

Σήψη και ουδετεροπενικός ασθενής

Ψυχογυιού Μήνα

Αναπλ. Καθ. Παθολογίας Λοιμώξεων

Α' Παθολογική Κλινική, ΕΚΠΑ

1. Τι ορίζουμε ως **ουδετεροπενικό εμπύρετο**;
2. Τι ορίζουμε **σήψη**;
3. Διαφέρει η διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση του ουδετεροπενικού ασθενούς στην αντιμετώπιση της σήψης;

Άνδρας ηλικίας 30 ετών εισάγεται στο Νοσοκομείο με αδυναμία, καταβολή, πετέχειες και πανκυτταροπενία [Hct=22%, WBC=1200 (pmn=500), PLT=30,000]

Τίθεται η διάγνωση της ΟΜΛ

Τοποθετείται ΚΦΚ τύπου Hickman.

Την 5η ημέρα, κατά την ΧΜΘ, ο ασθενής εμφανίζει πυρετικό κύμα 38.3 °C (θερμοκρασία μετώπου), χωρίς εμφανή εστία λοίμωξης.

Σε νέα γενική αίματος : Ht=21%, WBC=700 (pmn=80), PLT=10000

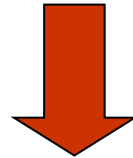
Ο ασθενής εμφανίζει το σύνδρομο της εμπύρετης ουδετεροπενίας;

1. ΝΑΙ

2. ΟΧΙ

Εμπύρετη Ουδετεροπενία

Τι ορίζουμε ως **ουδετεροπενία**;

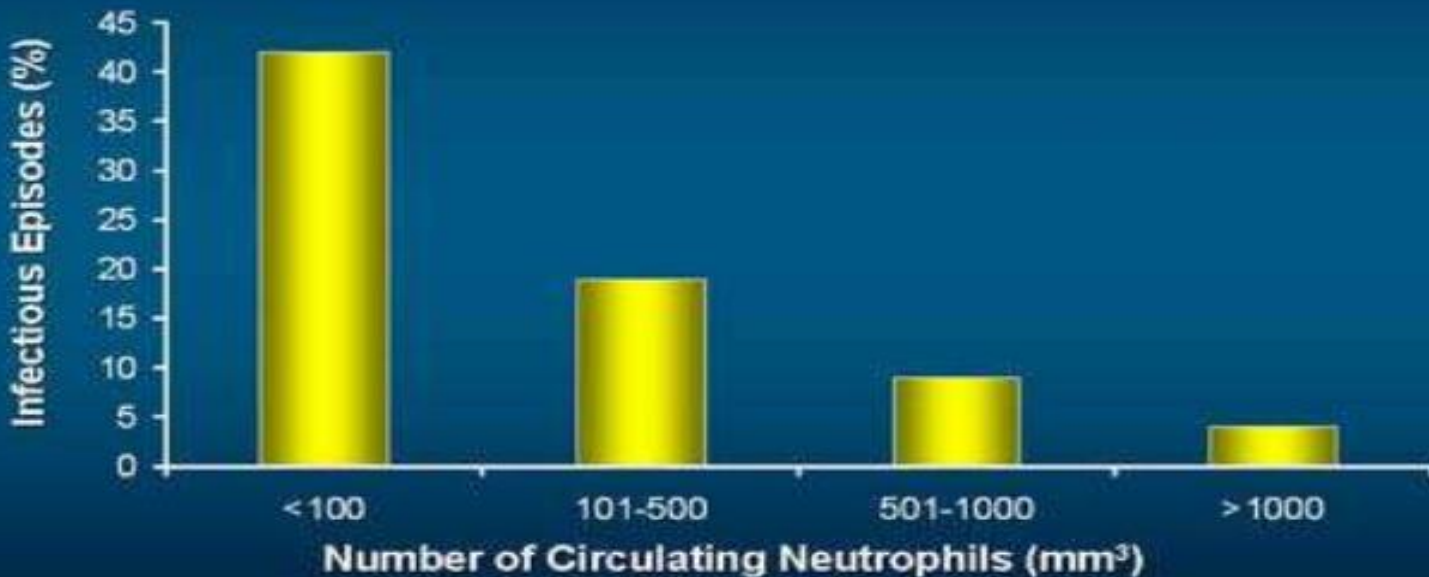


πολυμορφοπύρηννα $< 500/\text{mm}^3$ ή $< 1000/\text{mm}^3$
με προοπτική μείωσης σε < 500 τις επόμενες
48 ώρες

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

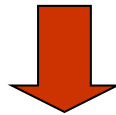
Ο κίνδυνος λοιμώξεων άρχιζε αυξανόμενος όταν τα πολυμορφοπύρρηνα μειώνονταν <math><1000/\text{mm}^3</math> και ήταν μέγιστος σε επίπεδα <math><100/\text{mm}^3</math>

Episodes of Severe Infection Related to Number of Circulating Neutrophils



Εμπύρετη Ουδετεροπενία

Τι ορίζουμε ως **πυρετό;**



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

ή

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

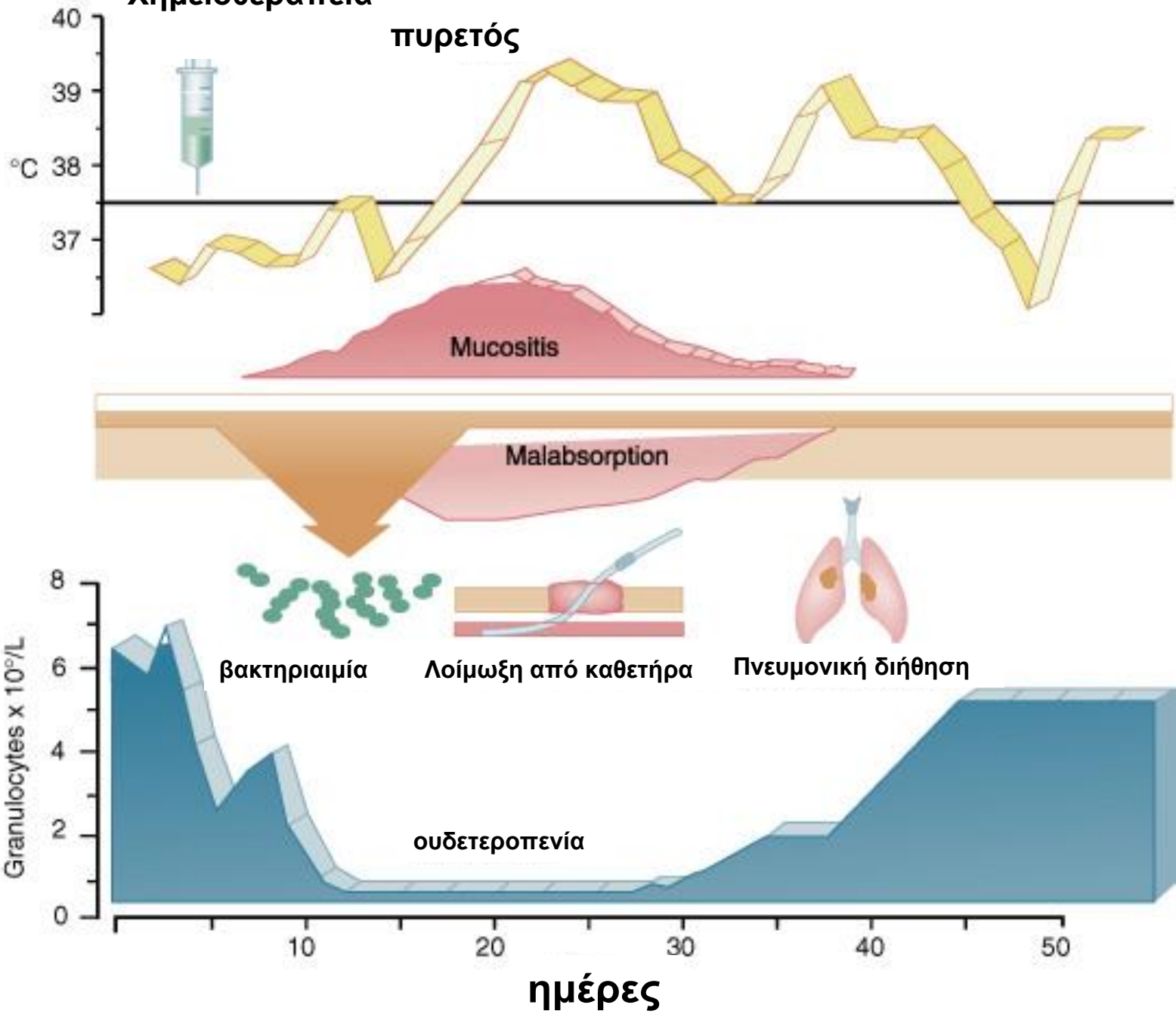
Θερμομέτρηση : από το στόμα, ή αντίστοιχη «κεντρική» θέση (μέτωπο, αυτί). Η θερμοκρασία μετρούμενη από τη μασχάλη είναι μισό βαθμό μικρότερη από την αντίστοιχη του στόματος ($\geq 37.9^{\circ}\text{C}$ το αντίστοιχο ύψος του πυρετικού κύματος)

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

Η εμπύρετη ουδετεροπενία είναι ιατρικώς επείγουσα κατάσταση;

1. Πάντα
2. Ναι αν ο ασθενής έχει αιμοδυναμική αστάθεια
3. Ναι αν ο ασθενής έχει <100 πολυμορφοπύρρηνα
4. Ναι αν ο ασθενής έχει βαριά βλεννογονίτιδα

Χημειοθεραπεία



Incidence of Febrile Neutropenia → Febrile Mucositis

	LOW	HIGH
Type of chemotherapy	« Standard » chemotherapy for solid tumor, lymphoma, myeloma	Induction / consolidation chemotherapy for acute leukemia autologous or allogeneic HSCT
Disruption of mucous Membranes	+	+++
Duration of profound neutropenia < 0.1 G/L	≤ 7 days	≥ 7 days
FEBRILE NEUTROPENIA	5 – 20 %	80 – 100%

Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index

Συμπτώματα ήπια, μέτρια, σοβαρά

Αρτηριακή πίεση <90, >90mmHg

Ενεργό COPD

Συμπαγής όγκος ή όχι

Προηγούμενη μυκητιασική λοίμωξη ή μη

Αφυδάτωση, ανάγκη χορήγησης υγρών

Έναρξη εμπυρέτου ως εξωτερικός ασθενής

Ηλικία <60, >60 έτη

The MASCC Risk Index for Prediction of the Absence of Serious Complications

Klastersky et al., J Clin Oncol, 2000; 18: 3038-51

Characteristic	Weight
Burden of illness: no or mild	5
moderate	3
No hypotension	5
No COPD	4
Solid tumor or no previous fungal infection	4
No dehydration	3
Outpatient status	3
Age < 60 years	2
Maximum score	26

1. IDSA-ECIL 2011 Definition of High-Risk Patients

- MASCC score < 21
- Profound neutropenia ($ANC \leq 100$ cells/mm³) anticipated to extend > 7 days
- Presence of any co-morbid medical problem including but not limited to:
 - Hemodynamic instability
 - Oral or GI mucositis that interferes with swallowing or causes severe diarrhea
 - GI symptoms, including abdominal pain, nausea and vomiting, or diarrhea
 - Neurologic or mental status changes of new onset
 - Intravascular catheter infection, especially catheter tunnel infection
 - New pulmonary infiltrate or hypoxemia, or underlying chronic lung disease
- Evidence of hepatic insufficiency
 - Aminotransferase levels > 5 x ULN
- Evidence of renal insufficiency
 - Creatinine clearance of < 30 mL/min

These patients should initially receive IV empirical antibiotic therapy in the hospital (B-I)

Εμπύρετη Ουδετεροπενία

- **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 κυριώτερο αίτιο νοσηρότητας, θνητότητας και νοσηλείας στο νοσοκομείο.
- Παραμένει ιατρικώς επείγουσα κατάσταση (λόγω υψηλής θνητότητας τις πρώτες 48 ώρες)

Εμπύρετη Ουδετεροπενία

- Στον ουδετεροπενικό ασθενή υστερεί σημαντικά η ικανότητα φλεγμονώδους αντίδρασης
- 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. Την συνοδεύει η υψηλότερη θνητότητα
- Οι βακτηριαμίες καταγράφονται στο 10-25% και αποτελούν τη σαφέστερα τεκμηριούμενη λοίμωξη

Εμπύρετη Ουδετεροπενία : η ικανότητα φλεγμονώδους αντίδρασης υστερεί σημαντικά

πνευμονία : βήχας παραγωγικός 50-60%

πυώδη πτύελα 8%

μη μουσικοί ρόγχοι 59%

φαρυγγίτιδα : πυώδες εξίδρωμα 22%

ουρολοίμωξη : δυσουρία 33-44%

πυουρία 11%

κυτταρίτιδα περινέου : κλυδασμός <6%

μηνιγγίτιδα : χωρίς μηνιγγιτιδικά σημεία, χωρίς
πλειοκυττάρωση στο ENY

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


Λοιμώξεις σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες

Τι δεν πρέπει να ξεχνάμε;

- Ουδετεροπενία
Λόγω θεραπείας ή συμμετοχής του μυελού
- Υπογαμμασφαιριναιμία
- Δυσλειτουργία των T λεμφοκυττάρων
- Βλάβη των βλεννογόνων
- Νέες θεραπείες όπως μονοκλωνικά αντισώματα : εμφάνιση νέων λοιμώξεων (παλιότερα σπάνιες όπως CMV)

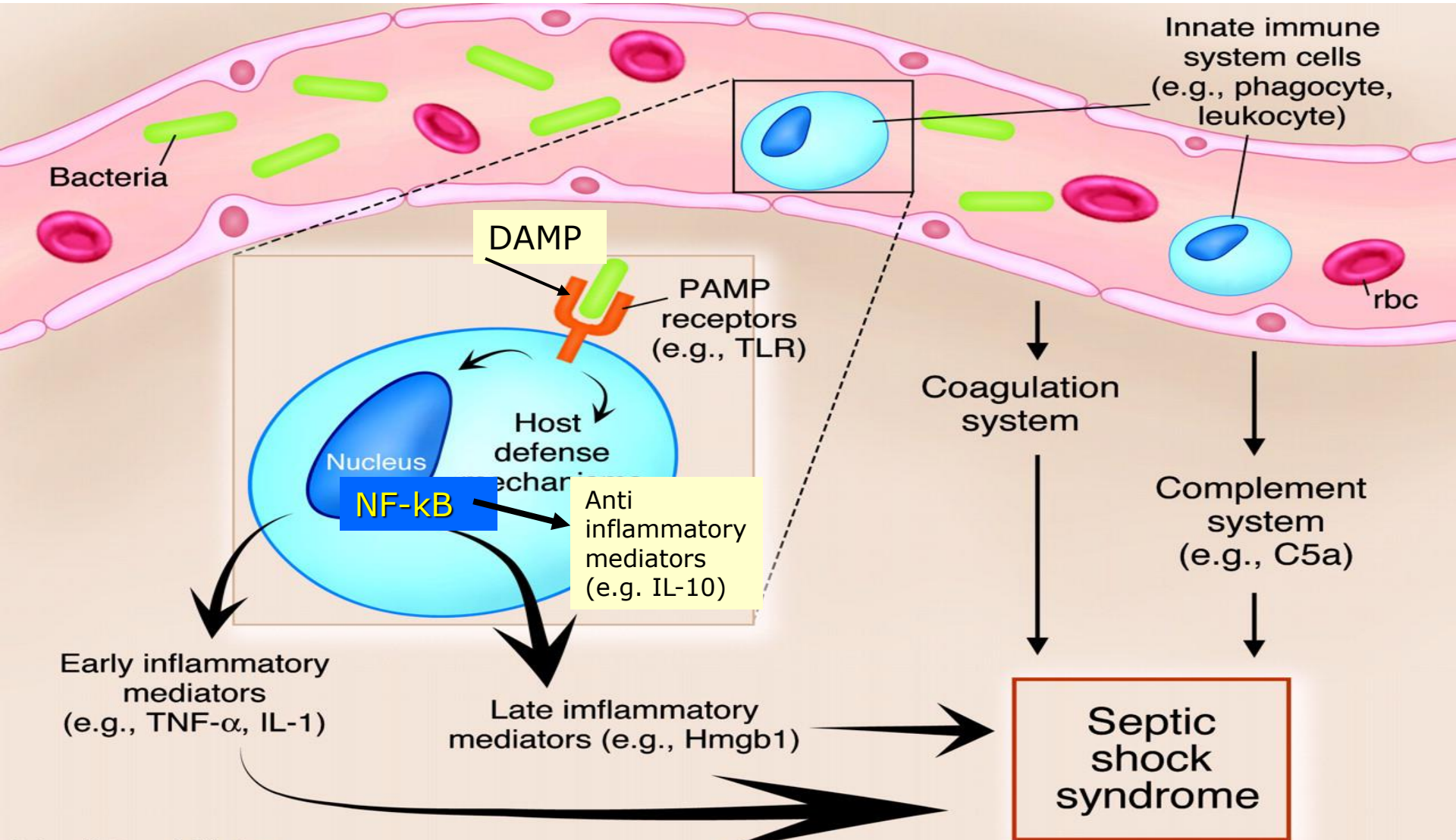
ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΟΥ ΣΗΠΤΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Η παθογένεια του σηπτικού συνδρόμου περιλαμβάνει μια πολύπλοκη αντίδραση ανάμεσα:

- στον παθογόνο μικροοργανισμό
 - στο ανοσιακό σύστημα
 - και στο μηχανισμό της πήξεως του ξενιστή
- 

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΟΥ ΣΗΠΤΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

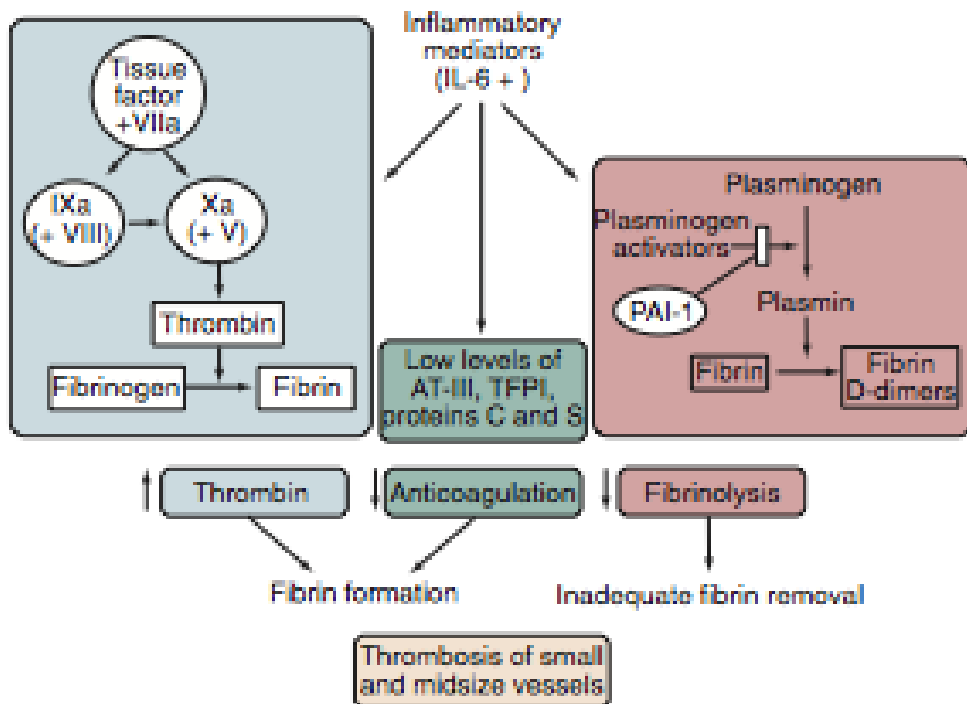
Αναγνώριση παθογόνων και παραγωγή κυτταροκινών



Παθογένεση της σήψης

- ◆ Η ενεργοποίηση της φλεγμονής και της πήξης είναι σημαντική στη παθογένεση της σήψης.
- ◆ Στη σήψη, η ενεργοποίηση της εξωγενούς οδού της πήξης από τον ιστικό παράγοντα οδηγεί σε αυξημένη πηκτικότητα με ταυτόχρονη διαταραχή των ανασταλτικών μηχανισμών της πήξης και της ινωδόλυσης με αποτέλεσμα **προ-πηκτική κατάσταση** που μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό **θρόμβων στα μικρά αγγεία** που διαταράσσουν την **μικροκυκλοφορία** και προάγουν την **ανεπάρκεια οργάνων**

ΣΗΨΗ



Ενδοθηλιακά κύτταρα

ΥΠΕΡΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑ

↑ Tissue Factor

ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ

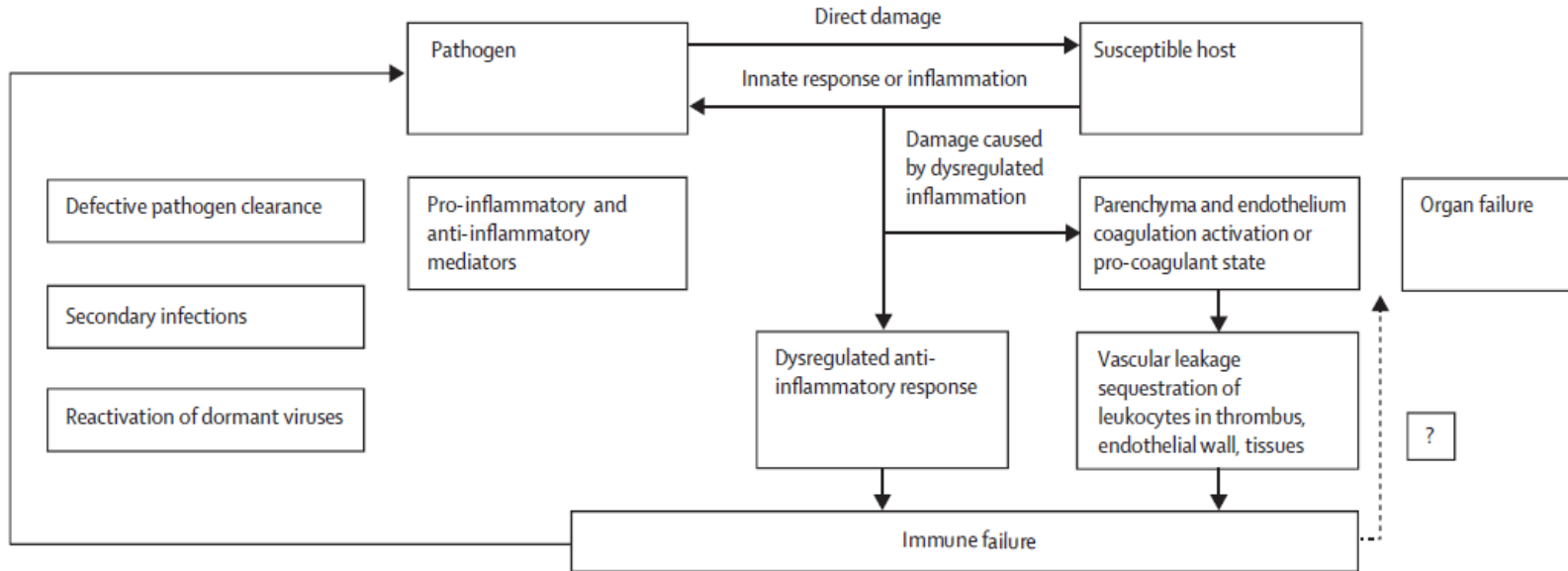
↓ Protein C, Protein S,
Antithrombin III, TFPI

↓ -Thrombomodulin
-Ενδοθηλιακοί
υποδοχείς protein C
(EPCR)

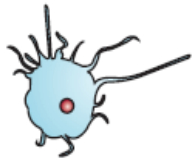
ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΙΝΩΔΟΛΥΣΗ

↑ Plasminogen-activator
inhibitor- 1

Sepsis-induced immunosuppression



Innate immunity



Macrophage

Compartment-dependent reprogramming (tolerance or activation)



Dendritic cell

Apoptosis; defective antigen presentation



MDSC

Immuno-suppression; remodelling of immune responses



Complement

Complement activation or consumption



Neutrophil

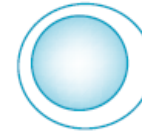
Fail to expand neutrophil counts; increase immature neutrophils; exacerbated production or delayed clearance of NETs

Adaptive immunity



T cell

Apoptosis; impaired functions



B cell

Apoptosis; reduction of antigen specific antibody production



Ig

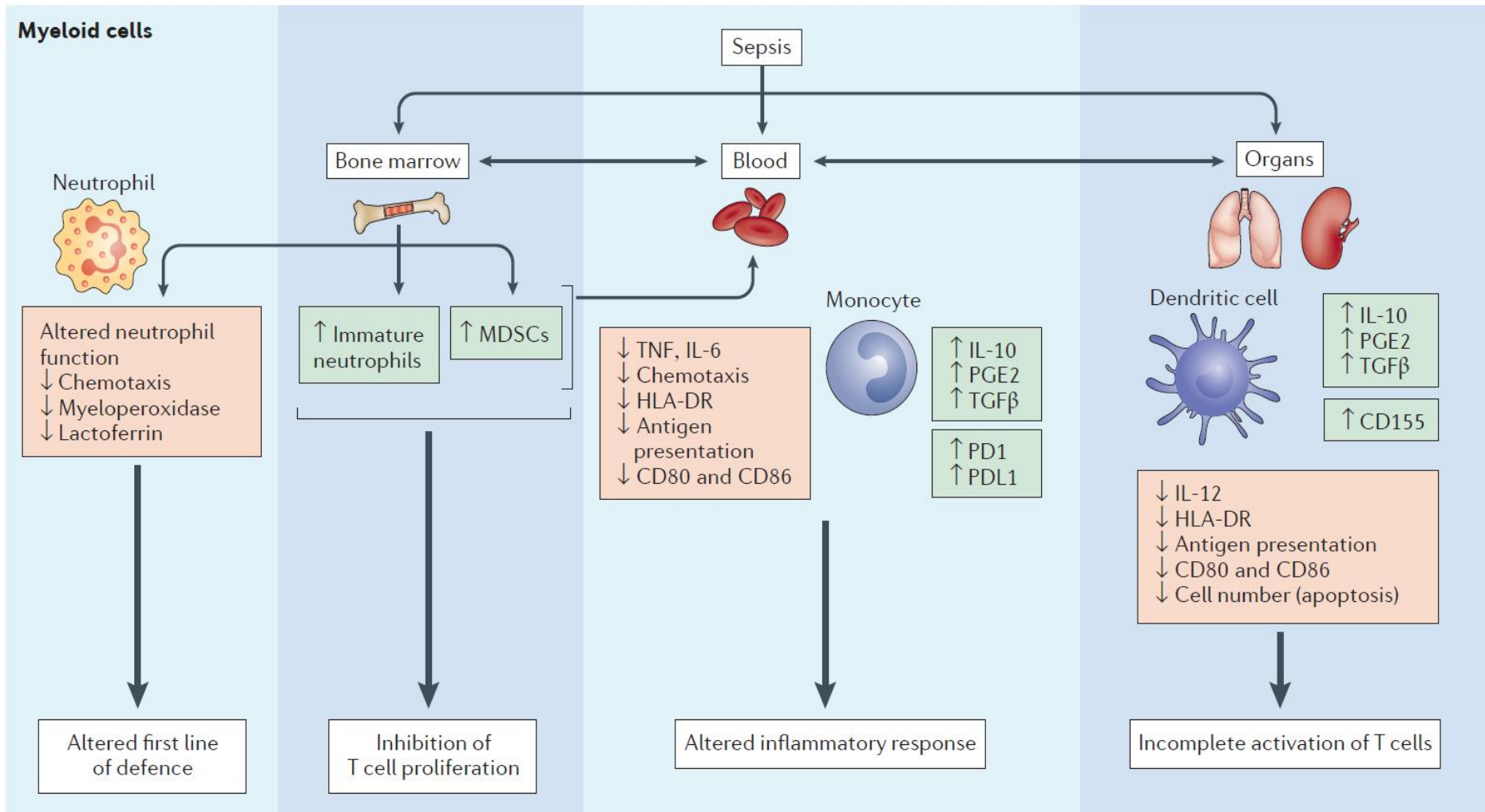
Hypo-gammaglobulinaemia



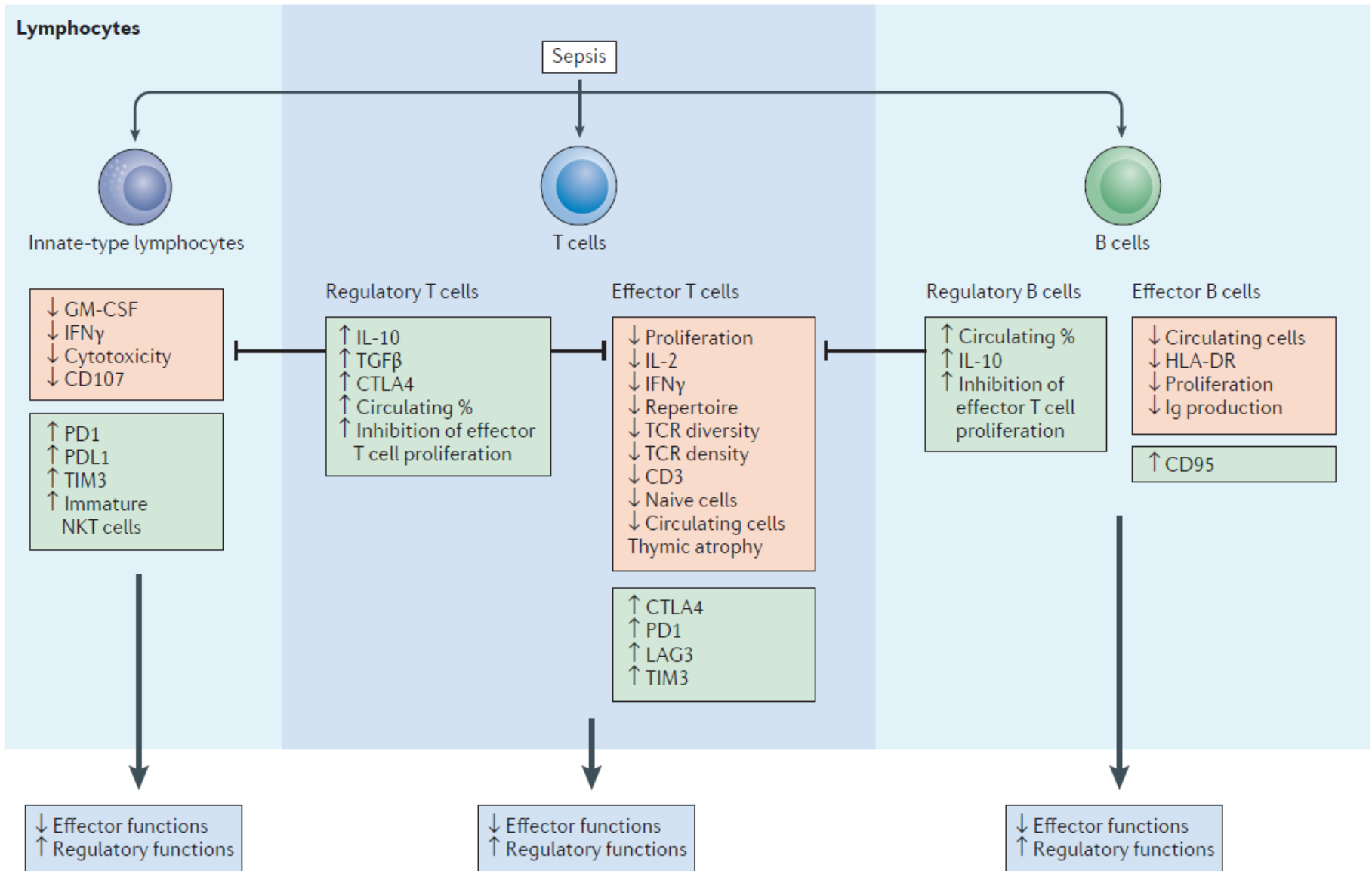
T reg

Resistance to apoptosis; immuno-suppression

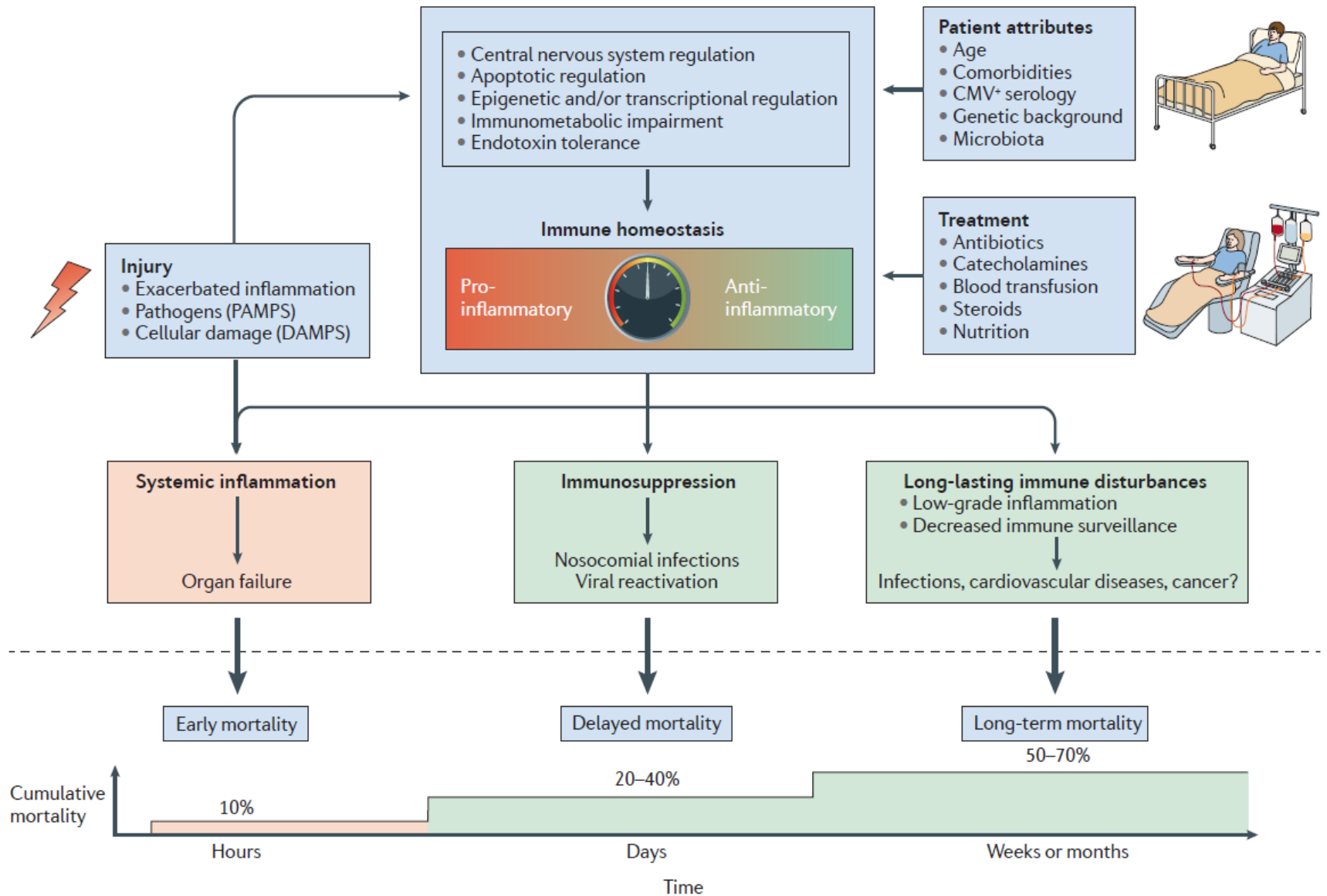
Sepsis-induced immunosuppression



Sepsis-induced immunosuppression



Sepsis-induced immunosuppression



Άνδρας ηλικίας 30 ετών εισάγεται στο Νοσοκομείο με αδυναμία, καταβολή, πετέχειες και πανκυτταροπενία [Hct=22%, WBC=1200 (pmn=500), PLT=30,000]

Τίθεται η διάγνωση της ΟΜΛ

Τοποθετείται ΚΦΚ τύπου Hickman.

Την 5η ημέρα, κατά την ΧΜΘ, ο ασθενής εμφανίζει πυρετικό κύμα 38.3 °C (θερμοκρασία μετώπου), χωρίς εμφανή εστία λοίμωξης.

Σε νέα γενική αίματος : Ht=21%, WBC=700 (pmn=80), PLT=10000

Ο ασθενής εμφανίζει σήψη;

1. ΝΑΙ

2. ΟΧΙ

Table 2 Proportion of neutropenic septic patients

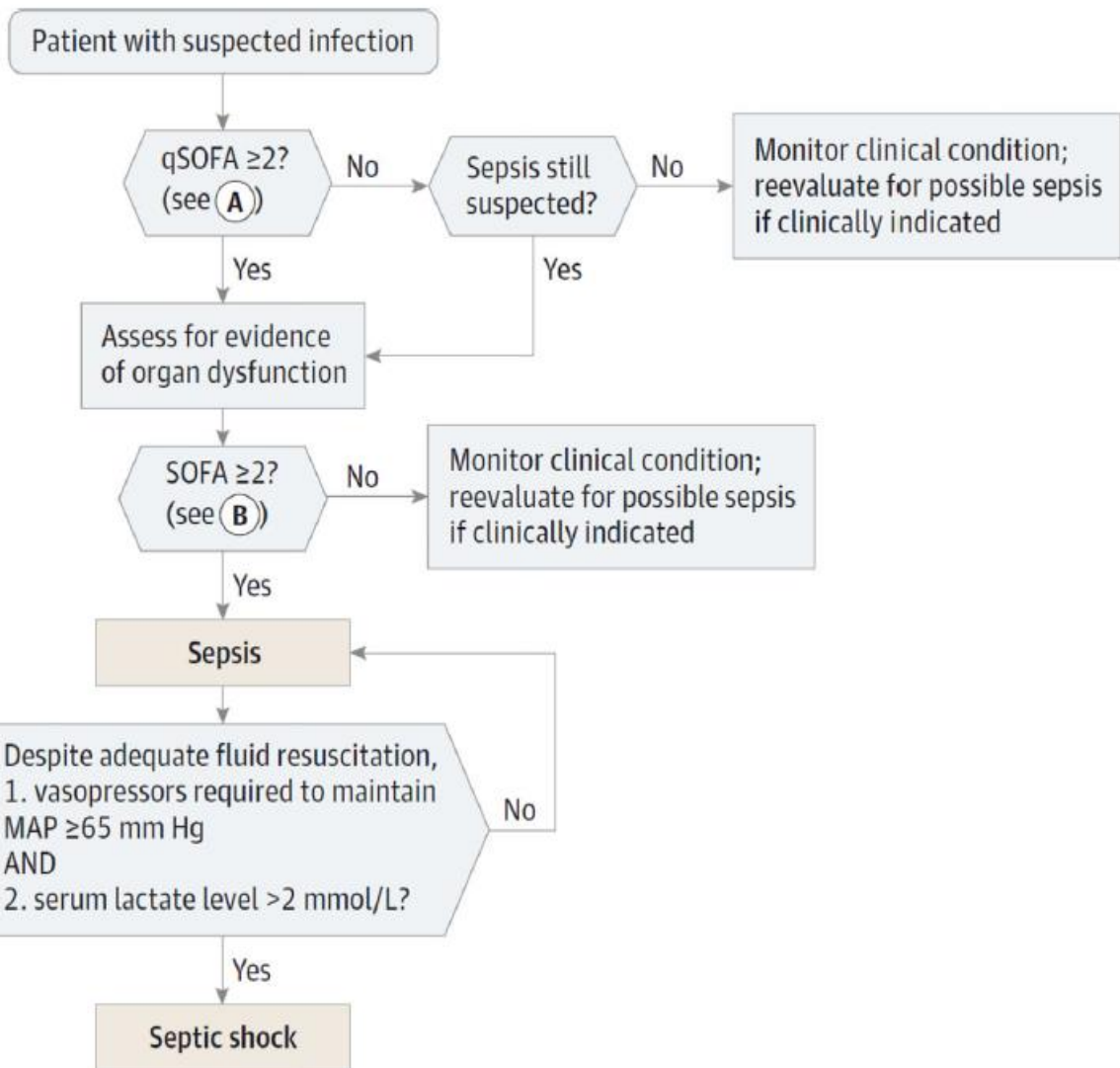
Author, year of publication	Study title	Study period	Number of centers	Included patients (n)	Neutropenic patients n (%)
Soares 2006 [15]	Prognosis of critically ill patients with cancer and acute renal dysfunction	2000–2004	1	309	37 (12)
Soares 2008 [16]	Short- and long-term outcomes of critically ill patients with cancer and prolonged ICU length of stay	2000–2005	1	1090	81 (7)
Soares 2010 [17]	Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: a prospective multicenter study	2007	28	717	52 (7)
Oeyen 2013 [18]	Long-term outcomes and quality of life in critically ill patients with hematological or solid malignancies: a single center study	2008–2009	1	483	32 (7)
Azoulay 2013 [1]	Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium	2010–2011	17	1011	289 (29)
Lee 2015 [19]	Effect of early intervention on long-term outcomes of critically ill cancer patients admitted to ICUs	2010–2012	1	525	237 (45)

Συχνότητα σήψης σε ουδετεροπενικό ασθενή 7% - 45%

Παράγοντες κινδύνου για σήψη και σηπτικό shock σε ασθενείς με αιματολογική ή ογκολογική κακοήθεια και ουδετεροπενία

- Σοβαρή ουδετεροπενία (ουδετερόφιλα < 500/μl)
- Ουδετεροπενία > 7 ημέρες
- Οξεία λευχαιμία, παρατεταμένη νοσηλεία
- Προηγούμενη χειρουργική επέμβαση
- Καθυστέρηση νοσηλείας σε ICU
- Καθετήρας Hickman
- Προηγούμενη θεραπεία με αντιβιοτικά ή χημειοθεραπεία

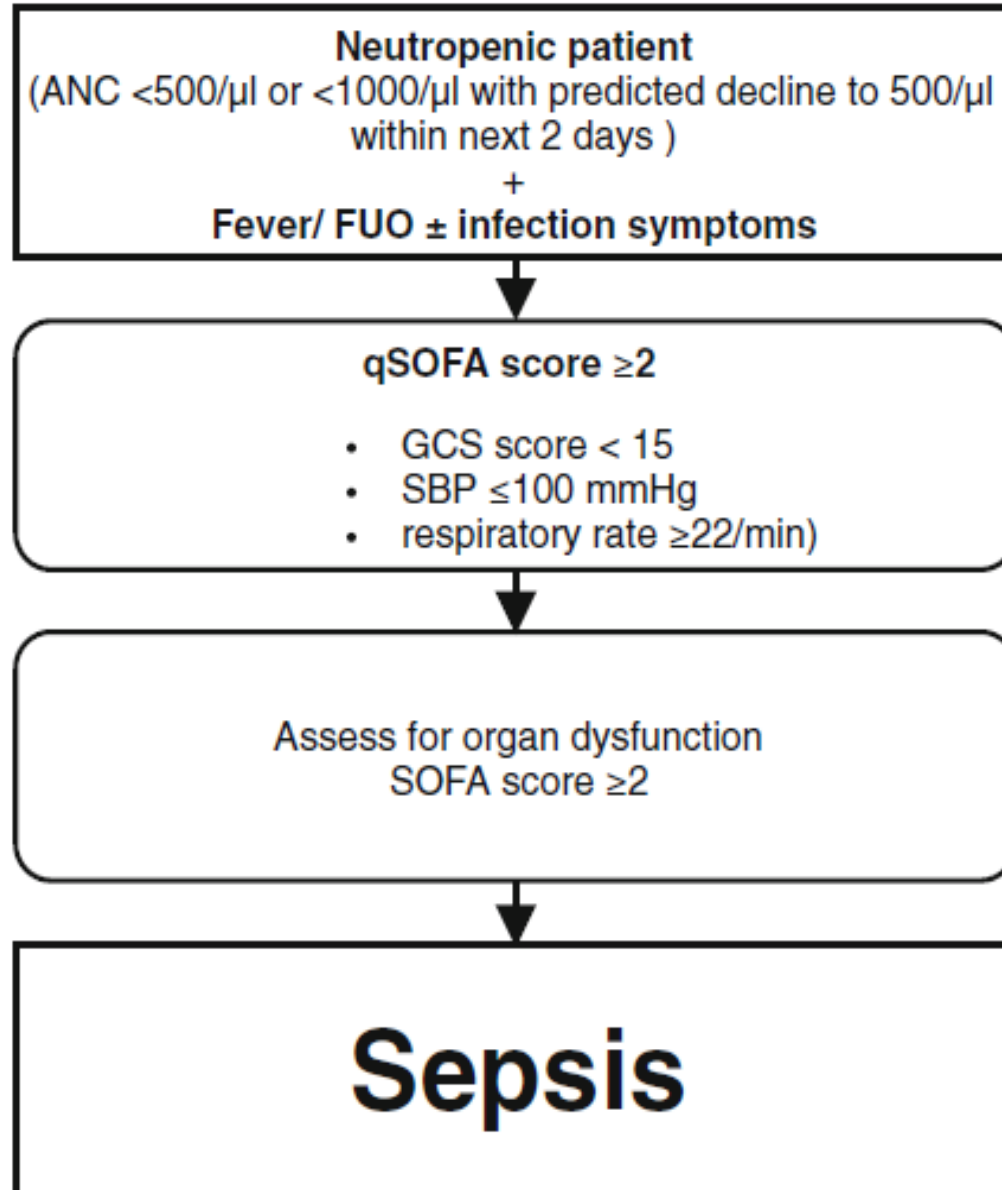
Σήψη-Σηπτικό shock



- A** qSOFA Variables
- Respiratory rate
 - Mental status
 - Systolic blood pressure

- B** SOFA Variables
- PaO₂/FiO₂ ratio
 - Glasgow Coma Scale score
 - Mean arterial pressure
 - Administration of vasopressors with type and dose rate of infusion
 - Serum creatinine or urine output
 - Bilirubin
 - Platelet count

Sepsis definition



Sensitivity: 0.55
Specificity: 0.86

Άνδρας ηλικίας 30 ετών εισάγεται στο Νοσοκομείο με αδυναμία, καταβολή, πετέχειες και πανκυτταροπενία [Hct=22%, WBC=1200 (pmn=500), PLT=30,000]

Τίθεται η διάγνωση της ΟΜΛ

Τοποθετείται ΚΦΚ τύπου Hickman.

Την 5η ημέρα, κατά την ΧΜΘ, ο ασθενής εμφανίζει πυρετικό κύμα 38.3 °C (θερμοκρασία μετώπου), χωρίς εμφανή εστία λοίμωξης.

Σε νέα γενική αίματος : Ht=21%, WBC=700 (pmn=80), PLT=10000

ΑΠ: 90/65 mmHg, σφ:96' Αναπνοές 26'

Neutropenic patient

(ANC <500/ μ L or <1000/ μ L with predicted decline to 500/ μ L within next 2 days)

Daily assessment/ screening:

Suspicion or proof of infection

+

General parameters

- **Fever** or hypothermia
- **Heart rate** > 90 bpm or > 2 SD above the normal value for age
- **Tachypnea/ dyspnoea** > 30 bpm
- **Altered mental status**
- Significant edema or positive fluid balance (>20 mL/kg over 24 h)

Inflammatory parameters

- CRP or PCT > 2 SD above the normal value

Tissue perfusion parameters

- **Hyperlactataemia** (> 3 mmol/L)
- Decreased capillary refill

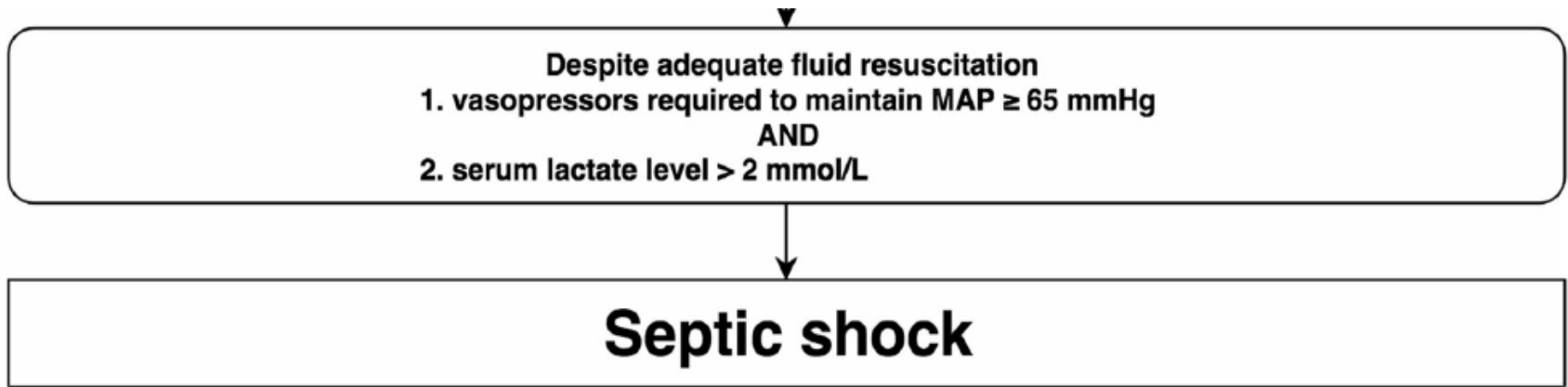
Organ dysfunction parameters

- Deterioration of peripheral oxygen **saturation**
- Arterial hypoxaemia (PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg)
- Acute **oliguria** (urine output < 0.5 mL/kg/h for \geq 2 h)
- **Creatinine** increase
- Coagulation abnormalities
- **ileus**
- Hyperbilirubinemia

Haemodynamic parameters

- **SBP** < 90 mmHg
- **MAP** < 70 mmHg (or a SBP decrease > 40 mmHg in or < 2 SD below normal for age)
- Mixed venous oxygen saturation > 70%
- Cardiac index > 3.5 L/min/m²

SEPSIS

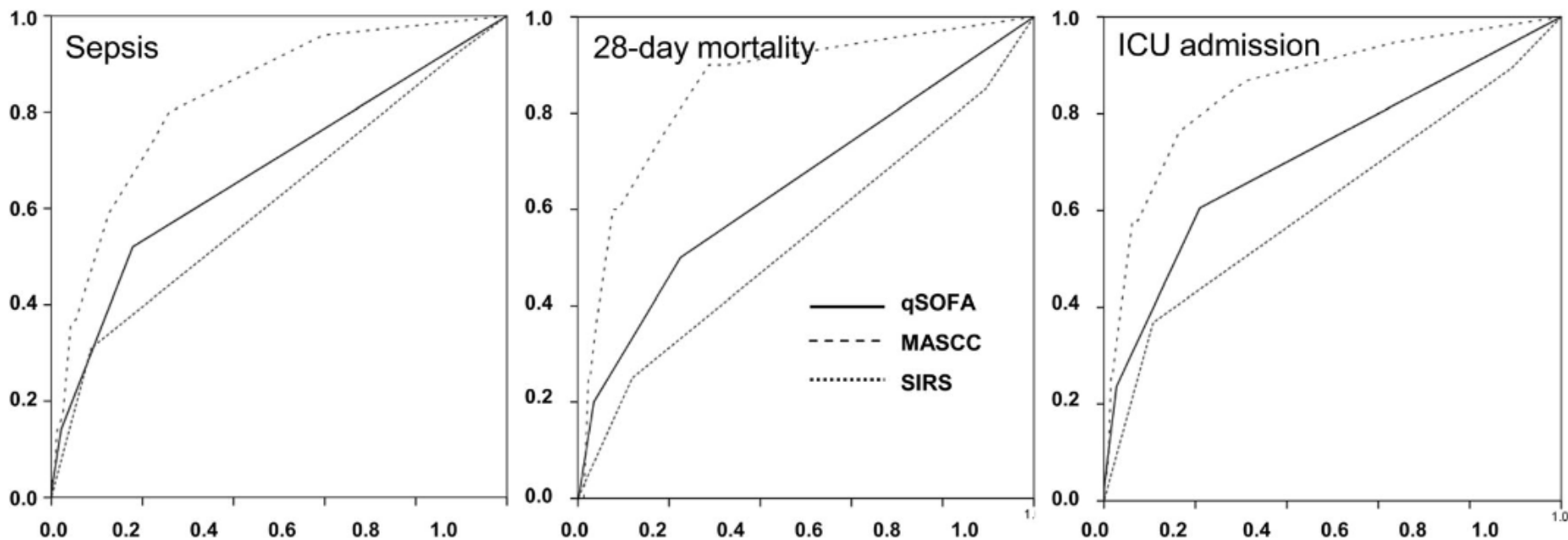


Ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες για σηπτικό shock σε ασθενή με εμπύρετη ουδετεροπενία

Η παρουσία πνευμονίας, ταχύπνοιας, αυξημένης τιμής προκαλσιτονίνης ($>1.5\text{ng/ml}$), υψηλά επίπεδα γαλακτικού ($>3\text{mmol/l}$), χαμηλά επίπεδα διττανθρακικών ($<17\text{mmol/l}$),
MASCC $<$ 21

Predictive performance of the quick Sequential Organ Failure Assessment score as a screening tool for sepsis, mortality, and intensive care unit admission in patients with febrile neutropenia

Minsoo Kim¹ · Shin Ahn¹ · Won Young Kim¹ · Chang Hwan Sohn¹ · Dong Woo Seo¹ · Yoon-Seon Lee¹ · Kyung Soo Lim¹



Illness severity	AUC	95% CI
qSOFA	0.678	0.614-0.741
SIRS	0.614	0.548-0.679
MASCC	0.831	0.788-0.873

Illness severity	AUC	95% CI
qSOFA	0.651	0.513-0.789
SIRS	0.539	0.394-0.684
MASCC	0.856	0.769-0.944

Illness severity	AUC	95% CI
qSOFA	0.715	0.618-0.811
SIRS	0.617	0.511-0.724
MASCC	0.835	0.790-0.925

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΑΡΧΙΚΗΣ ΑΝΑΖΩΟΓΟΗΣΗΣ ΣΗΠΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ



*από περιφερική φλέβα και από κεντρικό καθετήρα (αν υπάρχει)
**επί υψηλής υποφίας συστηματικής καντινίωσης (βαθμός σύστασης 2B)
***εφόσον κριθούν αναγκαία

Κύριοι στόχοι

- ◆ Υποκατάσταση των υγρών
- ◆ Κατάλληλες καλλιέργειες πριν την έναρξη αντιβιοτικών
- ◆ Πρώιμη χορήγηση ευρέος φάσματος αντιβιοτικών και έλεγχος της εστίας λοίμωξης
- ◆ Χρήση αγγειοσυσπαστικών /ινοτρόπων όταν ολοκληρωθεί η χορήγηση υγρών

Κλειδιά από το ιστορικό

- Αναζήτησε συμπτώματα από συγκεκριμένα όργανα. Ημερησίως ανασκόπηση συστημάτων.
- Λαμβάνει ο ασθενής αντιμικροβιακή/αντιμυκητιακή προφύλαξη;
- Αναζήτησε ιστορικό προηγούμενης λοίμωξης ή αποικισμού (ιδιαίτερα από ανθεκτικά παθογόνα)
- Αναζήτησε ιστορικό νοσηλείας ή παραμονής σε ίδρυμα
- Καθόρισε αν υπάρχουν άλλες αιτίες πυρετού (μετάγγιση αίματος, νόσημα)
- Καθόρισε υποκείμενα νοσήματα
- Τύπος αντινεοπλασματικής θεραπείας και τοξικότητα αυτής
- Ιστορικό αλλεργίας

Συνήθεις εστίες λοίμωξης

- Βακτηριαμία
 - 10%-25%
- ΓΕΣ
 - εντεροκολίτιδα, περιπρωκτικό απόστημα
- Δέρμα, μαλακά μόρια, σημείο εισόδου καθετήρα
- Αναπνευστικό
 - παραρινοκολπίτιδα, πνευμονία

Δερματικές βλάβες

- **Έλκη** – Μύκητες, άτυπα βακτήρια, άτυπα μυκοβακτηρίδια, ιοί
- **Φυσαλίδες** – Ιοί
- **Οζίδια**– Μύκητες, βακτήρια, άτυπα μυκοβακτηρίδια
- **Γαγγραινώδες έκθυμα** – Μεγάλη βλάβη με νεκρωτικό κέντρο, *Ps.aeruginosa*
- **Δερματικές βλάβες με νέκρωση** – Διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις (*Fusarium spp, Aspergillus spp, Mucorales*)

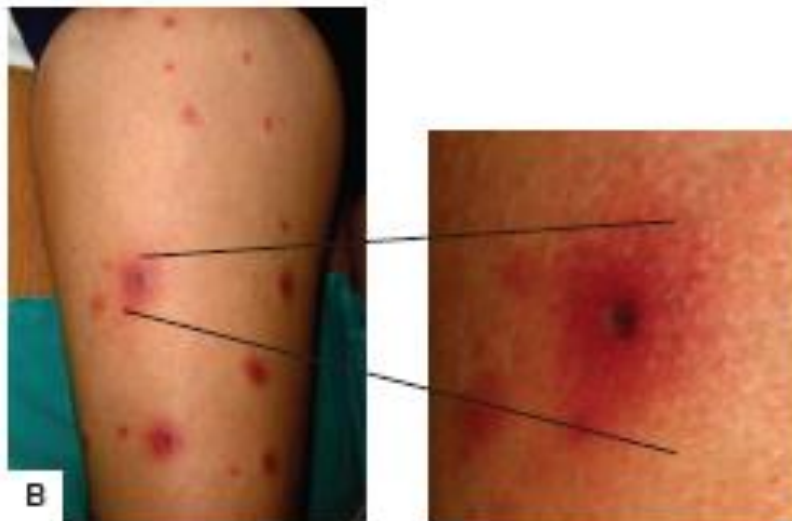
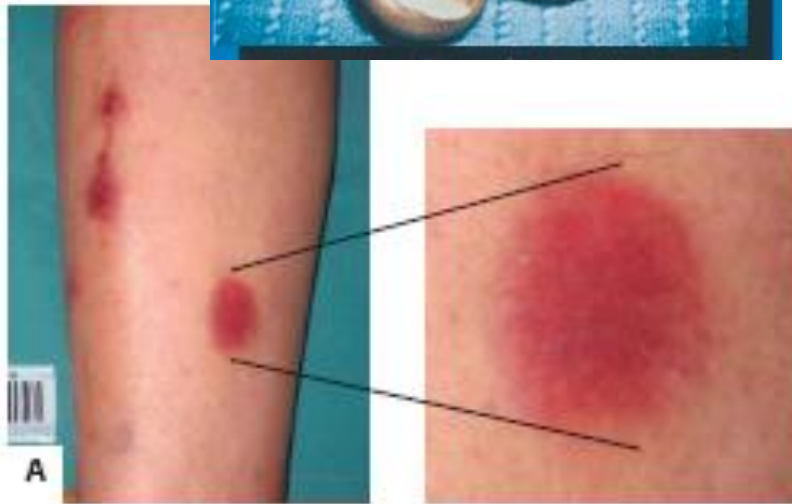


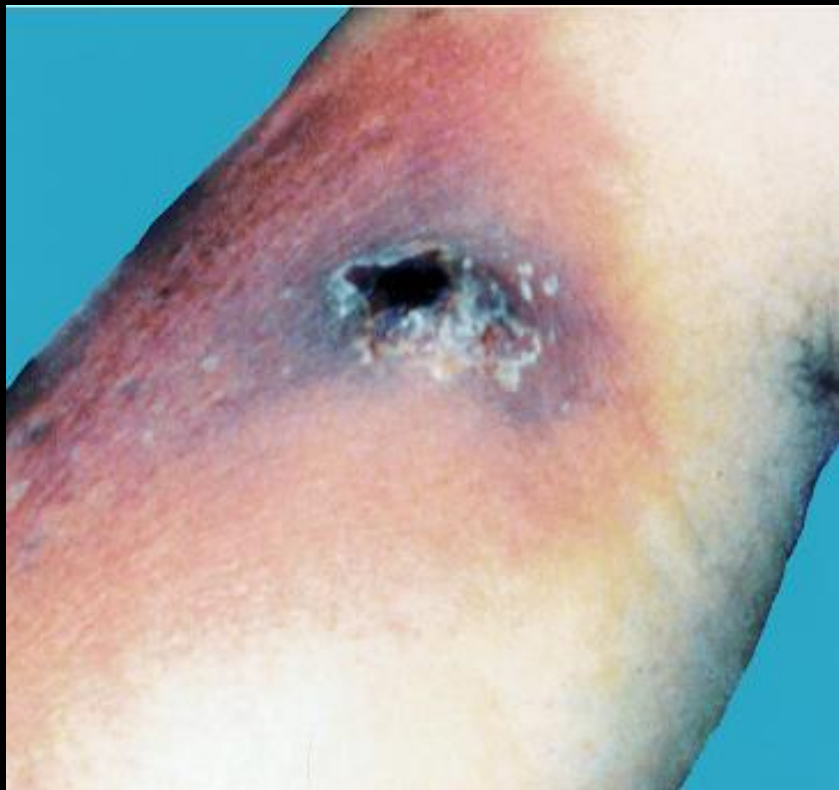
ουλοστοματίτιδα

Γαγγραινώδες έκθυμα



Λεπτομερής φυσική εξέταση
καθημερινά
Δέρμα και μαλακά μόρια, περίνεο

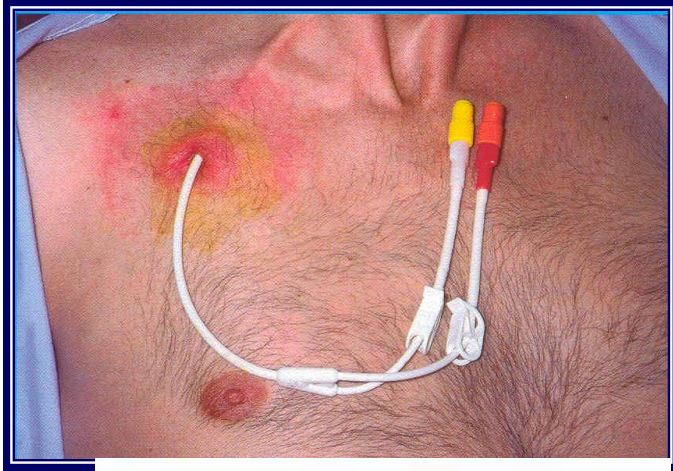




Cryptococcus neoformans
υπεργεργμένες δερματικές βλάβες



Εμπύρετη Ουδετεροπενία



- Αιμοκ/ες κεντρικά και περιφερικά.

- Αν δεν υπάρχει δυνατότητα περιφερικά, αιμοκαλλιέργεια από ≥ 2 αυλούς του ΚΦΚ

- Αν στο σημείο εισόδου υπάρχει εξίδρωμα, λαμβάνω καλλιέργεια



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

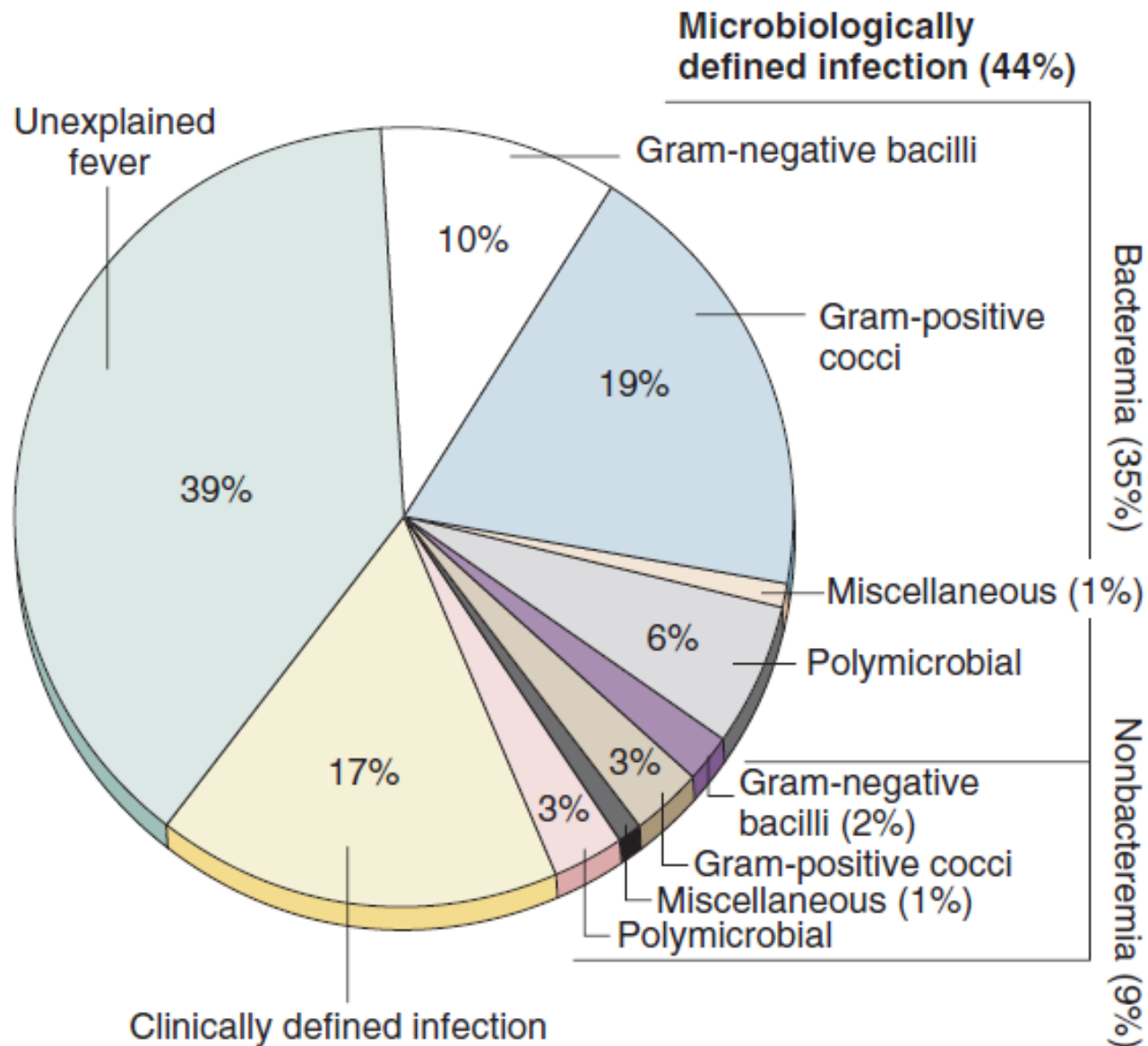


FIGURE 309-4 Causes of infection in 968 episodes of fever and neutropenia. (Unpublished data derived from the study of De Pauw BE,

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)

Gram αρνητικοί μικροοργανισμοί σε ουδετεροπενικούς ασθενείς

- E. coli
- P. aeruginosa
- Klebsiella spp
- Enterobacter spp
- Acinetobacter
- Stenotrophomonas maltophilia
- Non-aeruginosa Pseudomonas spp
- Alcaligenes spp

“Big 3”

55-60% των gram αρνητικών λοιμώξεων

Gram αρνητικοί μικροοργανισμοί σε ουδετεροπενικούς

- E. coli
- P. aeruginosa
- Klebsiella spp
- Enterobacter spp
- Acinetobacter
- Stenotrophomonas maltophilia
- Non-aeruginosa Pseudomonas spp
- Alcaligenes spp

**Αντοχή στις
κινολόνες**

**Πολυανθεκτικοί
μικροοργανισμοί**

Gram θετικοί μικροοργανισμοί σε ουδετεροπενικούς ασθενείς

- Coagulase αρνητικοί σταφυλόκοκκοι **MRSE, όχι μεγάλη λοιμογόνο δράση**
- *Staphylococcus aureus* **Σημαντική θνητότητα και θνησιμότητα, MRSA στην κοινότητα**
- *Corynebacterium* spp
- *Streptococcus* spp
 - Viridans group (*mitis, oralis*) **↑ κίνδυνος σε ισχυρή χημειοθεραπεία, βλεννογονίτιδα, προφύλαξη με κινολόνες TMP/SMX
toxic shock-like syndrome και ARDS 10%
20-60% αντοχή στην πενικιλίνη**
 - *Streptococcus pneumoniae*
- *Enterococcus* spp **↑ συχνότητας, ↑ αντοχή στην βανκομυκίνη VRE, χρήση λινεζολίδης, δαπτομυκίνης, τιγκεκυκλίνης**
- Άλλοι gram-θετικοί μικροοργανισμοί (*Leuconostoc* sp) **ασθενείς υψηλού κινδύνου με αποικισμό στο ΓΕΣ →
25-30% βακτηραιμία, χρήσιμη η κ/α κοπράνων**

Πολυμικροβιακές λοιμώξεις σε ουδετεροπενικούς ασθενείς

- Μέχρι και 30% των λοιμώξεων
- Εν τω βάθει λοιμώξεις (πνευμονία, εντεροκολίτιδα, περιπρωκτικές)
 - ~ 15-18% των βακτηριαιμιών
 - Σε 80% υπάρχει gram αρνητικός μικροοργανισμός
 - 30-35% \geq 1 gram αρνητικά
 - Σε 45-55% των πολυμικροβιακών λοιμώξεων απομονώνεται *P. aeruginosa*
 - *Clostridium septicum* σε ουδετεροπενική τυφλίδα, *Lactobacillus sp*
- ↑ νοσηρότητα και θνητότητα

New Insight on Epidemiology and Management of Bacterial Bloodstream Infection in Patients with Hematological Malignancies

Table 3. Spectrum of gram negative infection in neutropenic patients and principal type of resistance.

Organism	Frequency	Type of resistance
<i>E. coli</i>	18-45%	ESBL, FQR
<i>Klebsiella spp</i>	11-18%	ESBL, FQR, KPC, MDR
Other Enterobacteriaceae	15-18%	ESBL, FQR, KPC, MDR
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18-24%	FQR, MDR
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2,5%	MDR
<i>Acinetobacter spp</i>	<3%	MDR

Θνητότητα από CRE λοιμώξεις σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες και HSCT

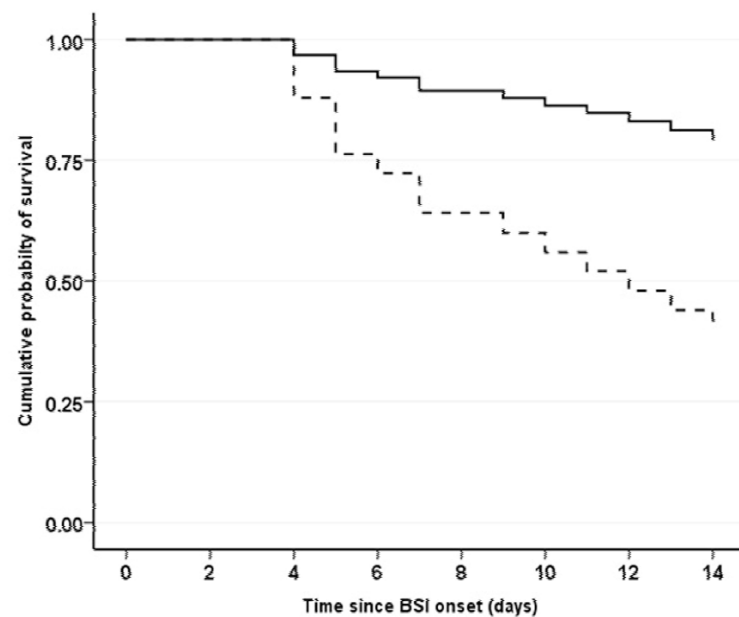
Table 2. Mortality rates after Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) Infections in patients with hematologic malignancies and haematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients.

Ref.	Geographic Location	Patients (N)	CRE isolate(s)	Types of Infection	HSCT recipients (N)	Neutropenic patients (N)	Overall mortality rate	CRE-related mortality rate
57	Italy 13 centers	161	<i>K. pneumoniae</i>	Bacteremia	NR	NR	52% 30-day	NR
64	Italy 52 centers	112	<i>K. pneumoniae</i>	Bacteremia (99) Pneumonia only (12) Skin (1)	112	84	52% 30-day	54%
54	Italy 5 centers	89	<i>K. pneumoniae</i> KPC	NR	NR	70	40% 14-day	NR
56	New York City, USA 2 centers	43	Enterobacteriaceae	Bacteremia	15	43	53% 30-day	51%
104	Sao Paolo, Brazil	19	<i>K. pneumoniae</i> KPC	Bacteremia (15) UTI (2) Other (2)	1	8	63% 30-day	NR
61	Istanbul, Turkey	16	Enterobacteriaceae OXA-48-type	Bacteremia	NR	15	67% 28-day	NR
105	Cleveland, OH, USA	9	<i>K. pneumoniae</i>	Bacteremia	NR	6	33% 14-day	NR
98	Israel	8	<i>K. pneumoniae</i>	Bacteremia	5	7	50%	38%
106	Bethesda, MD, USA	6	<i>K. pneumoniae</i>	Bacteremia	4	NR	100%	67%

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

Cox proportional hazards model of factors associated with 14-day mortality in 40 neutropenic patients with carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection^a

Variable	HR (95% CI)	P-value
Septic shock	3.04 (1.06–8.78)	0.04
Unresolved neutropenia	19.28 (2.31–160.69)	0.006
Definitive therapy: monotherapy vs. combination	3.95 (1.23–12.65)	0.02



Tofas P et al, *International Journal of Antimicrobial Agents*; 2016

IDSA guidelines

- Πλήρης αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος αρχικά και κάθε 2-3 ημέρες
- R/o θώρακος
- Κ/ες αίματος 2 ζεύγη
- Άλλες καλλιέργειες (ούρων, ΕΝΥ, κοπράνων)
- Καλλιέργεια, Βιοψία δερματικών βλαβών
- Τοξίνη *clostridium difficile*
- Κ/ες για λόγους επιδημιολογικούς (VRE, MRSA)
- CRP, procalcitonin?

Στον ασθενή μας με την εμπύρετη ουδετεροπενία μετά από το σχήμα εφόδου για ΟΜΛ, ο οποίος έχει πολυμορφοπύρηννα 80/κκχ, **είναι αιμοδυναμικά σταθερός** και χωρίς κλινικά σημεία λοίμωξης, 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 μέσα στην επόμενη ώρα

Εμπύρετη Ουδετεροπενία

Η έναρξη εμπειρικής αγωγής πρέπει να γίνει μέσα στην πρώτη ώρα από την εκδήλωση του εμπυρέτου, όπως στον σηπτικό ασθενή

Κάθε καθυστέρηση 1 ώρας επιφέρει 7.6% μείωση της επιβίωσης στο επόμενο δωρο σε ασθενή με σήψη

Εμπύρετη Ουδετεροπενία

Τροποποιείται η πρόγνωση με την άμεση έναρξη εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής;

- Σήμερα η θνητότητα ασθενών με εμπύρετη ουδετεροπενία και πυρετό αγνώστου αιτιολογίας είναι 5 - 10% (από 70% μέσα στο πρώτο 48ωρο πριν από 30-40 χρόνια όταν δεν ήταν συνιστώμενη πρακτική η άμεση εμπειρική αγωγή)
- Η παρουσία πνευμονίας επιβαρύνει την πρόγνωση και αυξάνει τη θνητότητα στο 30-50%

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

1. Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη
2. Σιπροφλοξασίνη και αμικασίνη
3. Μεροπενέμη
4. Συνδυασμός πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης & αμικασίνης
5. Συνδυασμός κεφταζιντίμης και βανκομυκίνης
6. Συνδυασμός πιπερακιλλίνης/ταζομπακτάμης, αμικασίνης και βανκομυκίνης

Εμπύρετη Ουδετεροπενία

ΑΜΕΣΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ :

Μετά απο κλινική και παρακλινική εκτίμηση, γίνεται εμπειρική κάλυψη με ευρέος φάσματος αντιμικροβιακά που οπωσδήποτε καλύπτουν την πιθανότητα βακτηριαμίας από Gram αρνητικά(και ιδιαίτερα απο *P. aeruginosa*) και από στρεπτοκόκκους του στόματος

Εμπύρετη Ουδετεροπενία

Θνητότητα βακτηριαμιών αναλόγως παθογόνου :

P. aeruginosa	38%
E. coli	34%
Klebsiella sp	31%
Stenotr. Maltophilia	25%
τοξικά στελέχη Streptococci	11%
Gram θετικά γενικά	<2%

Ann Oncol 1991, CID 1992

Εμπύρετη Ουδετεροπενία

Θεραπευτικές επιλογές εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής

Συνδυασμός

Αντιψευδομοναδική β-λακτάμη* ± αμινογλυκοσίδη**

Μονοθεραπεία :

Καρβαπενέμες (πλην
εραταπενέμης), πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη
κεφεπίμη, κεφταζιντίμη (οι κεφαλοσπορίνες αν δεν
επικρατούν ESBL)

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

**Αμινογλυκοσίδη : αμικασίνη, γενταμικίνη

Εμπύρετη Ουδετεροπενία

Θεραπευτικές επιλογές εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής

- Στην ελληνική πραγματικότητα οι αντιψευδομοναδικές β-λακτάμες που συνιστώνται είναι η πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη και η μεροπενέμη
- Η αμινογλυκοσίδη χορηγείται για διεύρυνση του φάσματος μετά από εκτίμηση του κινδύνου.
- Η προσθήκη αμινογλυκοσίδης συνιστάται σε ασθενή με σηπτικό shock
- Στα ελληνικά νοσοκομεία σήμερα ίσως προτιμητέα η γενταμικίνη (δραστική στα παθογόνα που παράγουν καρβαπενεμάσες). Χορηγείται σε εφάπαξ ημερήσια δοσολογία και για 3-5 ημέρες

Εμπύρετη Ουδετεροπενία

Χρήση κινολονών στο αρχικό εμπειρικό σχήμα (σιπροφλοξασίνη);

Δεν συνιστάται λόγω της ευρείας χρήσης σαν προφύλαξη και της υψηλής αντοχής στην κοινότητα και το Νοσοκομείο

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:

- γνωστός αποικισμός
- προηγούμενη λοίμωξη ή ενδημικότητα του παθογόνου στο νοσοκομείο ή
- ανάπτυξη λοίμωξης με προηγηθείσα χορήγηση ή κατά τη χορήγηση καρβαπενέμης

Ποιές οι ενδείξεις προσθήκης αγωγής για Gram θετικά στην εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή του ασθενούς με εμπύρετη ουδετεροπενία;

1. Αιμοδυναμική αστάθεια
2. Ουδετεροπενική κολίτιδα
3. Πολλαπλά έλκη στόματος
4. Αποικισμός από ανθεκτικό εντερόκοκκο
5. Όλα τα ανωτέρω
6. Πάντοτε

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 θνητότητα 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 βλεννογονίτιδα αν έχουν χορηγηθεί κινολόνες σαν προφύλαξη
- Χρήση της κεφταζιντίμης ή της αζτρεονάμης στην αρχική εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή

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

Διαστρωμάτωση
κινδύνου

Κλινικοεργαστηριακή
εκτίμηση

- ✓ Σχολαστική και καθημερινή κλινική εξέταση
- ✓ Αιματολογικός έλεγχος (παρ' ημέρα)
- ✓ Βιοχημικός έλεγχος
- ✓ Αιμοκαλλιέργειες (οπωσδήποτε 2 λήψεις αρχικά)
- ✓ Ακτινογραφία θώρακος (αρχικά και επί επιμονής του πυρετού)
- ✓ Καλλιέργειες, BAL, βιοψίες όταν υπάρχουν ενδείξεις και δυνατότητες
- ✓ Αξονική τομογραφία θώρακος και παραρρινίων επί επιμονής του πυρετού υπό αγωγή

Ανθεκτικά παθογόνα;

- Gram-θετικά: coagulase-negative staphylococci (VRSE), MRSA, [vancomycin](#)-resistant enterococci (VRE), και penicillin- και ceftriaxone-ανθεκτικός *Streptococcus pneumoniae*
- Gram-θετικά που έχουν ενδογενή αντοχή στην [vancomycin](#) (*Leuconostoc*, *Lactobacillus*, and *Pediococcus* spp).
- Πολυανθεκτικά gram-negative βακτήρια (*P. aeruginosa*, *Enterobacter* και *Citrobacter*, *Acinetobacter* and *Stenotrophomonas* spp).
- Extended-spectrum beta-lactamases (ESBL), plasmid-mediated AmpC-type beta-lactamases, και carbapenemase-producing bacteria (eg, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase [KPC])

Εμπύρετη ουδετεροπενία: Ενδείξεις προσθήκης εμπειρικής αντιμυκητικής αγωγής

pmn <500/ mm³ για >7 ημέρες

και

**Πυρετός που επιμένει ή υποτροπιάζει >4 – 7 ημέρες
αντιμικροβιακής αγωγής**

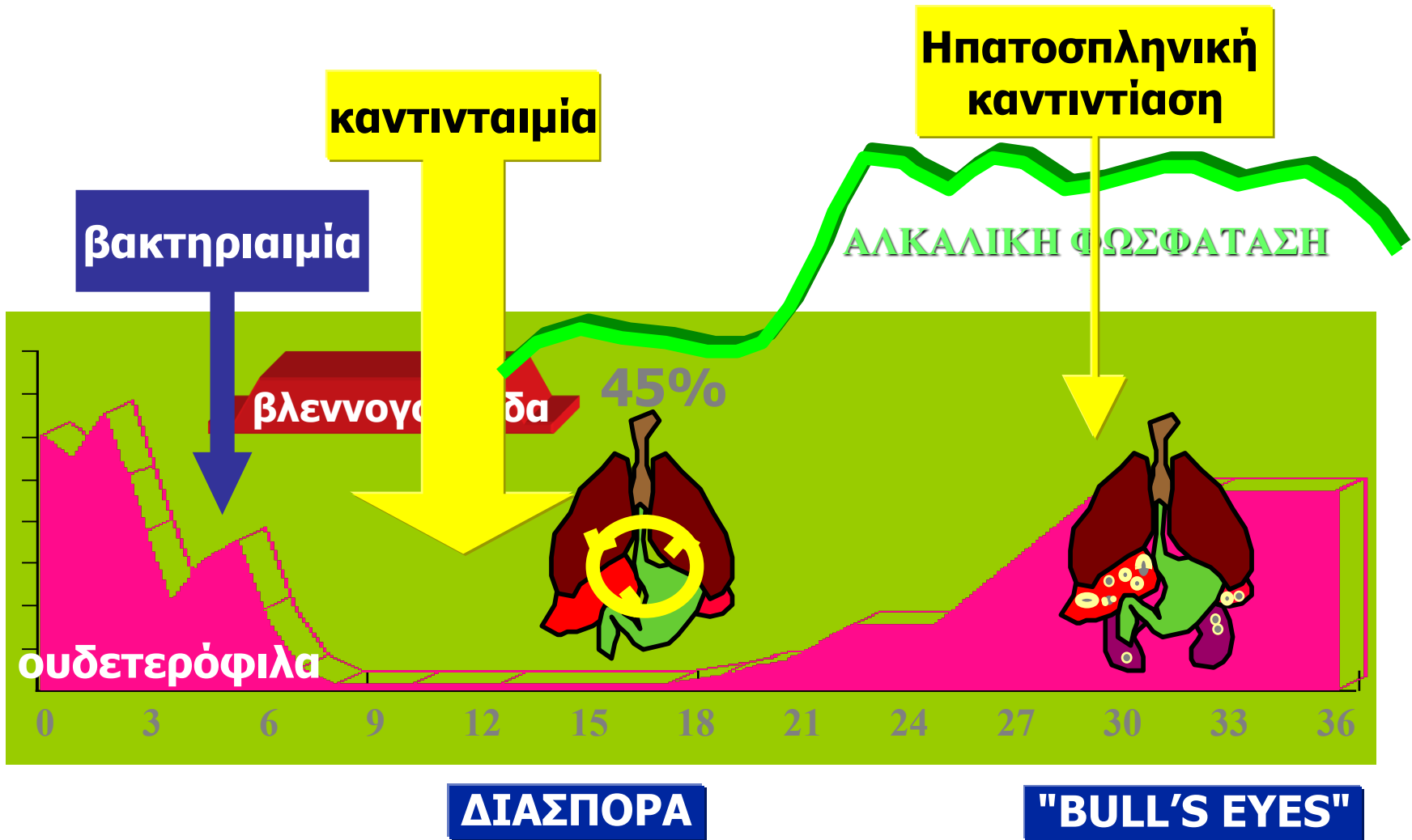
Κλινικές ενδείξεις :

- Ευαισθησία παραρινίων + 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*

Παράγοντες κινδύνου για «μύκητα» ως πιθανό παθογόνο

- Σακχαρώδης διαβήτης
- Χρόνια ηπατική ανεπάρκεια
- Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
- Ύπαρξη κεντρικών φλεβικών καθετήρων ή καθετήρων αιμοκάθαρσης
- Παρεντερική σίτιση
- Πρόσφατο χειρουργείο
- Παρατεταμένη χρήση αντιβιοτικών
- Παρατεταμένη νοσηλεία ή νοσηλεία σε ICU
- Πρόσφατη μυκητιακή λοίμωξη
- Σοβαρές δερματικές λοιμώξεις
- Αποικισμός σε πολλές θέσεις

**ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΚΑΝΤΙΝΤΙΑΣΗΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ
ΤΗΝ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ**
Goodrich et al. J Infect Dis 1991; 164:731-40



Εμπύρετη Ουδετεροπενία και συστηματικές μυκητιάσεις (γενικά σπάνιες)

«Συχνά» αίτια:

Aspergillus

Zygomycetes

5% με εμπύρετη ουδετεροπενία

15% των ασθενών με BMT

«Λιγότερο συχνά»:

Fusarium (θετικές αιμοκαλλιέργειες)

Trichosporon beigelii

Pseudallescheria boydii/ *Scedosporium apiospermum*

Candida (μόνον αιματογενώς)

Καντινταιμία σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες

Table 2. *Candida* Species Isolated From Hematologic Malignancy or Stem Cell Transplantation Patients With Candidemia Over 3 Consecutive Periods

Species	No. of Patients (%)		
	1988-1992, ¹⁷ n=230	1993-2002, ¹⁸ n=281	2001-2007, n=173
<i>C. albicans</i>	79 (34)	38 (13)	41 (24)
Non-<i>albicans</i> species	139 (60)	227 (81)	129 (75)
<i>C. glabrata</i>	28 (12)	86 (31)	8 (5)
<i>C. krusei</i>	17 (7)	68 (24)	30 (17)
<i>C. parapsilosis</i>	33 (14)	39 (14)	42 (24)
<i>C. tropicalis</i>	53 (23)	27 (10)	37 (21)
<i>C. guilliermondii</i>	2 (1)	4 (1)	4 (2)
<i>C. lusitaniae</i>	3 (1)	3 (1)	2 (1)
Other*	—	—	6 (3)
Mixed <i>Candida</i> spp.	12 (5)	16 (6)	3 (2)

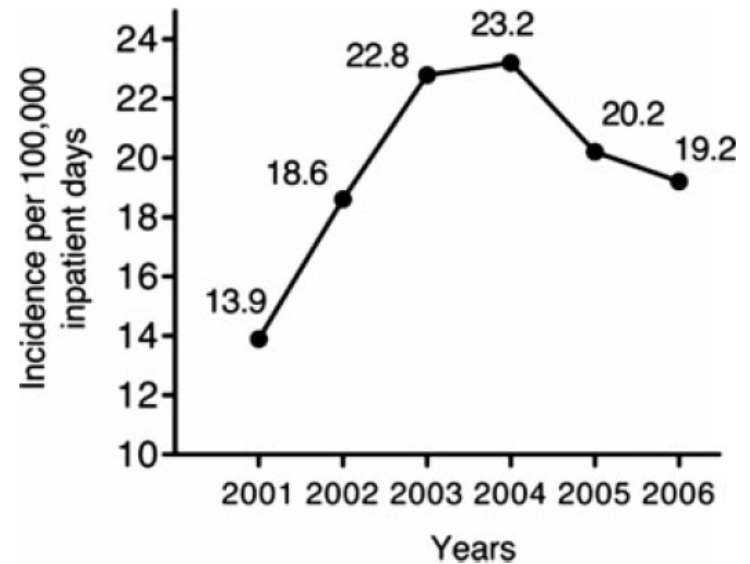
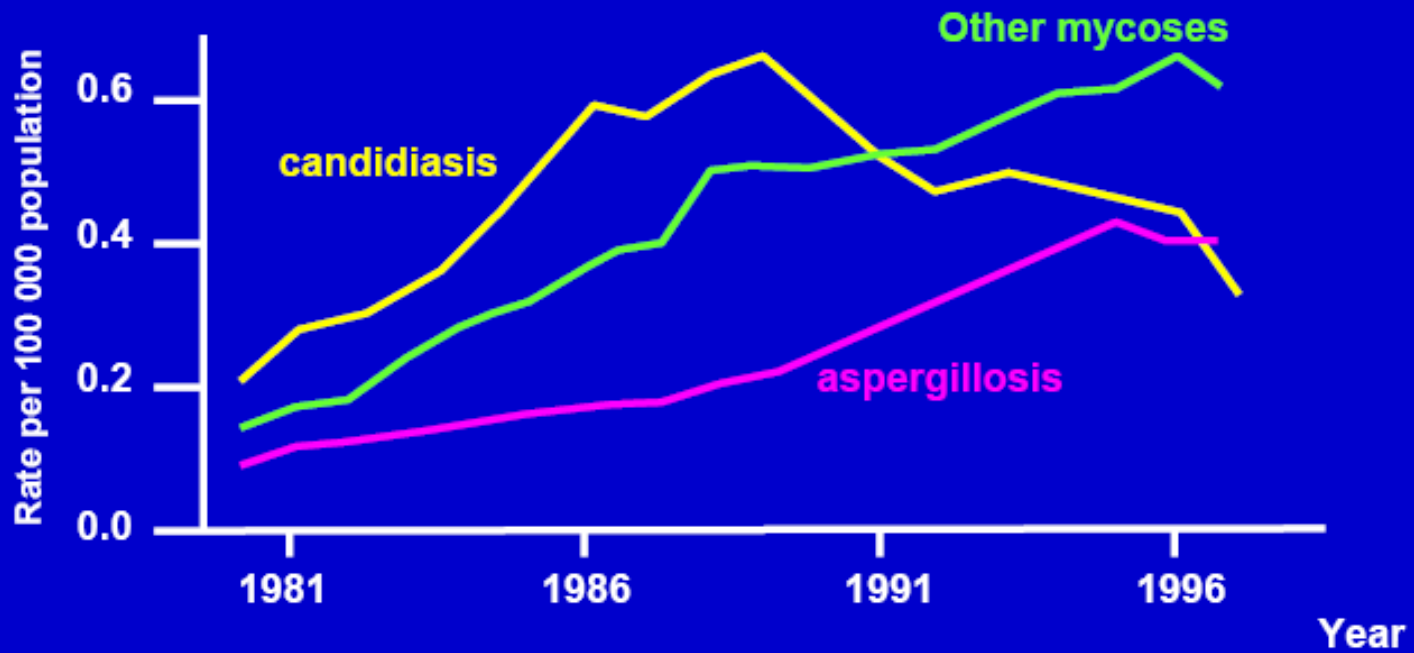


FIGURE 1. Incidence of candidemia among patients with hematologic malignancies at The M. D. Anderson Cancer Center between 2001 to 2007 is shown.

Θνητότητα λόγω μηκυτιάσεων ΗΠΑ 1980-1997

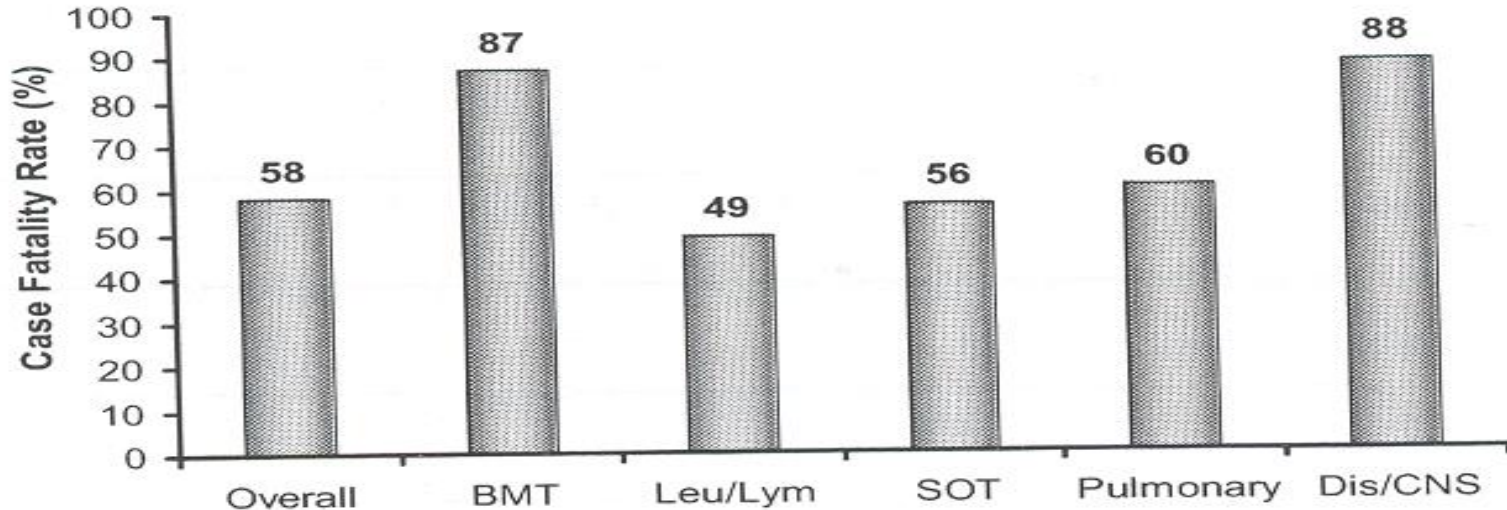


McNeil et al., Clin Infect Dis 2001:33

Γιατί εμπειρική αντιμυκητική αγωγή;

Οι συστηματικές μυκητιάσεις είναι σημαντικό αίτιο νοσηρότητας και θνητότητας (50-100%) στους ουδετεροπενικούς ασθενείς


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



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

ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ

- Από Ασπέργιλλο: 86,7%
 - Από Ζυγομύκωση: 65%
 - Από *Fusarium* 100%
 - Από *Scedosporium* 100%
 - Από *Trichosporon* 80%
-
- Ολική επιβίωση στον 1 χρόνο: 20%

- ◆ **Early Goal –Directed Therapy**
 - ◆ **Αντιβιοτικά**
 - **ΕΓΚΑΙΡΑ, ΔΡΑΣΤΙΚΑ, ΕΥΡΕΟΣ ΦΑΣΜΑΤΟΣ**
 - **ΑΠΟΚΛΙΜΑΚΩΣΗ - ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΓΩΓΗΣ**
 - ◆ **Προστατευτικός Μηχανικός Αερισμός**
 - ◆ **Αγγειοσυσπαστικά / Vasopressin**
 - ◆ Έλεγχος σακχάρου
 - ◆ Μικρές δόσεις στεροειδών
 - ◆ Υποστήριξη οργάνων
 - ◆ Προστασία από τις νοσοκομειακές λοιμώξεις
- 

Εμπύρετη ουδετεροπενία : διάρκεια αγωγής στον ασθενή που ανταποκρίθηκε

- Η διάρκεια της αγωγής καθορίζεται από το είδος της λοίμωξης αν είναι τεκμηριωμένη (π.χ. 10 μέρες για την βακτηριαιμία) και την ανάκαμψη των ουδετεροφίλων (απαιτείται άνοδος των ουδετεροφίλων >500 κκχ για να διακοπεί η αγωγή)
- Αν πρόκειται για πυρετό αγνώστου αιτιολογίας η αγωγή συνεχίζεται μέχρι την ανάκαμψη των ουδετεροφίλων (IDSA) ?
- Στην περίπτωση βακτηριαιμίας πρέπει να τεκμηριωθεί και η αποστείρωση των αιμοκαλλιεργείων (μετά από 72 ώρες κατάλληλης αγωγής)

Ο ουδετεροπενικός ασθενής

- ❑ 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)
- ❑ Ανοσοποίηση προσωπικού
- ❑ Όχι εμβόλια με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς

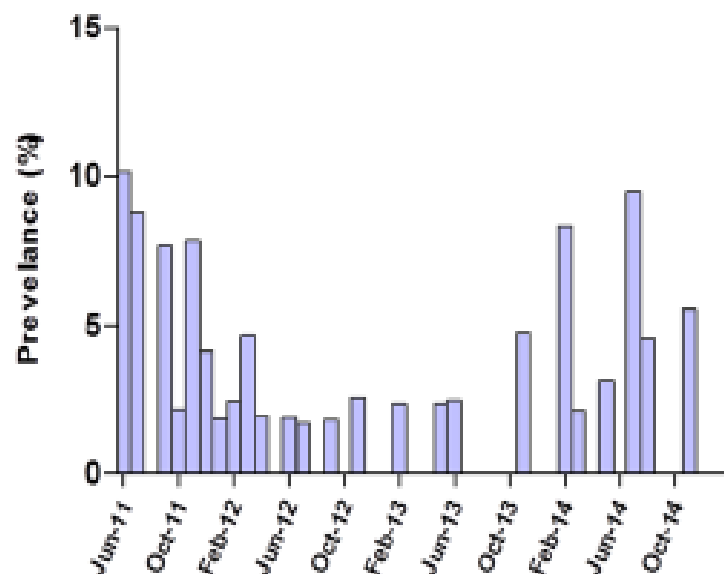
Successful control of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CP-Kp) transmission in a haematology unit: The pivotal role of active surveillance

K. Spyridopoulou¹, M. Psychogiou¹, V. Sypsa², D. Goukos¹, V. Miriagou³, A. Markogiannakis⁴, A. Karapanou¹, P. Flevani⁵, G. Gainaru⁵, K. Koutsi⁵, J. Meletis⁵, G.L. Daikos¹

¹First Department of Propaedeutic Medicine-University of Athens Greece, ²Department of Hygiene and Epidemiology - University of Athens Greece, ³Laboratory of Bacteriology - Hellenic Pasteur Institute of Athens Greece, ⁴Department of Pharmacy- Laikon General Hospital of Athens Greece, ⁵Department of Haematology - School of Medicine, Laikon General Hospital, University of Athens Greece

- Αρχικός επιπολασμός αποικισμού από CP-Kp στην έναρξη της παρέμβασης ήταν 28.6% (8/28 ασθενείς)
- Εφαρμογή δέσμης μέτρων ελέγχου λοιμώξεων
 - Καλλιέργειες επιτήρησης
 - Διαχωρισμός φορέων
 - Αποκλειστικός νοσηλευτής
 - Μέτρα επαφής
 - Ενίσχυση υγιεινής των χεριών

Figure 1. Prevalence Rate of CP-Kp Rectal Colonization on Admission

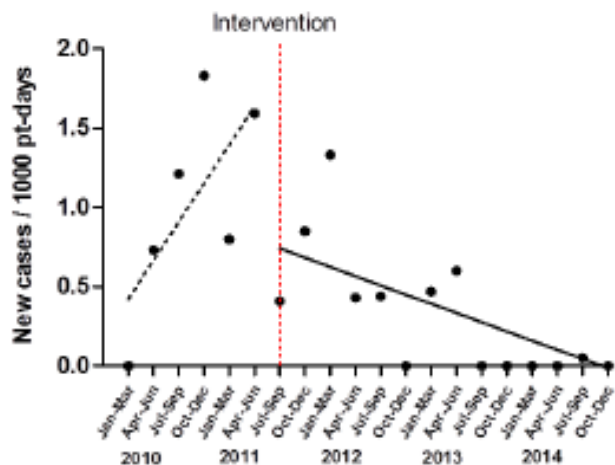


Successful control of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* (CP-Kp) transmission in a haematology unit: The pivotal role of active surveillance

K. Spyridopoulou¹, M. Psychogiou¹, V. Sypsa², D. Goukos¹, V. Miriagou³, A. Markogiannakis⁴, A. Karapanou¹, P. Flevari⁵, G. Gainaru⁵, K. Koutsi⁵, J. Meletis⁵, G.L. Daikos¹

¹First Department of Propaedeutic Medicine-University of Athens Greece, ²Department of Hygiene and Epidemiology - University of Athens Greece, ³Laboratory of Bacteriology - Hellenic Pasteur Institute of Athens Greece, ⁴Department of Pharmacy- Laikon General Hospital of Athens Greece, ⁵Department of Haematology - School of Medicine, Laikon General Hospital, University of Athens Greece

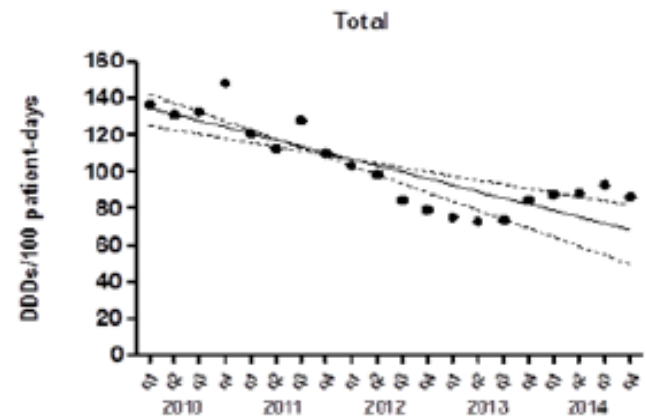
Figure 2. Incidence Rate of CP-Kp BSIs Before and After Intervention



The intervention resulted in significant decline in the incidence of CP-Kp BSIs (change in level, P value=0.014; change in slope, P value=0.006)

The prevalence and incidence of colonization decreased from 12.3% to 0% (P value 0.001) and from 8.2 to 0/1000 patient-days (P value 0.08) respectively.

Figure 4. Total Antibiotic Consumption



Significant decline in total antibiotic consumption was observed ($P < 0.001$)



Reduced mortality from KPC-*K.pneumoniae* bloodstream infection in high-risk patients with hematological malignancies colonized by KPC-*K.pneumoniae*

Alessandra Micozzi^{1*}, Giuseppe Gentile¹, Stefania Santilli², Clara Minotti³, Saveria Capria³, Maria Luisa Moleti³, Walter Barberi³, Claudio Cartoni³, Silvia Maria Trisolini³, Anna Maria Testi¹, Anna Paola Iori³, Giampaolo Bucaneve⁴ and Robin Foà¹

Table 2 Clinical characteristic of KPC-*K.pneumoniae* BSI

	Period 1: March 2012– Dec 2013 N 18	Period 2: Jan 2017– Oct 2018 N 16	p-value (absolute difference; 95% CI)
KPC- <i>K.pneumoniae</i> BSI onset			
-Shock	10 (56%)	7 (44%)	0.73 (0.12; -0.21 to 0.45)
-Neutropenia			
< 1000 neutrophils/cmm	18 (100%)	16 (100%)	
< 100 neutrophils/cmm	14 (78%)	15 (94%)	0.40 (-0.16; -0.38 to 0.06)
-BSI developing under inactive antibiotic treatment	11 (61%)	0	< 0.01 (0.61; 0.38 to 0.83)
Initial active treatment	10 (56%)	16 (100%)	< 0.01 (-0.44; -0.67 to -0.21)
-Combination	7 (39%)	15 (94%)	< 0.01 (-0.54; -0.80 to -0.29)
with colistin	7 (39%)	4 (25%)	0.31 (0.13; -0.17 to 0.44)
with ceftazidime-avibactam	0	11 (69%)	< 0.01 (-0.68; -0.91 to -0.46)
-Monotherapy	3 (17%)	1 (6%)	0.34 (0.11; -0.10 to 0.31)
Tigecyclin ^a	3 (17%)	0	0.13 (0.17; -0.005 to 0.33)
Ceftazidime/avibactam	0	1 (6%)	0.47;(-0.06; -0.18 to 0.05)
Fatal KPC- <i>K.pneumoniae</i> BSI	9 (50%)	1(6%)	< 0.01 (0.44; 0.17 to 0.69)
-Death within 96 h	4 (22%)	0	0.06 (0.22; 0.03 to 0.41)
-Shock	7 (39%)	0	< 0.01 (0.39; 0.16 to 0.61)
-BSI developing during inactive antibiotic treatment	8 (44%)	0	< 0.01 (0.44; 0.21 to 0.67)
-Inactive initial treatment	7 (39%)	0	< 0.01 (0.39; 0.16 to 0.61)
-Acute myeloid leukemia	7 (39%)	1 (6%)	< 0.01 (0.33; 0.07 to 0.58)

- [Management of sepsis in neutropenic cancer patients: 2018 guidelines from the Infectious Diseases Working Party \(AGIHO\) and Intensive Care Working Party \(iCHOP\) of the German Society of Hematology and Medical Oncology \(DGHO\).](#) **Kochanek M**, et al **Ann Hematol.** 2019 May;98(5):1051-1069
- [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**, et al. **Haematologica.** 2013 Dec;98(12):1826-35
- Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression. Venet F and Monneret G. Nature Reviews Nephrology. 2018
- Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research. Rubio I et al. Lancet 2019