented infections (overall response, 68.4% [13/19] vs 35.7% [10/28]; $P = .039$) and specifically for those with pneumonia (80% [4/5] vs 0% [0/8]; $P = .007$).

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

Εμπύρετη Ουδετεροπενία: ενδείξεις προσθήκης αγωγής για Gram θετικά

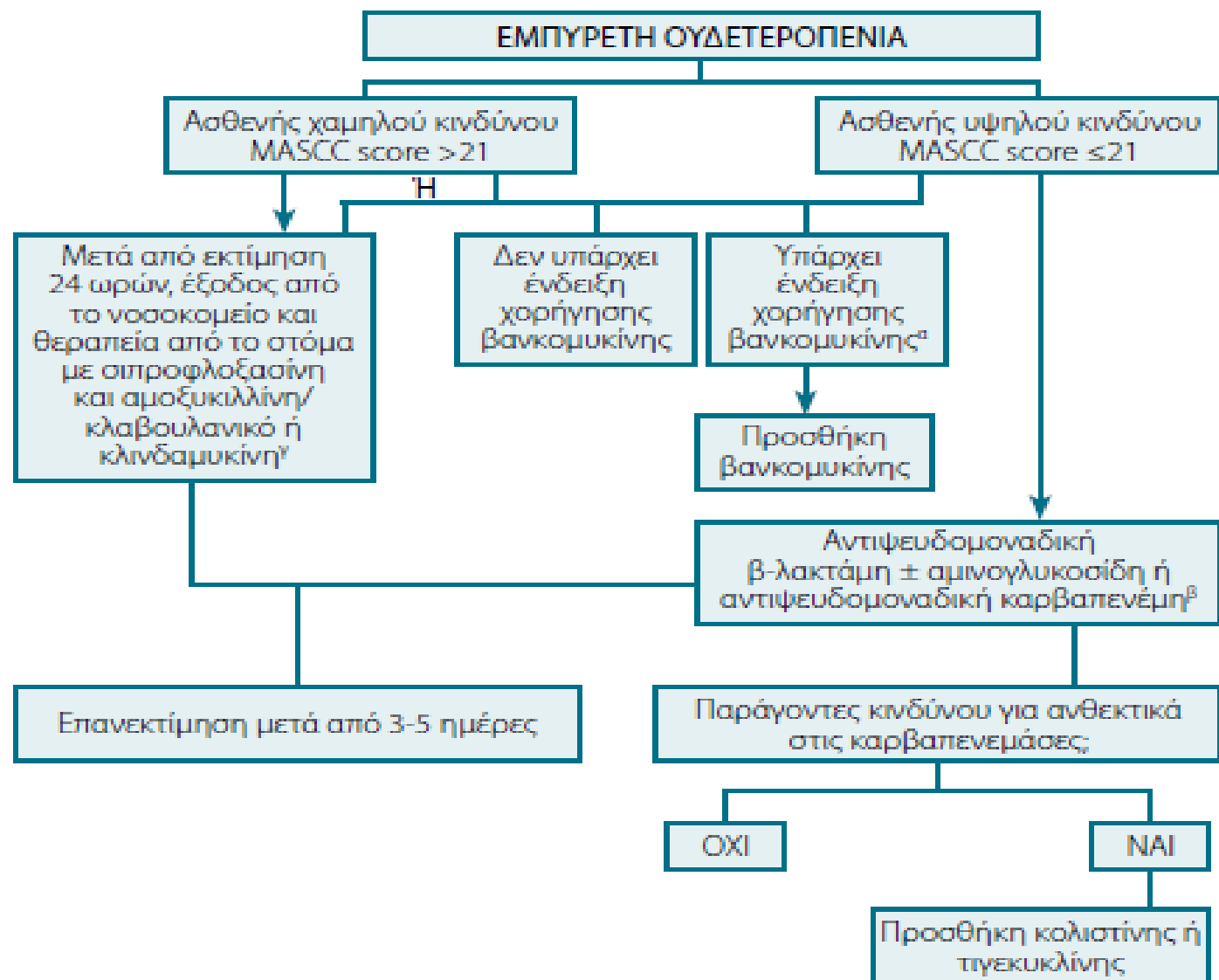
- Αιμοδυναμική αστάθεια ή άλλο κριτήριο σοβαρής σήψης
- Ενημέρωση από το μικροβιολογικό εργαστήριο για gram θετικό στο αίμα
- Κλινική υποψία λοίμωξης κεντρικού φλεβικού καθετήρα
- Λοίμωξη δέρματος ή μαλακών μορίων
- Γνωστός αποικισμός από MRSA, VRE, ή ανθεκτικό πνευμονιόκοκκο (ιδιαίτερα αν ο ασθενής έχει υποστεί μεταμόσχευση μυελού)
- Βαριά βλεννογονίτις αν έχουν χορηγηθεί κινολόνες σαν προφύλαξη
- Χρήση της κεφταζιμτίμης ή της αζτρεονάμης στην αρχική εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή
- Κλινικά τεκμηριωμένη πνευμονία

Εμπύρετη Ουδετεροπενία . Προσθήκη αντιβιοτικού για gram θετικά

- Αντιβιοτικά με δράση έναντι gram θετικών που χρησιμοποιούνται όταν υπάρχει ένδειξη είναι κυρίως τα γλυκοπεπτίδια και κυρίως η βανκομυκίνη με την οποία υπάρχει και η μεγαλύτερη κλινική εμπειρία Για την τεικοπλανίνη η εμπειρία είναι περιορισμένη
- Εναλλακτικά και σε περίπτωση λοίμωξης από MRSA ή VRE, μπορούν να χρησιμοποιηθούν η λινεζολίδα και η νταπτομυκίνη
 - Επιθυμητή η μέτρηση επιπέδων ορού για την βανκομυκίνη
 - Η νταπτομυκίνη είναι ακατάλληλη αν υπάρχει κλινική ή ακτινολογική υποψία πνευμονίας
 - Με τη λινεζολίδα καθυστερεί η ανάπτυξη του μυελού

Εμπύρετη Ουδετεροπενία και Νεοπλασματικά Νοσήματα

Σχήμα 1. Αρχική εμπειρική θεραπεία εμπύρετης ουδετεροπενίας.



Σχήμα πρωθύστερον..

- Ο ασθενής με τον ουδετεροπενικό πυρετό, πριν αξιολογηθεί για τον κίνδυνο επιπλοκών και τη δυνατότητα εξωνοσοκομειακής θεραπείας, αξιολογείται και αντιμετωπίζεται ΑΜΕΣΑ για τον ουδετεροπενικό πυρετό (medical emergency)

Triage patients with fever seeking emergency medical care within 6 weeks of receiving chemotherapy

- Assume bacterial infection
- Document fever* and draw pretreatment blood samples

Within 15 minutes of triage

Conduct systematic assessment to maximize chances of establishing clinical and microbiologic diagnoses that may affect antibacterial choice and prognosis

Αιματολογικός, βιοχημικός έλεγχος, κ/ες, απεικόνιση θώρακος και ρινοφαρυγγικό έκκριμα για ιούς αν σχετικά συμπτώματα, γαλακτικό

Within 1 hour of triage

Administer empirical antibiotics‡

Πρώτη δόση με αντιψευδομοναδική β-λακτάμη ±αμινογλυκοσίδη όπως επί FN, στο ΤΕΠ, τη ΜΒΝ, ή την κλινική μετά από εισαγωγή

High Risk Inpatient management

Identification of candidates for outpatient management

Low Risk Outpatient management

Patients should be observed for ≥ 4 hours before discharge

Expert panel Consensus

Στον ογκολογικό ασθενή με ουδετεροπενικό πυρετό και χαμηλό κίνδυνο επιπλοκών που είναι υποψήφιος για εξωνοσοκομειακή θεραπεία ποιά η επιλογή εμπειρικής θεραπείας per os;

- Σιπροφλοξασίνη και αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό
- ή σιπροφλοξασίνη και κλινδαμυκίνη (αν αλλεργία στην πενικιλίνη)
- ή λεβοφλοξασίνη, μοξιφλοξασίνη

- ❖ Η σιπροφλοξασίνη δεν μπορεί να χορηγηθεί αν τα ποσοστά αντοχής >20%
- ❖ Η σιπροφλοξασίνη δεν μπορεί να χορηγηθεί αν την έχει λάβει σαν προφύλαξη ο ασθενής
- ❖ Οι νεώτερες κινολόνες δεν έχουν δοκιμασθεί σε RCTs

Ουδετεροπενικό εμπύρετο και εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση στην Ελληνική πραγματικότητα

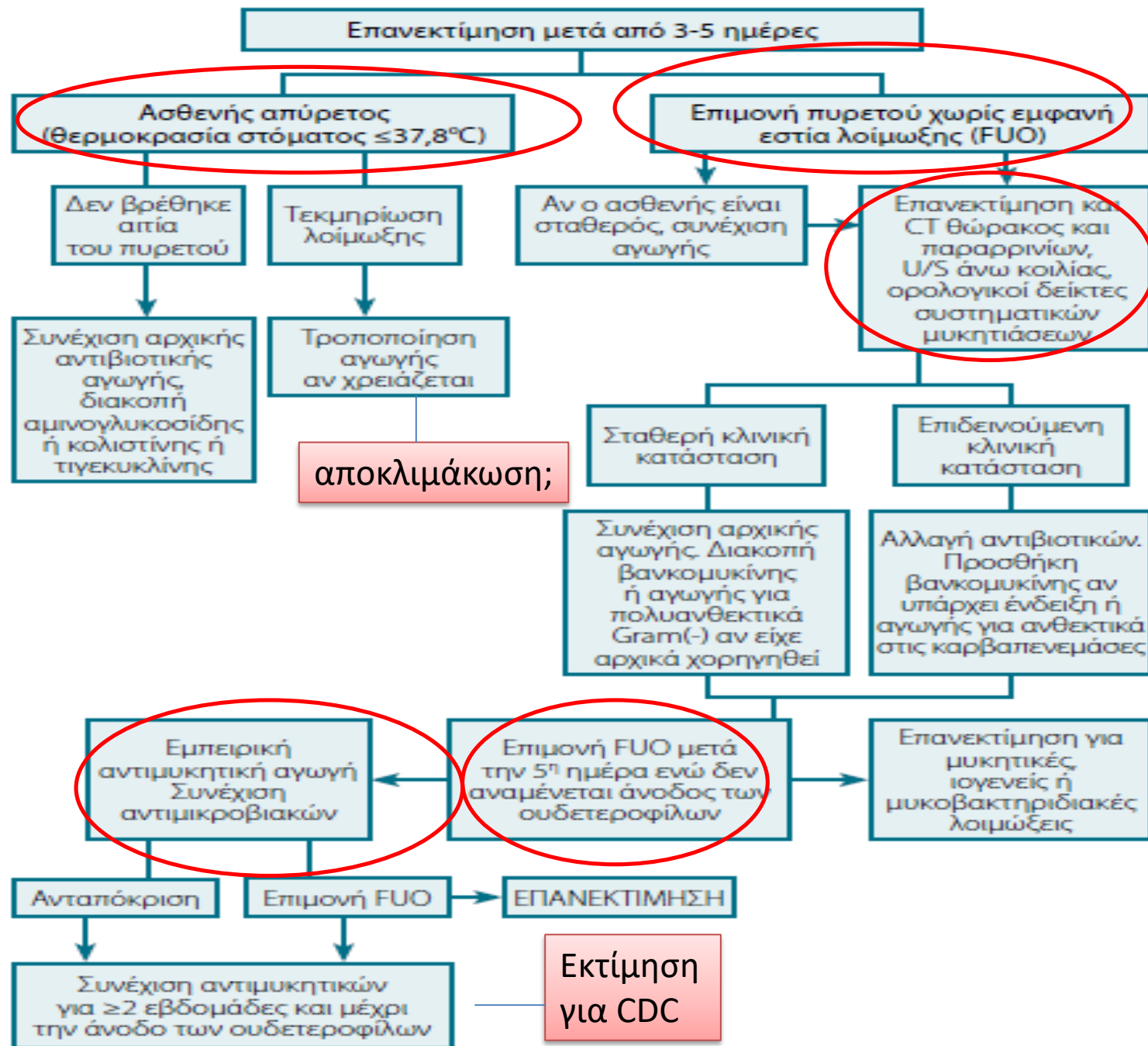
- ❑ Δυνατή σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους που λαμβάνουν χημειοθεραπεία και πληρούν τα κριτήρια χαμηλού κινδύνου για επιπλοκές
- ❑ Η πρώτη δόση των αντιβιοτικών χορηγείται άμεσα και ενδοφλέβια σύμφωνα με τους κανόνες αντιμετώπισης της εμπύρετης ουδετεροπενίας
- ❑ Παρακολούθηση με per os ή IV αγωγή για 4-48 ώρες και αγωγή στο σπίτι με νεώτερη κινολόνη ή σιπροφλοξασίνη +αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό
- ❑ Κατάλληλες κοινωνικές συνθήκες και συνθήκες διαβίωσης για τη σωστή παρακολούθηση του ασθενούς
- ❑ Οργάνωση στο ογκολογικό κέντρο για συχνή τηλεφωνική επικοινωνία/επισκέψεις ανα 2 ημέρες μέχρι απυρεξίας

- ❖ Επιφύλαξη για την αντοχή στην Ελληνική πραγματικότητα
- ❖ Επιφύλαξη για τη δυνατότητα των ογκολογικών κέντρων να ανταποκριθούν στις προϋποθέσεις στενής παρακολούθησης για την εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση του ουδετεροπενικού πυρετού
- ❖ Φαίνεται πιο εφικτό το σύστημα early discharge

Στρατηγική κατά τη διάρκεια του επεισοδίου εμπύρετης ουδετεροπενίας


Η πρώτη εκτίμηση της αρχικής εμπειρικής
αντιμικροβιακής αγωγής γίνεται αφού
ολοκληρωθούν οι πρώτες 72-96 ώρες θεραπείας.

Σχήμα 2. Επανεκτίμηση ουδετεροφιλικού ασθενούς επί επιμονής του πυρετού.



**Αποκλιμάκωση
στον ασθενή με
εμπύρετη
ουδετεροπενία;**

De-escalation and discontinuation strategies in high-risk neutropenic patients: an interrupted time series analyses of antimicrobial consumption and impact on outcome

Giulia la Martire^{1,2}  • Christine Robin^{1,3} • Nadia Oubaya⁴ • Raphaël Lepeule⁵ • Florence Beckerich^{1,3} • Mathieu Leclerc^{1,3} • Walid Barhoumi¹ • Andréa Toma¹ • Cécile Pautas¹ • Sébastien Maury^{1,3} • Wiem Akrouf⁶ • Catherine Cordonnier-Jourdin⁶ • Vincent Fihman^{7,8} • Mario Venditti² • Catherine Cordonnier^{1,3}

Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2018

Djamel Mokart
Géraldine Slehofer
Jérôme Lambert
Antoine Sannini
Laurent Chow-Chine
Jean-Paul Brun
Pierre Berger
Ségolène Duran
Marion Faucher
Jean-Louis Blache
Colombe Saillard
Norbert Vey
Marc Leone

De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: results from an observational study

Intensive Care Med 2014

Εμπύρετη ουδετεροπενία : Τροποποίηση της αγωγής κατά τη διάρκεια του επεισοδίου

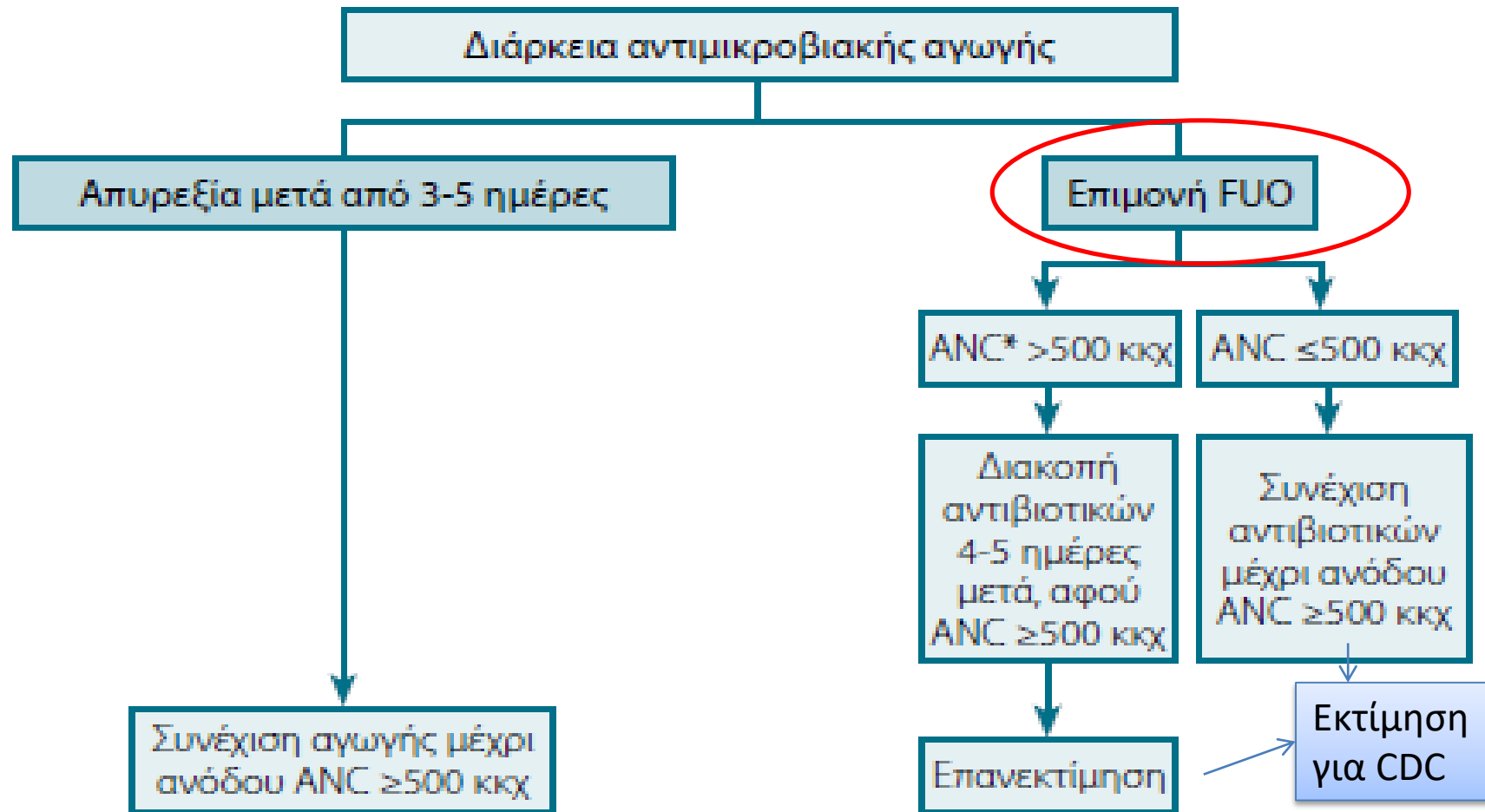
- Επί ενδείξεων προσθήκη για gram θετικά ή πολυανθεκτικά gram αρνητικά
- Αν αρχικά προσετέθησαν και δεν απομονώθηκαν στη συνέχεια, διακοπή
- Αν επιμονή του πυρετού σε σταθερό κατά τα άλλα ουδετεροπενικό ασθενή, δεν αλλάζουμε αγωγή, αλλά επιμένουμε στο αρχικό σχήμα

**Εμπύρετη ουδετεροπενία : Στις 72-96 ώρες,
απύρετος ασθενής
Διάρκεια αγωγής στον ασθενή που ανταποκρίθηκε**

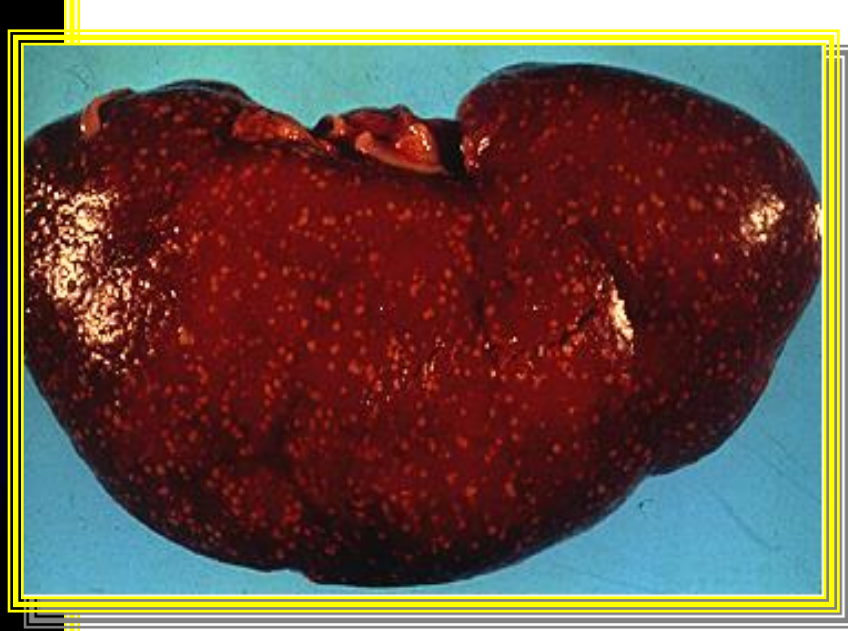
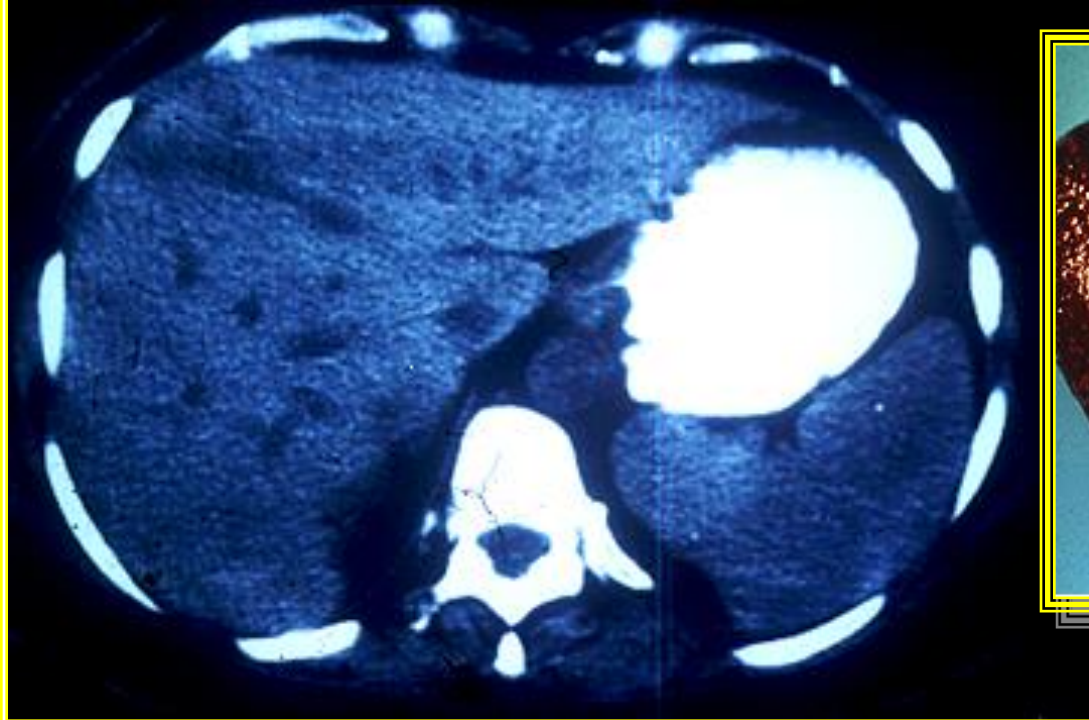
- Αν πρόκειται για πυρετό αγνώστου αιτιολογίας σε σταθερό ασθενή, η αγωγή συνεχίζεται μέχρι την ανάκαμψη των ουδετεροφίλων
- Αν τεκμηριώθηκε λοίμωξη, η διάρκεια της αγωγής καθορίζεται από το είδος της λοίμωξης (π.χ. 10 μέρες για την βακτηριαιμία) και την ανάκαμψη των ουδετεροφίλων (απαιτείται άνοδος των ουδετεροφίλων >500 κκχ για να διακοπεί η αγωγή)
- Στην περίπτωση βακτηριαιμίας πρέπει να τεκμηριωθεί και η αποστείρωση των αιμοκαλλιεργείων (μετά από 72 ώρες κατάλληλης αγωγής), ειδικά αν ο ασθενής φέρει ΚΦΚ

Εμπύρετη ουδετεροπενία

Σχήμα 3. Διάρκεια αντιμικροβιακής αγωγής.



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



CDC=Chronic Disseminated Candidiasis

Χρονία διάσπαρτη καντιτίαση: ουδετεροπενικοί ασθενείς με αιματολογική κακοήθεια σε φάση ανάκαμψης των ουδετεροφίλων. Πυρετός που επιμένει, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, βλάβες ήπατος- σπληνός υπερηχογραφικά ή στην CT. Αρνητικές αιμοκαλλιέργειες, 30% απομόνωση του παθογόνου από βιοψία βλάβης. *C. albicans*, *C. tropicalis*. Μακρά αγωγή, τουλάχιστον 6 μηνών και για όσο διαρκεί η ανοσοκαταστολή

Εμπύρετη ουδετεροπενία: Ενδείξεις προσθήκης εμπειρικής αντιμυκητιασικής αγωγής

pmn <500/ mm³ για >7 ημέρες

και

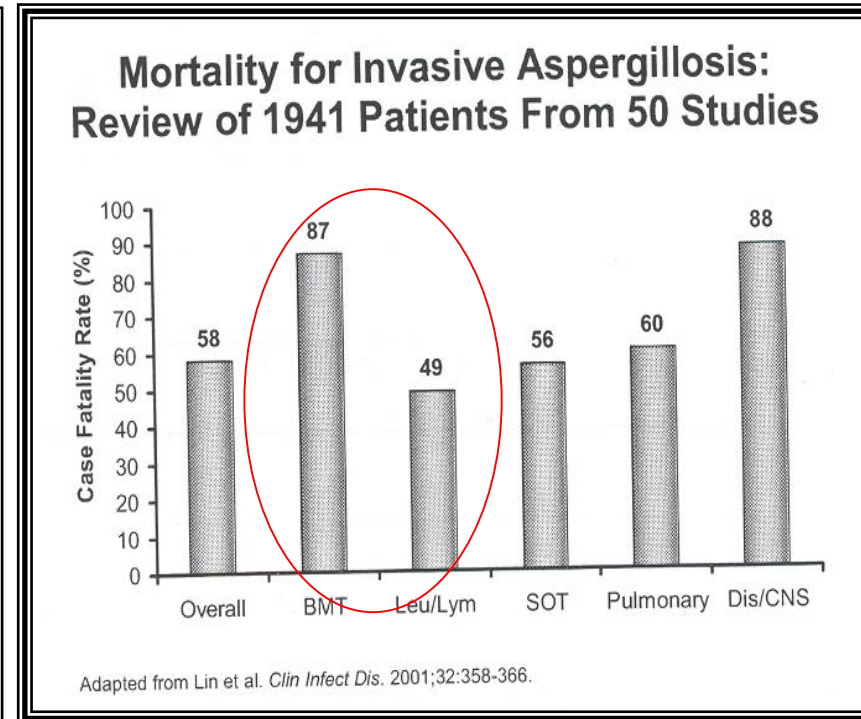
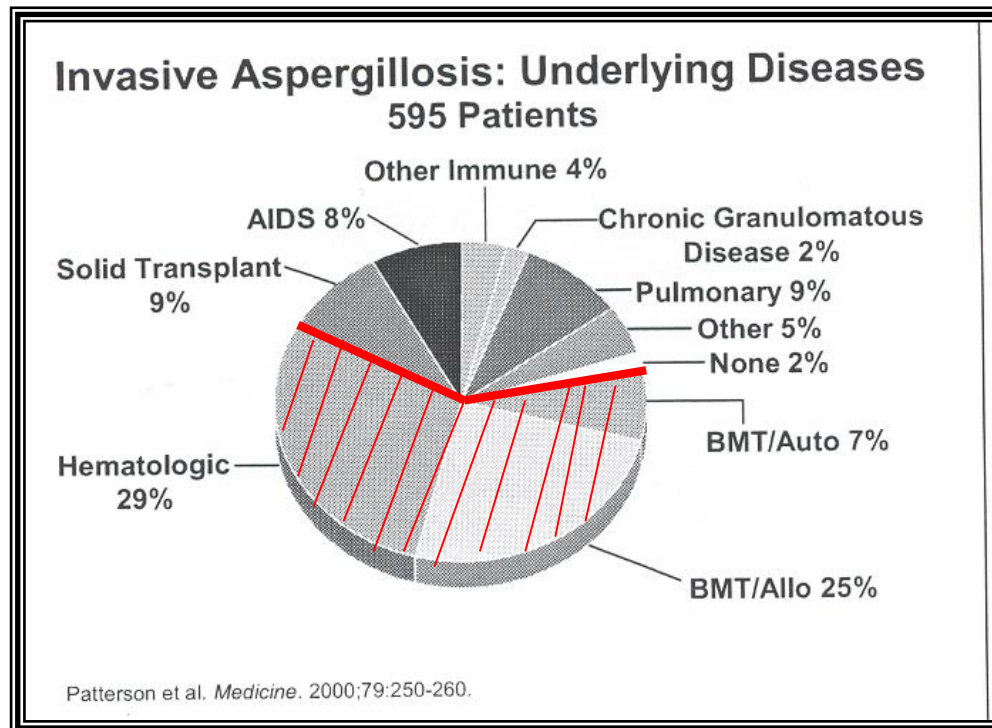
**Πυρετός που επιμένει ή υποτροπιάζει >4 – 7 ημέρες αντιμικροβιακής αγωγής
(A-I) IDSA 2011**

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 (2 θέσεις τουλάχιστον)**
- **Αποικισμός με Aspergillus**
- **Διαδοχικά θετικό τεστ γαλακτομαννάνης**
- **Επιδεινούμενη γενική κατάσταση του ασθενούς**

Ουδετεροπενικός πυρετός : εμπειρική αντιμυκητιακή αγωγή

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



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

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



Οξεία διάσπαρτη καντιτίαση:

κεραυνοβόλος, απειλητική για τη ζωή, σε ουδετεροπενικούς και μη. Εμπύρετο με μακροζώδεις δερματικές βλάβες (10% ουδετεροπενικών) και ενδοφθαλμίτιδα (30% των μη ουδετεροπενικών). Μεταστατικές εντοπίσεις



Ουδετεροπενικός πυρετός 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)**

Πύλες εισόδου κυρίως το αναπνευστικό και το δέρμα

Ασπεργίλλωση - Μουκορμύκωση



Λοίμωξη από *Fusarium* sp



Image Courtesy of D. Graybill
Copyright © 2000 Doctorfungus Corporation

- Δερματική εντόπιση (50-75%)
- Εντόπιση στους πνεύμονες όπως και ο ασπέργιλλος(παραρρίνια, εγκέφαλος)
- Συχνά θετικές αιμοκαλλιέργειες (40%)
- Αντοχή στα υπάρχοντα αντιμυκητιασικά.Φάρμακο εκλογής η βορικοναζόλη
- Υψηλή θνητότητα(50-80%)

Ουδετεροπενικός πυρετός : αξία της πρώιμης 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

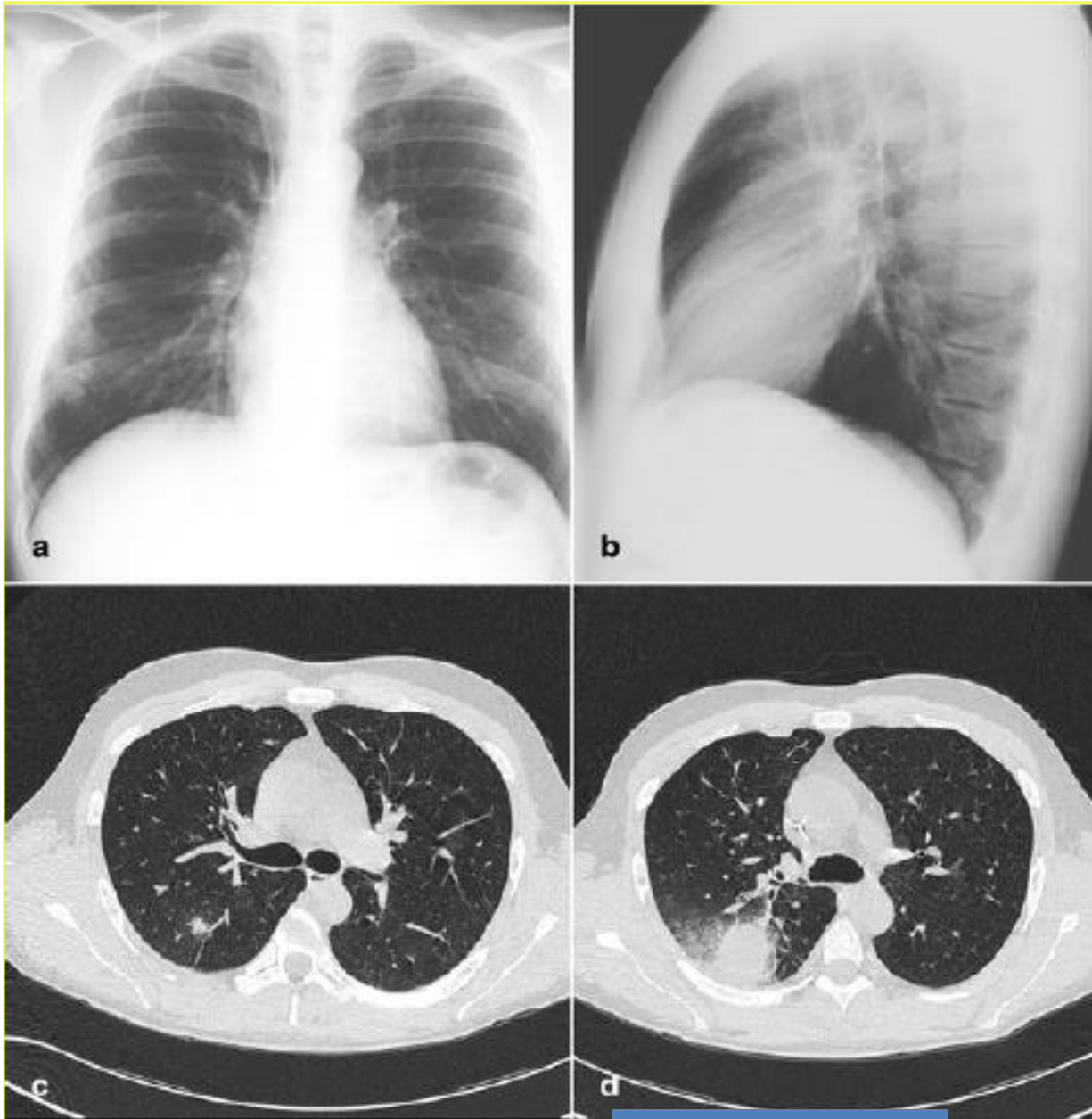
Eur J Radiol 2004; 51:130-8



**Ουδετεροπενικό
ς πυρετός : αξία
της πρώιμης
HRCT**



Εμπύρετη ουδετεροπενία: 3ο 24ωρο

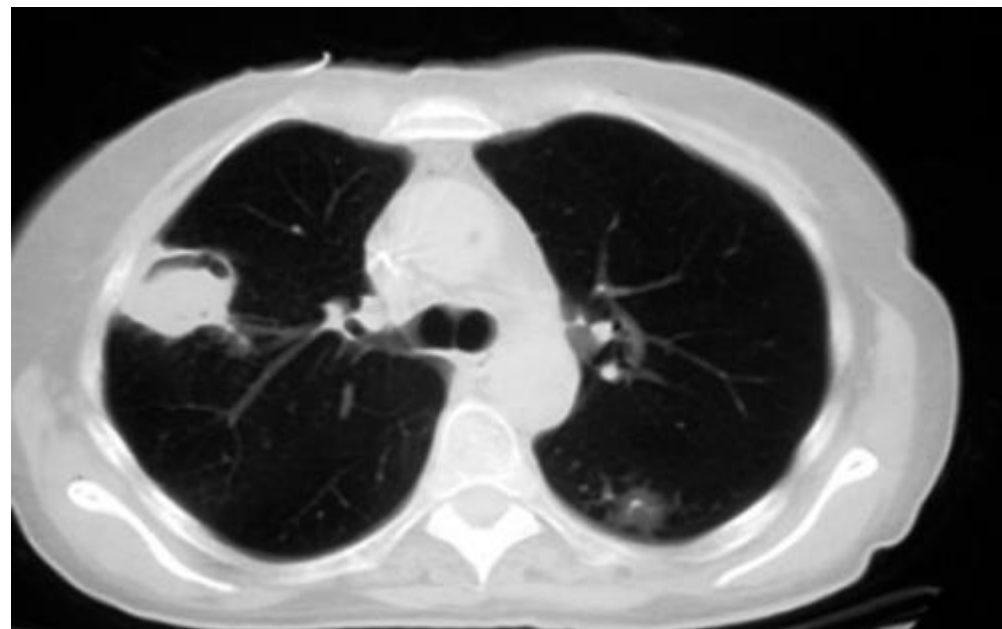
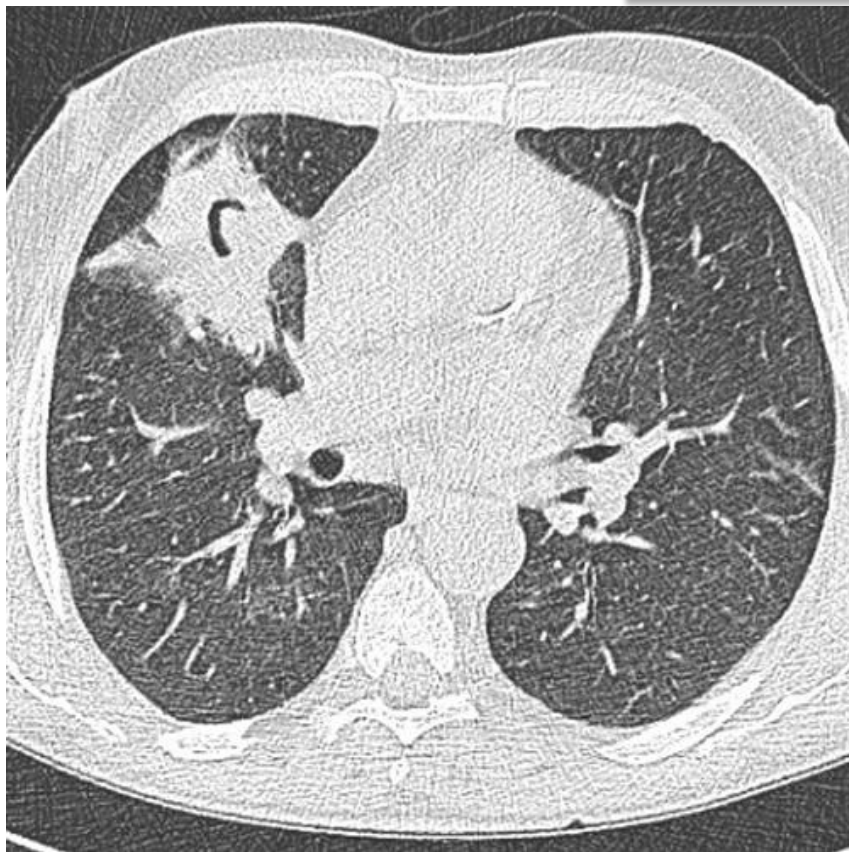


HALO SIGN

Ουδετεροπενικός πυρετός : αξία της πρώιμης HRCT

**Βαριά ουδετεροπενία
>10 ημέρες
Ουδετεροπενικός
πυρετός 4^ο 24ωρο**

Ουδετεροπενικός πυρετός : αξία της πρώιμης HRCT



Air-crescent sign
Αρχόμενη κοιλότητα
Καθυστερημένη εικόνα (14^η ημέρα)
στην διηθητική ασπεργίλλωση

Εμπειρική αντιμυκητιακή αγωγή στην εμπύρετη ουδετεροπενία

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

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.

Στις ελληνικές οδηγίες δεν λαμβάνεται θέση
70-80% δεν είναι διαθέσιμοι οι ορολογικοί δείκτες

IDSA 2011

Διάρκεια της εμπειρικής αντιμυκητικής αγωγής

- ❖ Αν ο ασθενής είναι απύρετος και τα ουδετερόφιλα έχουν αποκατασταθεί, η θεραπεία μπορεί να διακοπεί.
- ❖ Αν ο ασθενής είναι απύρετος και κλινικά σταθερός αλλά η ουδετεροπενία επιμένει, η αγωγή μπορεί να διακοπεί μετά από 2 εβδομάδες.
- ❖ Αν ο ασθενής είναι κλινικά ασταθής και ο πυρετός επιμένει, η αγωγή συνεχίζεται μέχρι υποχώρησης του πυρετού και αποκατάστασης της ουδετεροπενίας.
- ❖ Σε τεκμηριωμένη συστηματική μυκητίαση, η θεραπεία συνεχίζεται μέχρι πλήρους υποχώρησης των κλινικών και παρακλινικών σημείων της λοίμωξης, διάστημα που μπορεί να παραταθεί για μήνες.

Προφύλαξη εμπύρετης
ουδετεροπενίας

Εμπύρετη ουδετεροπενία : Πρόληψη Μέτρα υγιεινής

- ❑ ΟΧΙ επισκεπτήριο
- ❑ ΟΧΙ λουλούδια και γλάστρες
- ❑ ΟΧΙ υπόθετα, ταμπουρς, δακτυλική εξέταση
- ❑ ΕΙΔΙΚΗ ΔΙΑΙΤΑ (όχι ωμά, μη παστεριωμένα, κονσέρβες, συντηρημένα τρόφι



✓ ΑΥΣΤΗΡΗ, ΣΧΟΛΑΣΤΙΚΗ
ΤΗΡΗΣΗ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΧΕΡΙΩΝ

✓ Μέτρα επαφής

Εμπύρετη ουδετεροπενία : Πρόληψη Μέτρα υγιεινής

- Καθημερινή επισκόπηση δέρματος σε όλες τις θέσεις και καθημερινό μπάνιο. υγιεινή περινέου μετά την κένωση
- Καλή στοματική υγιεινή (πλύσεις, μαλακό βούρτσισμα)
- Περιποίηση ΚΦΚ (όχι νερό, αποστειρωμένα γάντια)
- Ανοσοποίηση **προσωπικού**
- Όχι εμβόλια με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς
- Φίλτρα HEPA και θετική πίεση σε HSCT και ουδετεροπενία με κατασκευές στο νοσοκομείο

Προφυλακτική χορήγηση αυξητικών παραγόντων

Οι αυξητικοί παράγοντες μπορούν να χρησιμοποιηθούν προφυλακτικά σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με αναμενόμενη μακρά διάρκεια ουδετεροπενίας ($\geq 7-10$ ημέρες) και σημαντικό κίνδυνο για εμπύρετο επεισόδιο ($>20\%$).

Η χορήγησή τους μπορεί να μειώσει τον απαιτούμενο χρόνο για την αποκατάσταση των ουδετεροφίλων και τη συχνότητα εμφάνισης εμπύρετων επεισοδίων, δεν έχει όμως αποδειχθεί να μειώνει τη συνολική θνητότητα των ασθενών που λαμβάνουν αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία.

Αντιμικροβιακή προφύλαξη στον απύρετο ουδετεροπενικό ασθενή

- Fluoroquinolone prophylaxis should be considered **for high-risk patients with expected durations of prolonged and profound neutropenia (ANC <100 cells/mm³ 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).**

Αντιμικροβιακή προφύλαξη στον απύρετο ουδετεροπενικό ασθενή

- Η χορήγηση χημειοπροφύλαξης δεν συνιστάται σε ασθενείς με αναμενόμενη διάρκεια ουδετεροπενίας <7 ημερών, όπως οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία για συμπαγείς όγκους, και σε ασθενείς με χρόνια ουδετεροπενία λόγω νόσου (π.χ. απλαστική αναιμία, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα) και όχι λόγω αντινεοπλασματικής χημειοθεραπείας

Αντιμικροβιακή προφύλαξη στον απύρετο ουδετεροπενικό ασθενή

🌐 Σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών, όπως οι ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων και οι ασθενείς υπό εντατική χημειοθεραπεία για αιματολογικές κακοήθειες, με αναμενόμενη διάρκεια σοβαρής (≤ 100) ουδετεροπενίας >7 ημέρες, δεν μπορεί να αποκλεισθεί όφελος από την αντιμικροβιακή προφύλαξη με χορήγηση κινολονών από το στόμα ή ενδοφλεβίως, με την προϋπόθεση ότι οι κινολόνες και κυρίως η σιπροφλοξασίνη που χορηγείται κατά κανόνα, διατηρούν τη δραστηρότητά τους έναντι των Gram αρνητικών μικροοργανισμών του νοσοκομείου στο οποίο πρόκειται να χρησιμοποιηθούν.

🌐 Η χορήγηση της χημειοπροφύλαξης διαρκεί μέχρι την αποκατάσταση των ουδετεροφίλων (>500 κκχ) ή μέχρι την εμφάνιση εμπυρέτου επεισοδίου.

Προφύλαξη με αντιμυκητιασικά στον απύρετο ουδετεροπενικό ασθενή

- 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).

Προφύλαξη με αντιμυκητιασικά στον απύρετο ουδετεροπενικό ασθενή

Προφύλαξη κατά των υφομυκητιάσεων (ασπεργίλλου): (Σε ασθενείς υψηλού κινδύνου)

- Σε ενήλικους ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο που λαμβάνουν εντατική χημειοθεραπεία
- Σε ασθενείς με μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, εφόσον προηγήθηκε και έπεται της μεταμόσχευσης μακρά περίοδος σοβαρής ουδετεροπενίας (>15 ημέρες).
- Χορηγούνται η ποσακοναζόλη και η βορικοναζόλη
- Η απόφαση για χορήγηση προφύλαξης θα πρέπει να στηρίζεται και στη συχνότητα των συστηματικών υφομυκητιάσεων στο κάθε κέντρο.

Προφύλαξη με αντιμυκητιασικά στον απύρετο ουδετεροπενικό ασθενή

Προφύλαξη κατά των επιφανειακών μυκητιάσεων και της καντιντίασης(οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου για υφομυκητιάσεις)

- σε ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων
- συνιστάται η χορήγηση φλουκοναζόλης (400mg/24ωρο), μिकाφουγκίνης (50 mg/24ωρο) και βορικοναζόλης (200 mg x 2/24ωρο)
- για την περίοδο από την ημέρα της μεταμόσχευσης μέχρι την εγκατάσταση του μοσχεύματος (engraftment).

