

Ετήσιο Πανελλαδικό Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα στις Λοιμώξεις
2012-2013
Αμφιθέατρο Γ.Ν. Αθηνών « Γ. Γεννηματάς »

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΛΟΙΜΩΣΕΩΝ
HELLENIC SOCIETY FOR INFECTIOUS DISEASES
Evidence-Based Medicine - Κατευθυντήριες οδηγίες στις Λοιμώξεις

Αντιμετώπιση λοιμώξεων σε ουδετεροπενικούς ασθενείς

Αναστασία Αντωνιάδου
23.4.2013

ISDA GUIDELINES 2011
Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America

Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Recommendations 2009
F. Marti Marti¹, M. H. Cullen¹ & F. Roila²
On behalf of the ESMO Guidelines Working Group

GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF FEBRILE NEUTROPENIA IN ONCOLOGY PATIENTS
Diagnosis and antimicrobial therapy of febrile neutropenic patients: Guidelines of the infectious diseases working party of the German Society of Haematology and Oncology

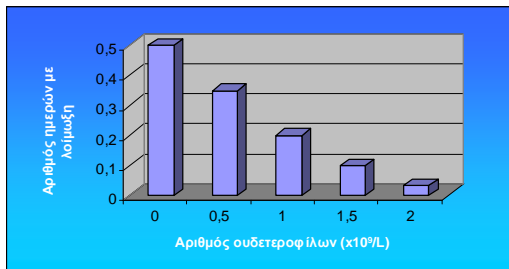
Q1

Τί εννοούμε με τον όρο «ουδετεροπενικός ασθενής»;

1. Τον ασθενή με αριθμό λευκών <500/mm³
2. Τον ασθενή με απόλυτο αριθμό ουδετεροφίλων < 500/mm³
3. Τον ασθενή με απόλυτο αριθμό λειτουργικών ουδετεροφίλων <500/mm³
4. όλα τα ανωτέρω
5. Κανένα από τα ανωτέρω

Εμπύρετη ουδετεροπενία : Γιατί ουδετερόφιλα <500/mm³ στον ορισμό;

Πρώτοι οι Bodey et al (1969) παρατήρησαν ότι ο κίνδυνος λοιμώξεων άρχιζε αυξανόμενος όταν τα πολυμορφοπύρρηνα μειώνονταν <1000/mm³ και ήταν μέγιστος σε επίπεδα <100/mm³



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 υφομυκητιάσεις
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 (pnn=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**;



πολυμορφοπύρρηνα $< 500/\text{mm}^3$ 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 ≥ 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 πολυμορφοπύρρηνα
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 ENY	

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 θνητότης 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

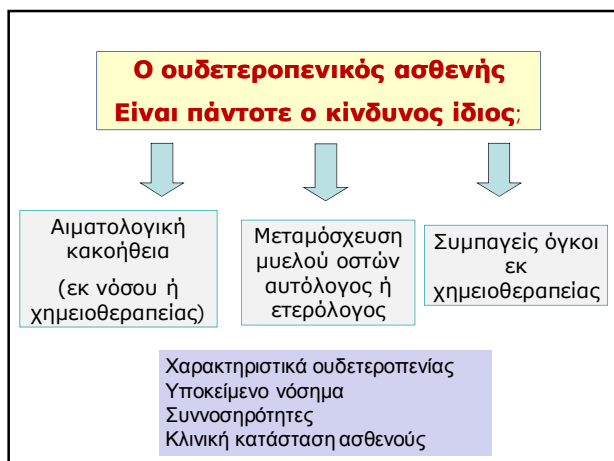
Όλοι οι ουδετεροπενικοί ασθενείς αντιμετωπίζονται με τον ίδιο τρόπο;

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



Εμπύρετη Ουδετεροπενία

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

- βάθος : ήπια: rpn= 500-1000
μέτρια: rpn=200-500
βαριά: rpn= <100 (κίνδυνος λοιμώξεων 85%)
- διάρκεια : <7 ημ.(95% ανταπόκριση, 2% υποτροπή)
>15ημ.(32% ανταπόκριση, 35%υποτροπή)
- ταχύτητα εγκατάστασης, ανάκαμψη.

Infection 1998; 26(6):349-54

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 (≤ 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 MASC SCORE

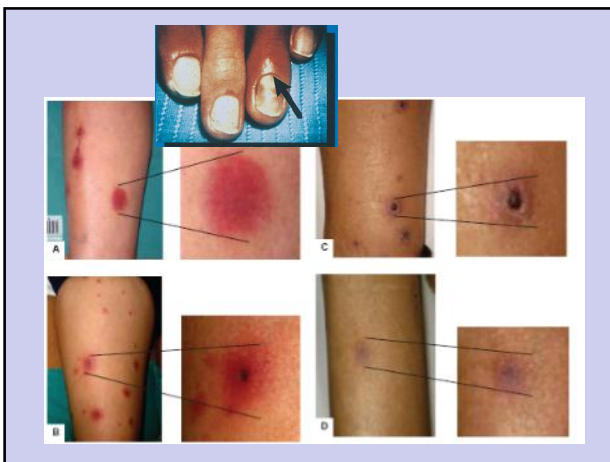
Characteristic	Ευαισθησία 71%	Score
Ειδικότητα 68%		
Extent of illness ^a		
No symptoms		5
Mild symptoms		5
Moderate symptoms		3
No hypotension		5
No chronic obstructive pulmonary disease		4
Solid tumor or no fungal infection		4
No dehydration		3
Outpatient at onset of fever		3
Age <60 years ^b		2

Score ≥ 21 = low risk

Εμπύρετη Ουδετεροπενία Αρχική εκτίμηση ασθενούς

Διαστρωμάτωση κινδύνου	Κλινικοεργαστηριακή εκτίμηση
<p style="text-align: center; background-color: #e0f0ff; padding: 5px;">Χαμηλού κινδύνου</p> <p style="text-align: center; color: red;">↓</p> <p style="font-size: 0.8em;">Παρακολούθηση για 24-48ώρες και αν παραμένουν χαμηλού κινδύνου δυνατότητα per os αγωγής ή/και εκτός νοσοκομείου</p>	<p style="text-align: center; background-color: #e0f0ff; padding: 5px;">υψηλού κινδύνου</p> <p style="text-align: center; color: red;">↓</p> <p style="font-size: 0.8em;">Νοσηλεία και άμεση έναρξη IV αγωγής</p>
	<p style="font-size: 0.8em;">Σχολαστική και καθημερινή κλινική εξέταση Αιματολογικός έλεγχος Βιοχημικός έλεγχος Αιμοκαλλιέργειες (οπρωσδήποτε 2 λήψεις) Ακτινογραφία θώρακος Καλλιέργειες, BAL, βιοψίες όταν υπάρχουν ενδείξεις και δυνατότητες</p>





Q7

Στον ασθενή μας με την εμπύρετη ουδετεροπενία μετά από το σχήμα εφόδου για ΟΜΛ, ο οποίος έχει πολυμορφόπυρρηνα 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 βακτηριαιμιών αναλόγως παθογόνου :

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

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,κεφταζινίμη (οι κεφαλοσπορίνες αν δεν
επικρατούν ESBL)**

*Πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη, κεφταζινίμη, 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. Καμία διαφορά συνδυασμού και μονοθεραπείας

Συνδυασμός με αμινογλυκοσίδη ή μονοθεραπεία:

β lactam monotherapy versus β lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis **7 trials, 7807 pts**
Mical Paul, Karla Soares-Weiser, Leonard Leibovici

β lactam monotherapy versus β 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

BMJ 2003, 2004

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

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 δραστηριότητας 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 αμοξικιλίνη/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 βακτηριαιίας 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 βακτηριαιμία/επεισόδια πυρετού	145/453 32%	115/419 27%	141/582 24%	219/872 25%	213/749 28%	151/694 22%	161/706 22%
Gram (-) βακτηριαιμία	103 71%	74 64%	85 59%	129 59%	78 37%	47 31%	53 33%
Gram (+) βακτηριαιμία		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 βακτηριακές 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 επιδερμικοί 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 βακτηριαμίες (23%)
Υψηλού ρίσκου MASCC SCORE για όλες τις βακτηριαμίες
50% επιτεπλεγμένη 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 κεφαζιιμίμη σαν αντιψευδομοναδική λακτάμη στο εμπειρικό αρχικό σχήμα

CID 2011;52:e56

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 γλυκοπεπτιδίο

Επιθυμητή η μέτρηση επιπέδων ορού για την βανκομυκίνη

*IJA 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 λινεζολίδη και την νταπτομυκίνη για την υποψία MRSA και την λινεζολίδη 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

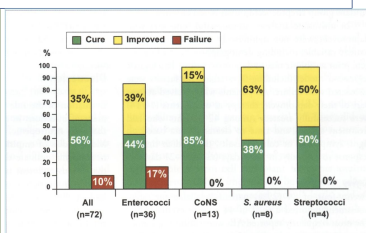
■ Η λινεζολίδη είχε πολύ καλή αποτελεσματικότητα και καλύτερο προφίλ τοξικότητας, αλλά υπήρξε καθυστέρηση στην ανάπλαση του μυελού στους ασθενείς που την έλαβαν

Εμπύρετη Ουδετεροπενία . Προσθήκη αντιβιοτικού για gram θετικά

Νεώτερα Αντιβιοτικά έναντι Gram θετικών: νταπτομικίνη

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 rpn<100
76% με βακτηριαμία (50% VRE)
6% AE



Εμπύρετη Ουδετεροπενία . Προσθήκη αντιβιοτικού για gram θετικά

Νεώτερα Αντιβιοτικά έναντι Gram θετικών: νταπτομικίνη

Daptomycin Pharmacokinetics in Adult Oncology Patients with Neutropenic Fever^v *AAC 2009; 53:428*

29 ασθενείς με εμπύρετη ουδετεροπενία
Απυρεξία 28/29 σε 3 ημέρες
16 βακτηριαμικοί

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

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^v *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 respond 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 βακτηριαμιμών;**

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

Την 3η ημέρα στις καλλιέργειες αίματος απομονώνεται *Klebsiella pneumoniae* ευαίσθητη σε όλα εκτός αμικιλίνης. Ο ασθενής είναι άπυρετος 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^η ημέρα θεραπείας είναι απύρετος, χωρίς κλινικά σημεία λοίμωξης. Τα πολυμορφοπύρρνα του εξακολουθούν <100/κκχ. 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 πολυμορφοπύρρνα είναι >100/κκχ
5. Όταν τα πολυμορφοπύρρνα είναι >500/κκχ
6. Όταν τα πολυμορφοπύρρνα είναι >500/κκχ 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 5^η ημέρα από την έναρξη του επεισοδίου συνεχίζει να πυρέσσει μέχρι 38°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.

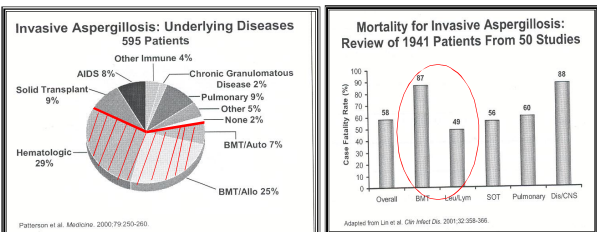
Q12

Ποιές οι περαιτέρω ενέργειές σας;

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

Γιατί 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

Εμπύρετη Ουδετεροπενία και συστηματικές μυκητιάσεις (γενικά σπάνιες)

«Συχνά» αίτια:
Aspergillus
Zygomycetes

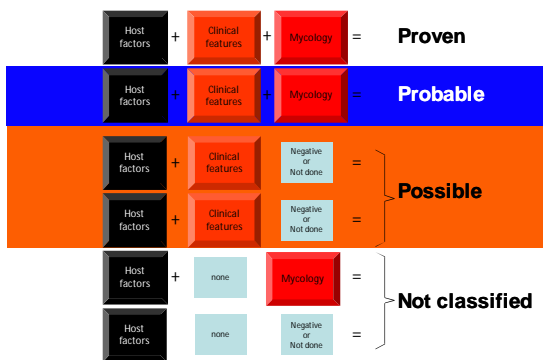
5% ασθενών με εμπύρετη ουδετεροπενία
15% των ασθενών με BMT

«Λιγότερο συχνά» :
Fusarium (θετικές αιμοκαλλιέργειες)
Trichosporon beigelii
Pseudallescheria boydii / *Scedosporium apiospermum*
Candida (μόνον αιματογενώς)

Διαγνωστική προσέγγιση πιθανής συστηματικής μυκητίασης στον ουδετεροπενικό ασθενή

- HRCT
- ΒΡΟΓΧΟΣΚΟΠΗΣΗ (ΕΚΠΛΥΜΑ, ΒΙΟΨΙΑ)
- ΟΡΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ (ΑΝΤΙΓΟΝΑ, PCR)

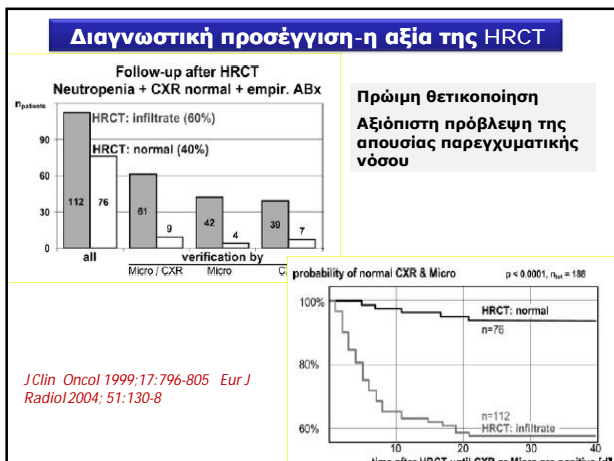
Invasive fungal disease - Definitions II
www.doctorfungus.gr



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

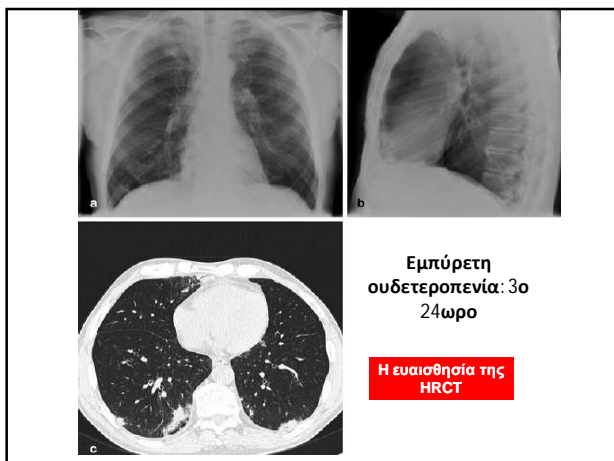
Diagnostic Methods: Radiology

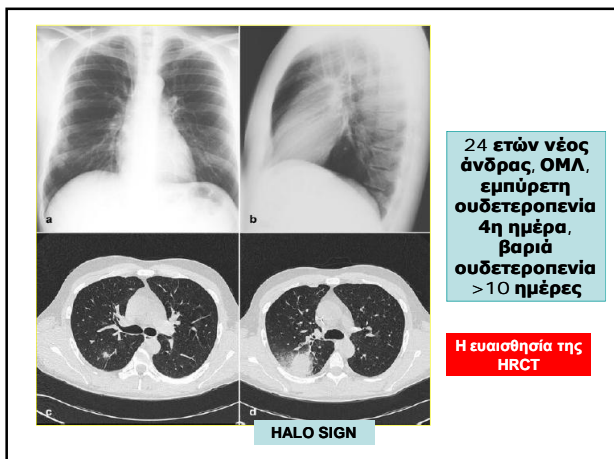
Evolution of CT Changes in IA in Neutropenia

25 Patients With Proven Invasive Aspergillosis

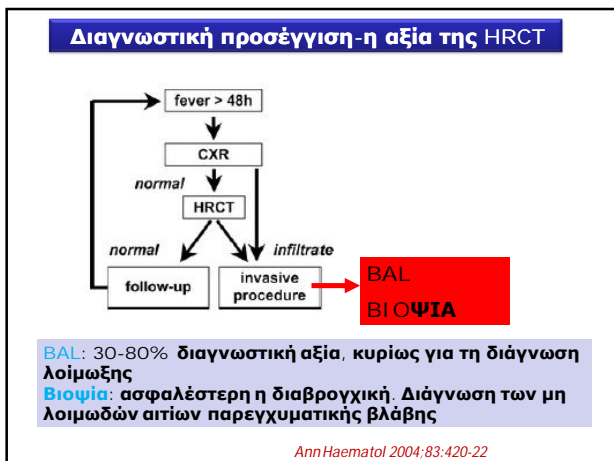
Findings (% present)	D0	D3	D7	D14
Halo	96	68	22	19
Non-specific changes	0	31	50	18
Air-crescent sign	0	8	28	63
Volume cm ³	11	37	47	34

Caillot et al. J Clin Oncol. 2001;19:253-259.









Διαγνωστική προσέγγιση-микροβιολογία**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/ mm³ για >7 ημέρες
και

Πυρετός που επιμένει ή υποτροπιάζει >4 – 7 ημέρες
αντιμυκητιασικής 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 αντιμυκητιασική 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

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

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.

IDSA 2011

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

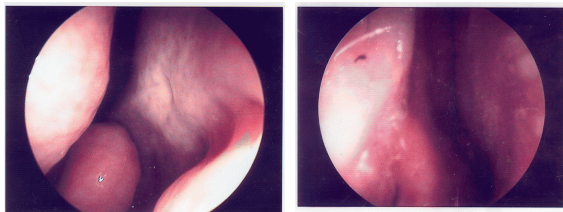
Εμπειρική ή preemptive αντιμυκητιακή αγωγή;

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

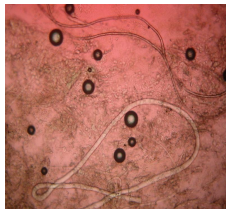
Cordonnier et al. CID 2009;48: 1042-51

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



Άμεση εξέταση ξεσμάτων-βιοψίας ρινικού βλεννογόνου με KOH



Στον ασθενή αυξήθηκε η δόση της λιποσωματικής Αμφότερικίνης 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 άπυρετος 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;

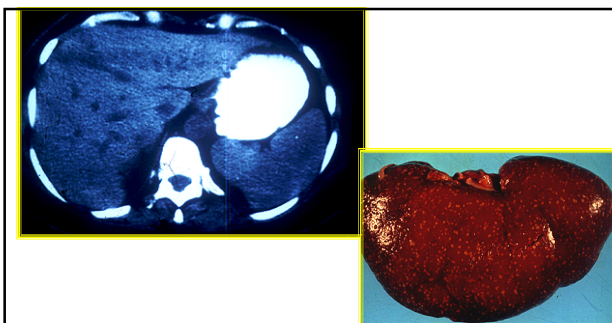
1. Με την συμπλήρωση 1 μηνός θεραπείας
2. Όταν τα πολυμορφοπύρρηνα αποκατασταθούν σε επίπεδο >500κκχ
3. Όταν αποκατασταθεί κλινικά η βλάβη του ρινικού βλεννογόνου
4. Μετά από 6 μήνες αγωγής
5. Όταν αποδειχθεί ιστολογικά η αποκατάσταση του ρινικού βλεννογόνου.

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^η 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



Χρόνια 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 mucositisNicole M. A. Blijlevens^{1*}, Richard M. Logan² and Mihai G. Netea³*JAC 2009*

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

Το μέλλον?

Q17

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/mm³ for >7 days) (B1). 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).

IDSA 2011



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).

IDSA 2011

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
MICA FUNGIN

Ο ουδετεροπενικός ασθενής

- ΟΧΙ επισκεπτήριο
- ΟΧΙ λουλούδια και γλάστρες
- ΟΧΙ υπόθετα, ταμπόνς, 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



ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ / ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ
Guidelines / Recommendations



- Ευρώπη (ECIL, EFISG-ESCMID)



- ΗΠΑ (CDC –IDSA)

4

Κατευθυντήριες Οδηγίες (Guidelines) για τη πρόληψη και θεραπεία λοιμώξεων από *Aspέργιλλο*, *Κάντιντα*, *Μούκορ*

Guidelines comparison tool

Comparing guidelines for the prevention and treatment of fungal infections due to *Aspergillus* and *Candida* species

New Guidelines

IDSA guidelines Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Walsh TJ, et al. CID 2008; 46: 327-360 Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. Pappas PG, et al. CID 2009; 48: 503-535	ECIL-3 guidelines European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL)-3 antifungal therapy guidelines, 2009. www.eortc.org/home/IDG/ECIL.html Changes from ECIL-2 guidelines are shown in blue text	IDSA CID 2011 EFISG-ESCMID Guidelines for Candidiasis CMI, Volume 18 Supplement 7, December 2012 ECIL-3 Guidelines for Mucormycosis <i>Haematologica</i> 2012
--	---	--

5



**Recommendations/
Guidelines**
European (ECIL) and USA (CDC-IDSA)

6

CDC Grading system (used for ECIL1 and ECIL 2)	
Quality of evidence	Strength of recommendations
I Evidence from at least one well-executed randomized trial	A Strong evidence for efficacy and substantial clinical benefit Strongly recommended
II Evidence from at least one well-designed clinical trial without randomization; cohort or case-controlled analytic studies (preferably from more than one center); multiple time-series studies; or dramatic results from uncontrolled experiments	B Strong or moderate evidence for efficacy, but only limited clinical benefit Generally recommended
III Evidence from opinions of respected authorities based on clinical experience, descriptive studies, or reports from expert committees	C Insufficient evidence for efficacy; or efficacy does not outweigh possible adverse consequences (e.g., drug toxicity or interactions) or cost of chemoprophylaxis or alternative approaches Optional
	D Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome Generally not recommended
	E Strong evidence against efficacy or of adverse outcome Never recommended

IDSA-United States Public Health Service grading system for ranking recommendations – ECIL 3	
Quality of evidence	Strength of recommendation
I Evidence from ≥ 1 properly randomized, controlled trial	A Good evidence to support a recommendation for use
II Evidence from ≥ well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from >1 center); from multiple time-series; or from dramatic results from uncontrolled experiments	B Moderate evidence to support a recommendation for use
III Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees	C Poor evidence to support a recommendation



ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ

- **A I:**
 - Ισχυρή σύσταση υπέρ.
 - Ισχύει για τους περισσότερους ασθενείς στις περισσότερες περιπτώσεις.
 - Οι κλινικοί θα πρέπει να ακολουθήσουν τη σύσταση.
- **A:** Ακολουθώντας τη σύσταση κάνεις περισσότερο καλό παρά κακό σχεδόν σε όλους τους ασθενείς
- **I:** Περαιτέρω έρευνα δεν αναμένεται να αλλάξει δραματικά τα αποτελέσματα

ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ

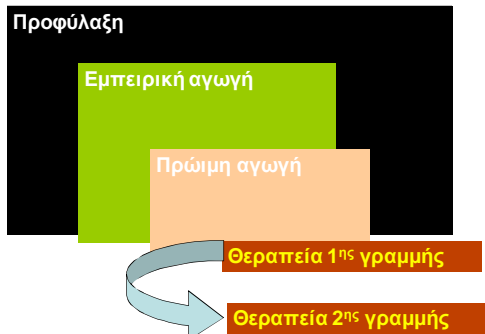
- **B II:**
 - Ασθενής σύσταση υπέρ.
 - Εναλλακτικές λύσεις ίσως είναι καλύτερες κάτω από ορισμένες συνθήκες.
- **B:** Υπόδειξη για εφαρμογή της σύστασης. Τα οφέλη και οι κίνδυνοι ισοζυγίζονται ή είναι αβέβαια. Εξατομικευμένη εφαρμογή
- **II:** Περαιτέρω έρευνα μπορεί να αλλάξει τα αποτελέσματα

10

 North America IDSA guidelines	 Europe ECIL guidelines 2005, 2007;
Aspergillosis Walsh, et al. <i>CID</i> (February 2008) Candidiasis Pappas, et al. <i>CID</i> (March 2009)	Prophylaxis Maertens, et Empirical treatment Marchetti et al Treatment of invasive candida and aspergillus infections Herbrecht et al <i>Eur J Cancer</i> (2007, suppl 5)
All patient populations (eg, ICU, SOI, neonates) All sites, including very unusual Exhaustive review, including diagnostic tests 66 pages in <i>CID</i>	Only leukaemia and SCT patients Focus on very practical issues in the indications and use of antifungals Only invasive forms 27 pages in <i>EJC</i>



11

Αντιμετώπιση μυκητιάσεων



12

Προφύλαξη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων (HSCT)

ECIL 		IDSA 	
• Φλουконаζόλη	AI	• Φλουконаζόλη	AI
• Ιτρακοναζόλη	BI	• Ποσακοναζόλη	AI
• Ποσακοναζόλη	AI	• Μικαφουγκίνη	AI
• Μικαφουγκίνη	CI		

Προφύλαξη σε ασθενείς με οξεία λευχαιμία που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία εφόδου

• Φλουконаζόλη	CI	• Φλουконаζόλη	AI
• Ιτρακοναζόλη	CI	• Ιτρακοναζόλη	AI
• Ποσακοναζόλη	AI	• Ποσακοναζόλη	AI
• Πολυένια	CI-CII	• Κασποφουγκίνη	BII

13

UPDATE ECIL-3 2009

Αντιμυκητιακή προφύλαξη σε αλλογενή SCT
Προταθείσες αλλαγές μόνο

Neutropenia w/o GvHD	
Fluconazole* 400 mg/d	AI
Posaconazole	No data
Voriconazole 200 mg bid	Provisional AI
GvHD > grade I	
Fluconazole 400 mg/d	CI
Posaconazole 200 mg tid	AI
Voriconazole 200 mg bid	Provisional AI


* combined with a mould-directed diagnostic approach for centers not having HEPA-filtered rooms and/or having a high baseline incidence of mould infections

14

IDSA Συστάσεις
ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Antifungal agent	Daily dose	CDC grading		
		Level of recommendation	Evidence for efficacy	Evidence for safety
IAMB	3 mg/kg	A	I	I
Casprofungin	50 mg	A*	I	I
ABLC	5 mg/kg	B	I	I
Voriconazole	2-3 mg/kg IV	B ²⁻³	I	I
cAMB	0.5-1 mg/kg	B/D ^d	I	I
Itraconazole	200 mg IV	C ²⁻³	I	I
Fluconazole	400 mg IV	C ^{2,5,e}	I	I


15



ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ Ή ΠΡΩΙΜΗ (PREEMPTIVE)
 Ποιός είναι ο ρόλος της **πρώιμης (Pre-emptive) και εμπειρικής** αντιμυκητιακής αγωγής και ποια φάρμακα χορηγούνται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου;
IDSA Συστάσεις

- Η εφαρμογή πρώιμης (Pre-emptive) και εμπειρικής αντιμυκητιακής αγωγής θα πρέπει να θεωρείται πιθανή σε ασθενείς με επίμονο ή υποτροπιάζοντα πυρετό 4-7 μέρες μετά την έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής και των οποίων η διάρκεια της ουδετεροπενίας θα είναι > 7 μέρες (**AI**)
- Τα δεδομένα δεν είναι επαρκή για την σύσταση ειδικής αντιμυκητιακής αγωγής για ασθενείς που ήδη λαμβάνουν αντιμυκητιακή προφύλαξη αλλά συνιστάται η αλλαγή σε άλλη ομάδα IV αντιμυκητιακών (**BIII**)

16



ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ Ή ΠΡΩΙΜΗ (PREEMPTIVE)
 Ποιός είναι ο ρόλος της **πρώιμης (Pre-emptive) και εμπειρικής** αντιμυκητιακής αγωγής και ποια φάρμακα χορηγούνται σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου;

Σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου για ανάπτυξη μυκητιακής λοίμωξης Δεν συνιστάται εμπειρική αντιμυκητιακή θεραπεία (A III)

17

2007 UPDATE : Antifungal UPDATE ECIL-2 2007

5th European Conference on Antifungal in Intensive Care

Antifungal agent	Daily dose	CDC Grading		
		Level of Recommendation	Evidence for	
			Efficacy	Safety
Liposomal AmB	3 mg/kg	A	I	I
Caspofungin	50 mg	A ¹	I	I
ABLC	5 mg/kg	B ²	I	I
NEW: ABCD	4 mg/kg	B ²	I	I
Voriconazole	2x 3 mg/kg iv	B ^{1,3,4}	I	I
UPGRADE: Itraconazole	200 mg iv	B ^{1,4}	I	I
AmB deoxycholate	0.5-1 mg/kg	B ² /D ⁵	I	I

1. No activity against mucorales.
 2. Unassociated toxicity (fever, chills, hypoxia).
 3. Failed the 10% non-inferiority cut-off when compared with liposomal AmB (and thus not approved by the FDA for this indication), but first-line for aspergillus, effective therapy for candidemia, and efficacious for prevention of breakthrough IFI.
 4. Activity of azoles empirical therapy for persistent fever may be limited in patients receiving azoles with an agent of the same class.
 5. B in absence of D in presence of risk factors for renal toxicity (e.g. impaired renal function at baseline, nephrotoxic co-medication including cyclosporin or tacrolimus in allogeneic HSCT recipients, aminoglycoside antibiotics, history of previous toxicity).
 6. No activity against Aspergillus and other moulds. Not approved by the FDA for this indication.

18



ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΗΘΗΤΙΚΗΣ ΑΣΠΕΡΓΙΛΛΩΣΗΣ



IDSA 2008	ECIL update, 2007
Voriconazole IV or PO (Seriously ill: IV: A-III) A-I AmBisome 3 mg/kg (alternative in some patients) A-I Combination not recommended B-II If breakthrough aspergillosis under mould-active azole prophylaxis: switch to another drug class: B-III Surgery (lesions contiguous to large vessels, pericardium, haemoptysis, pleural, or rib erosion): B-III Duration of treatment: ≥ 6-12 weeks	Voriconazole IV or PO (Initiation with the oral form: C-III) A-I AmBisome 3-5 mg/kg B-I Combination not recommended D-III Abelcet B-II Caspofungin C-III Itraconazole (start IV) C-III D Ampho B, ABCD D-I Breakthrough: not addressed Surgery (same): C-III Duration of treatment: no recommendation; CR and immunosuppression recovery

20



IDSA και ECIL Οδηγίες



- Είναι πολύ σταθερές, δεν υπάρχουν μεγάλες διαφορές στις 1^{ης} γραμμής θεραπευτικές επιλογές
- Δεν επικεντρώνονται στους ίδιους πληθυσμούς ασθενών
- Ομοφωνία για περιορισμό των συνδυασμών ως πρώτης γραμμής θεραπεία σε ασπεργιλλικές λοιμώξεις
- Παραμένουν αρκετά ερωτήματα προς επίλυση για το μέλλον

21

ESCMID[®] guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures

H. Canna-Estrella¹, P. E. Verweij², H. C. Aminkogbe³, S. Arlikian-Anderjaska⁴, J. Bliss⁵, J. P. Donnelly⁶, H. E. Jensen⁷, C. Lam-Hong⁸, M. D. Richardson⁹, M. Rhee¹⁰, M. Bassetti¹¹, T. Chakrabarti¹², E. Castagnola¹³, D. A. Coenigl¹⁴, J. Garbino¹⁵, A. H. Groll¹⁶, B. Herberichs¹⁷, W. W. Hope¹⁸, B. J. Kullberg¹⁹, D. Lortholary²⁰, W. Pleschke²¹, G. Petrikou²², E. Roldan²³, C. Yee²⁴ and A. J. Vitting²⁵ for the ESCMID Fungal Infection Study Group (EFISG).

CMI
CLINICAL MICROBIOLOGY
AND INFECTION

Volume 18 Supplement 7 November 2012




ESCMID Guideline for the Diagnosis and Management of Candida Diseases


ESCMID

EFISG
European Fungal Infection Study Group

Thank You to the Team!



22


EFISG ESCMID FUNGAL INFECTION STUDY GROUP
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Ισχύς των συστάσεων ανάλογα με την ποιότητα των ενδείξεων

Δύο μέρη:

- Ισχύς της σύστασης
- Ποιότητα της ένδειξης

Ισχύς της σύστασης

Grade A	ESCMID (fungal infection study group) strongly supports a recommendation for use
Grade B	ESCMID (fungal infection study group) moderately supports a recommendation for use
Grade C	ESCMID (fungal infection study group) marginally supports a recommendation for use
Grade D	ESCMID (fungal infection study group) supports a recommendation against use

Ullmann et al. ICMII 2012

23


EFISG ESCMID FUNGAL INFECTION STUDY GROUP
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Ισχύς των συστάσεων ανάλογα με την ποιότητα των ενδείξεων

ποιότητα των ενδείξεων

Level I Evidence from at least 1 properly designed randomized, controlled trial


Level II* Evidence from at least 1 well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from >1 centre); from multiple time series; or from dramatic results of uncontrolled experiments

Level III Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive case studies, or reports of expert committees

* added index:

- meta-analysis (or systematic review of RCT);
- transferred evidence i.e. results from different patients' cohorts, or similar immune-status situation;
- comparator group: historical control;
- uncontrolled trials
- for published abstract (presented at an international symposium or meeting)

24


EFISG ESCMID FUNGAL INFECTION STUDY GROUP
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Οδηγίες για καντιντιασιακές λοιμώξεις

- ΜΕΘ (Παθολογική & χειρουργική)
- Άλλοι μη ανοσοκατασταλμένοι , άλλες καταστάσεις ανοσοκαταστολής.

25

ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ EFISG ESCMID FUNGAL INFECTION STUDY GROUP
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Ποιό φάρμακο?

Population	Intention	Intervention	SoR	CoE	Reference	Comment
Recent abdominal surgery AND recurrent gastrointestinal perforations or anastomotic leakages	To prevent intraabdominal candida infection	Fluconazole 400mg/d	B	I	Egglmann CCM 1999	Placebo, N=43
	As above	Caspofungin 70/50mg/d	C	II _u	Senn ICM 2009	Single arm, N=19
Critically ill surgical patients with an expected length of ICU stay ≥3d	To delay the time to fungal infection	Fluconazole 400mg/d	C	I	Peiz Ann Surg 2001	Placebo, N=260
Ventilated for 48h and expected to be ventilated for another ≥72h	To prevent invasive candidiasis/ candidaemia	Fluconazole 100mg/d (in the context of SDD)	C	I	Garbino ICM 2002	Placebo, N=204

26

ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ EFISG ESCMID FUNGAL INFECTION STUDY GROUP
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Σύσταση

- Προφύλαξη με φλουκοναζόλη συστήνεται σε ασθενείς με πρόσφατο χειρουργείο στην κοιλιακή χώρα με υποτροπιάζοντα επεισόδια ρήξης ή διαφυγής αναστομώνσεων.

27

ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ, ΠΡΩΙΜΗ (Pre-emptive) ΘΕΡΑΠΕΙΑ EFISG ESCMID FUNGAL INFECTION STUDY GROUP
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Πότε ενδείκνυται;

Population	Intention	Intervention	SoR	CoE	Reference
At risk-persistent FUO	Reduce overall mortality	Antifungal treatment (unspecified)	C	III	Garay CID 2004 Morrell AAC 2005 Parkins JAC 2007 Kumar Chest 2009
Adult ICU patients with fever despite broad-spectrum antibiotics, APACHE II>16	Resolution of fever	Fluconazole 400mg/d	D	I	Schuster Ann Int Med 2008

Definitions:
 •Empiric=persistent FUO/Fever driven approach
 Pre-emptive=treatment based on a validated marker/Diagnosis driven approach

28

ΕΜΠΕΙΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σύσταση

- Έγκαιρη θεραπεία πιθανής μυκητίασης συσχετίζεται ίσως με αυξημένα ποσοστά επιβίωσης.
- Το χρονικό σημείο έναρξης της αγωγής και συγκεκριμένος αντιμυκητιακός παράγοντας δεν έχουν ακόμα καθοριστεί.
- Τα τοπικά επιδημιολογικά δεδομένα και οι πιθανές αλληλεπιδράσεις καθορίζουν την επιλογή συγκεκριμένου αντιμυκητιακού.

29

ΠΡΩΙΜΗ (PRIEMPTIVE) ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ

ΒΑΣΗ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Σύσταση

- Η απομόνωση *Candida sp* από το αναπνευστικό πρέπει να θεωρείται σαν μια περίπτωση αποικισμού και ποτέ δεν πρέπει να αξιολογείται από μόνη της για έναρξη θεραπείας.
- Τα επίπεδα β-D-glucan στον ορό ή στο πλάσμα ίσως έχουν κάποιο ρόλο στην έναρξη αντιμυκητιακής θεραπείας.

30

Περίπτωση 1η

Άνδρας ετών 65 με διάγνωση Ca στομάχου.

Γαστρεκτομή, σπληνεκτομή και εκτομή εγκαρσίου και μετεγχειρητική χημειοθεραπεία

Επιπλοκή με ισχαιμία και νέκρωση λεπτού εντέρου, αφαίρεση σχεδόν όλου του λεπτού εντέρου και του τυφλού. Συνεχώς νοσηλευόμενος επί δίμηνο

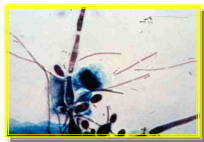
Τοποθέτηση υποκλειδίου ΚΦΚ για συνεχή παρεντερική σίτιση

31

15 ημέρες μετά την έναρξη της παρεντερικής σίτισης εμφανίζει πυρετό εως 39⁰ C.

Λαμβάνονται αιμοκαλλιέργειες και ο ασθενής καλύπτεται εμπειρικά για κοινά βακτήρια

Την 3η ημέρα ο ασθενής είναι ακόμα εμπύρετος και η αιμοκαλλιέργεια θετικοποιείται. Στην άμεση Gram χρώση φαίνεται Candida spp.



Ερώτηση 1^η
Ποιά η θεραπευτική αγωγή;

32

Ερώτηση 1η

- 1.Αφαίρεση του ΚΦΚ
- 2.Διατήρηση του ΚΦΚ και άμεση έναρξη αντιμυκητιακών
 - α.Εχινοκανδίνη
 - β.Λιποσωμική AMB
 - γ AMB δεοξυχολική
 - δ.Φλουκοναζόλη
 - ε.Βορικοναζόλη

33

Σχετιζόμενη με καθετήρα καντινταιμία

Population	Intervention	SoR	QoE
Central venous catheter can be removed .	Remove indwelling lines (not over a guidewire)	A	II
Central venous catheter cannot be removed	Echinocandin, liposomal amphotericin B or amphotericin B lipid complex	B	II
	Azole or amphotericin B deoxycholate	D	II

Interventions are intended to clear candidaemia and to improve survival

34

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΚΦΚ**Σύσταση**

- Η αφαίρεση του ΚΦΚ συνιστάται σε περίπτωση καντίνταιμιας.
- Σε περίπτωση που δεν δύναται να αφαιρεθεί ο ΚΦΚ συνιστάται θεραπεία με L-AMB ή εχινοκανδίνη.

35

Περίπτωση 2η

Άνδρας 50 ετών εισάγεται στη ΜΕΘ μετά από βραχεία νοσηλεία στην Παθολογική κλινική. Εμφανίζει νεκρωτική παγκρεατίτιδα (50%) και εκτός από την αναπνευστική ανεπάρκεια για την οποία και διασωληνώθηκε εμφανίζει και νεφρική ανεπάρκεια σταδιακά επιδεινούμενη. Έχει κεντρική φλεβική γραμμή, γραμμή συνεχούς αιμοδιήθησης, ουροκαθετήρα και λαμβάνει παρεντερική σίτιση.

Μετά από 15 ημέρες νοσηλείας και αφού χρειάστηκε να οδηγηθεί στο χειρουργείο λόγω αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης και αφού έχει λάβει κοινά αντιμικροβιακά, βρίσκεται και σε **αντιμυκητιακή προφύλαξη με εχινοκανδίνη**

36

Εμφανίζει νέο επεισόδιο πυρετού μέχρι 39⁰ C, με αιμοδυναμική αστάθεια. Δεν έχει στοιχεία VAP και σημειώνεται η **παρουσία μυκητουρίας**. Γίνεται αλλαγή γραμμών, λήψη αιμοκαλλιεργειών και καλλιέργειας από το υγρό που παροχετεύεται από την κοιλιά και προγραμματίζεται νέα αξονική τομογραφία κοιλιάς. Στον ασθενή τροποποιείται η αντιμικροβιακή αγωγή με βάση τον αποικισμό των χλωρίδων του. Μετά από 2 24ωρα το εργαστήριο ειδοποιεί για **θετική αιμοκαλλιέργεια με Candida**

Ερώτηση 2^η

Πώς θα τροποποιήσουμε την αντιμυκητιακή αγωγή του ασθενούς;

37


EFISG ESCMID FUNGAL INFECTION STUDY GROUP
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ


Ζυμομύκητες σε αιμοκαλλιέργειες

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	Reference
Candida isolated from one (peripheral blood or central line) blood culture defines candidaemia	Cure	Antifungal treatment	A	II	De Pauw CID 2008 Lecciones CID 1992 Kullberg Lancet 2006
Candidaemia	Cure	Antifungal treatment	A	II	Bodey EJCMI 1992 Edwards ICAAC 1982 Groll J Infect 1996 Kume Pathol Inf 2003

Comment:

- Previous definitions described **asymptomatic patients** with a blood culture positive for Candida. It has been debated whether such patients need antifungal treatment.
- This is a very rare clinical situation, since usually a blood culture would be triggered by a clinical sign (e.g. fever)
- Even surveillance blood cultures positive for Candida should prompt immediate treatment.

39



EFISG ESCMID FUNGAL INFECTION STUDY GROUP
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΝΤΙΝΤΑΙΜΙΑΣ

Εχινοκανδίνες

Compound	SoR	QoE	Reference	Comment
Anidulafungin 200/100	A	I	Reboli NEJM 2007	<ul style="list-style-type: none"> •Broad spectrum •Resistance rare •Fungicidal •Local epidemiology •<i>C. parapsilosi</i>, <i>C. krusei</i> •Safety profile •Less drug-drug interactions than caspofungin
Caspofungin 70/50	A	I	Mora-Duarte NEJM 2002 Pappas CID 2007	•Largely as above
Micafungin 100	A	I	Kuse Lancet 2007 Pappas CID 2007	<ul style="list-style-type: none"> •Largely as above •Consider EMA warning label!

40


EFISG ESCMID FUNGAL INFECTION STUDY GROUP
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΝΤΙΝΤΑΙΜΙΑΣ

Πολυένια

Compound	SoR	QoE	Reference	Comment
Amphotericin B, deoxycholate, any dose	D	I	Ullmann CID 2006 Bates CID 2001 Annisie CID 1996 Rex NEJM 1994 Philips EJCMI 1995 Mora-Duarte NEJM 2002	
Amphotericin B, liposomal	B	I	Kuse Lancet 2007 Dupont Crit Care 2009	<ul style="list-style-type: none"> •Similar efficacy as micafungin •Higher toxicity than micafungin
Amphotericin B, lipid complex	C	II _a	Anaisie ICAAC 1995 Ito CID 2005	
Amphotericin B, colloidal dispersion	D	II _b	Noskin CID 1998	•Mostly immunocompromised patients (HCT, haematology/oncology or SOT) rather than ICU patients
HCT haematopoietic stem cell transplantation SOT solid organ transplantation				

41

ΚΑΝΤΙΝΤΟΥΡΙΑ

Σύσταση

- Η **ασυμπτωματική καντιντουρία** δεν πρέπει να θεραπεύεται (AII) ενώ η συμπτωματική **κυστίτιδα** πρέπει να θεραπεύεται με φλουκοναζόλη (AIII).
- Τα **fungus ball** χρήζουν χειρουργικής θεραπείας (AIII).
- Η L-AMB ή η φλουκοναζόλη συνιστώνται για θεραπεία **της πνευμονοφρίτιδας** από *Candida*(AIII)

45

Ιστορικό συνέχεια

Ο ασθενής τίθεται σε λιποσωματική αμφοτερικίνη (3mg/kg). Μετά από άλλα 2 24ωρα γίνεται η ταυτοποίηση και ο έλεγχος της ευαισθησίας της *Candida*. **Πρόκειται για *C. parapsilosis* πολυευαίσθητη.** Θα συνεχίσουμε την ίδια αγωγή; Αν τροποποιήσουμε σε τι θα αλλάξουμε;

46

ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΚΑΝΤΙΝΤΑΙΜΙΑΣ

Σύσταση

- Η στοχευμένη θεραπεία με εχινοκανδίνες είναι η ενδεδειγμένη επιλογή.(AI)
- Η θεραπεία με L-AMB ή βορικοναζόλη είναι εναλλακτική επιλογή (BI) και η θεραπεία με φλουκοναζόλη συστήνεται σαν δεύτερη επιλογή (CI) εκτός στην περίπτωση της *C. parapsilosis*.

47

Περίπτωση 3η

- Άνδρας, 52 ετών, εισάγεται σε νοσοκομείο με αποφρακτικό ειλεό λόγω συμφύσεων
 - Χειρουργική επέμβαση
 - Μετεγχειρητικά: ενδοκοιλιακές συλλογές και πυρετός
 - Χειρουργικός καθαρισμός και χορήγηση αντιβιοτικών ευρέος φάσματος.
 - Τοποθέτηση κεντρικού καθετήρα και έναρξη παρεντερικής διατροφής.
- 16^η ημέρα νοσηλείας: Καλλιέργεια αίματος *Candida* sp.

48

Ερώτηση 4η

Ποιό από τα κάτωθι είναι σωστό να γίνει;

1. Έναρξη φλουκοναζόλης
2. Έναρξη κασποφουγκίνης
3. Αφαίρεση κεντρικού καθετήρα
4. Βυθοσκόπηση
5. Όλα τα ανωτέρω

49

Καντινταιμία σε μη ουδετεροπενικό

- Φλουκοναζόλη (αρχικά 800mg και στη συνέχεια 400mg την ημέρα)
- Εχινοκανδίνη (κασποφουγκίνη, ανιντουλαφουγκίνη ή μικαφουγκίνη)
- Σε ασθενή που είναι μετρίως έως βαρέως πάσχων συιστάται εχινοκανδίνη (AIII).
- Σε ασθενή που προηγουμένως έχει λάβει αζόλες συιστάται εχινοκανδίνη (AIII)

Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America

50

Ερώτηση 5η

Ποιο από τα παρακάτω είδη *Candida* έχει συσχετισθεί με καντινταιμία σε ασθενείς με κεντρικό καθετήρα και παρεντερική διατροφή;

1. *C.albicans*
2. *C.parapsilosis*
3. *C.tropicalis*
4. *C.glabrata*
5. *C.famata*

51

Ιστορικό συνέχεια

- Έναρξη κασποφουγκίνης
- Ο ασθενής παραπονέθηκε για θάμβος οράσεως αλλά δεν έγινε βυθοσκόπηση
- Είδος κάντινας: *C. parapsilosis*.
- Ο ασθενής έλαβε θεραπεία για 5 ημέρες.
- Έλαβε εξιτήριο.

52

Ερώτηση 6η

- Πόσο πρέπει να διαρκεί η θεραπεία της καντινταιμίας;
- 1.5 ημέρες εφόσον ο ασθενής είναι απύρετος.
- 2.7 ημέρες
- 3.10 ημέρες μετά την τελευταία θετική καλ/α αίματος
- 4.14 ημέρες μετά την τελευταία θετική καλ/α αίματος

53

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Σύσταση

- Για μη επιπέπλεγμενη καννιταιμία συνιστάται **θεραπεία 14 ημερών** μετά την πρώτη αρνητική καλλιέργεια. Επίσης συνιστάται **διοισοφάγειο υπερηχογράφημα** και **βυθοσκόπηση** σε κάθε επεισόδιο καννιταιμίας.
- Αλλαγή σε από του στόματος θεραπεία μετά από 10 ημέρες ενδοφλέβιας θεραπείας.

54

Ιστορικό συνέχεια

- Ένα μήνα αργότερα: οσφυαλγία
- MRI: εικόνα σπονδυλοδισκίτιδας O₃-O₄

55



56

Ερώτηση 7η

- Σε ασθενή με καντινταιμία η συνηθέστερη δευτεροπαθής εντόπιση είναι:
 1. Η σπονδυλική στήλη
 2. Ο οφθαλμός
 3. Το ήπαρ
 4. Το δέρμα
 5. Το κεντρικό νευρικό σύστημα

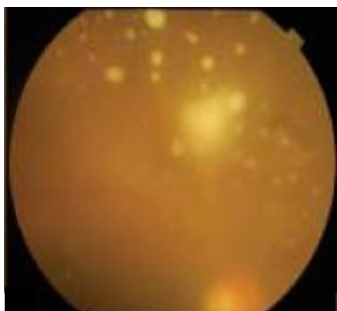
57

Ιστορικό συνέχεια

- Βιοψία και καλλιέργεια: *Candida parapsilosis*
- Έναρξη κασποφουγκίνης – Εισαγωγή στη παθολογική κλινική
- Βυθοσκόπηση: Ενδοφθαλμίτιδα

58

- Βυθοσκόπηση



59

ΚΑΝΤΙΝΤΙΑΣΙΚΗ ΕΝΔΟΦΘΑΛΜΙΤΙΔΑ

Σύσταση

- Στην ενδοφθαλμίτιδα από *Candida spp.* συνιστάται συνδυασμός από L-AMB και φλουοκυτοσίνη αν δεν είναι γνωστή η ευαισθησία του στελέχους (BIII). Σε ευαίσθητα στελέχη συνιστάται φλουκοναζόλη ή βορικοναζόλη (BII).
- Σε περίπτωση προσβολής του υαλοειδούς συνιστάται υαλοειδεκτομή και ενδοουαλοειδικές εγχύσεις AMB (BII).

60

Θεραπεία ενδοφθαλμίτιδας


- **AmB-d** (0.7–1 mg/kg daily), combined with **flucytosine** at a dosage of 25 mg/kg administered 4 times daily, (A-III).
- **Fluconazole** (400–800 mg daily) (loading dose of 12 mg/kg then 6–12 mg/kg daily) is an acceptable alternative for less severe endophthalmitis (BIII).
- **LFAmB**, **voriconazole**, or an **echinocandin** can be used to treat patients who are intolerant of or experiencing treatment failure with AmB-d in combination with flucytosine or fluconazole (B-III).
- Διάρκεια θεραπείας: 4- 6 εβδομάδες

61

Καντινιασική σπονδυλοδισκίτις


- Στις περισσότερες περιπτώσεις, η καντινιασική σπονδυλοδισκίτις αναπτύσσεται ως επιπλοκή καντιναιμίας.
- Το χρονικό διάστημα από την καντιναιμία ως την εμφάνιση της σπονδυλοδισκίτιδας είναι συνήθως **μερικοί μήνες**, αλλά μπορεί να κυμαίνεται από μερικές ημέρες ως >1 χρόνο.

62

 Καντινιασική Οστεομυελίτιδα/Σπονδυλοδισκίτιδα			
Population	Intervention	SoR	QoE
Osteomyelitis/ spondylodiscitis	Surgical debridement	C	III
	Fluconazole 400 mg for 6-12 months**	A	III
	Liposomal amphotericin B 3 mg/kg or amphotericin B lipid complex 5 mg/kg for 2-6 weeks followed by fluconazole 400 mg for 5-11 months**	A	II
	Posaconazole 800 mg for ≥6 weeks**	C	III
	Voriconazole 12/6 mg/kg for 6-12 weeks**	B	III
	Caspofungin 100 mg for 3 weeks, followed by fluconazole 400 mg for ≥4 weeks**	B	III

*Indications for surgery are, e.g. instability or large abscess;
**treat longer if erythrocyte sedimentation rate or C reactive protein not normal;
#Surgery needs to be combined with antifungal treatment.


63

 Καντινιασική αρθρίτιδα			
Population	Intervention	SoR	QoE
Arthritis	Liposomal Ampho B 3 mg/kg / ABLC 5 mg/kg for 2 weeks,	A	II
	Fluconazole 400 mg for ≥6 weeks**	A	II
	Voriconazole 12/6 mg/kg for ≥6 weeks**	B	III
	Caspofungin 70/50 mg for 6 weeks	C	II
Prosthetic joint infection	Prosthesis removal	A	III
Prosthetic joint infection with prosthesis retention	Fluconazole 400 mg, life long	A	III

Intention is to cure, except for prosthetic joint infection with prosthesis retention where it's to suppress infection

*Indications for surgery are, e.g. instability or large abscess;
**treat longer if erythrocyte sedimentation rate or C reactive protein not normal;
#Surgery needs to be combined with antifungal treatment.

64

 ΚΑΝΤΙΝΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ Ή ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ	
Σύσταση	
<ul style="list-style-type: none"> • Η φλουκοναζόλη συνιστάται για τη θεραπεία της οστεομυελίτιδας, σπονδυλοδισκίτιδας ή αρθρίτιδας από ευαίσθητα στελέχη (AIII). • Δύναται να προηγηθεί θεραπεία εφόδου με L-AMB (AII). • Σε περίπτωση ξένου σώματος που δεν δύναται να αφαιρεθεί συνιστάται μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης (AIII). 	

65



Θεραπεία οστεομυελίτιδας (IDSA)

- The Expert Panel recommends **fluconazole** at a dosage of 400 mg (6 mg/kg) daily for 6–12 months or **LFAmB** at a dosage of 3–5 mg/kg daily for at least 2 weeks, followed by **fluconazole** at a dosage of 400 mg daily for 6–12 months (B-III).
- Alternatives include an **echinocandin** or **AmBd** at a dosage of 0.5–1 mg/kg daily for at least 2 weeks, followed by **fluconazole** at a dosage of 400 mg daily for 6–12 months (B-III).

66

Θεραπεία Οστεομυελίτιδας

- Εξαρτάται από το είδος της Candida.
- Σε ανθεκτικά στελέχη συστήνεται αμφοτερικίνη Β + φλουκυτοσίνη.
- Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για βορικοναζόλη.


67

Θεραπεία Σπονδυλοδισκίτιδας

- Σε περίπτωση σπονδυλοδισκίτιδας δεν είναι σαφές αν πρέπει να γίνει ή όχι χειρουργική επέμβαση. Υπάρχουν συγγραφείς που υποστηρίζουν τη θεραπεία μόνο με αντιβιοτικά.
- Απαιτείται οπωσδήποτε χειρουργική επέμβαση αν υπάρχει επισκληρίδιο απόστημα ή αστάθεια της σπονδυλικής στήλης.

*CID 2001;32:527-33
Scand J Infect Dis 1998;30:527-30.*

68


EFISG ESCMID FUNGAL INFECTION STUDY GROUP
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Καντινιασική Μηνιγγίτιδα

Intervention	SoR	QoE
Liposomal amphotericin B 3mg/kg for 10 weeks +flucytosine 150 mg/kg for 10 weeks, followed by fluconazole 3mg/kg for 5 weeks	B	III
Liposomal amphotericin B 3mg/kg for 4 weeks+fluconazole 6mg/kg for 4 weeks	B	III
Voriconazole 12/6mg/kg ^a	C	III
Fluconazole 800mg	C	III
Amphotericin B deoxycholate 0.5-1.0mg/kg for >2weeks+/-flucytosine 30-120mg/kg for >2weeks	D	II _u
Caspofungin 70/50mg for 4 weeks, followed by fluconazole 400mg for 2 weeks	D	III

Interventions are intended to cure *Candida meningitis*.
^a Therapeutic drug monitoring recommended

69

ΚΑΝΤΙΝΤΙΑΣΙΚΗ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑ

- Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για σύσταση αλλά η θεραπεία πρέπει να βασίζεται στο συνδυασμό L-AMB και φλουοκυτοσίνης ή φλουκοναζόλης με βάση την ευαισθησία (BIII).

70


EFISG ESCMID FUNGAL INFECTION STUDY GROUP
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Καντινιασική Ενδοκαρδίτιδα

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE
Native valve	To cure	Surgery within 1 week	A	II
		Liposomal ampho B+/-flucytosine for 6-8 weeks, followed by fluconazole Caspofungin+/- flucytosine	B	II
			C	II
Prosthetic valve	To cure	Surgery within days	A	III
Prosthetic valve, if surgery not possible	To cure	Liposomal amphotericin B 5mg/kg Caspofungin 70/50mg	B	III
			B	III
	To suppress infection	Fluconazole 400-800mg, life long	C	III
Pacemaker, ICD, VAD	To cure	Removal	A	II

ICD, implantable cardioverter defibrillator, VAD, ventricular assist device.
 Surgery - even if restricted to removal of hardware-always needs to be combined with systemic antifungal treatment.

71

ΚΑΝΤΙΝΤΙΑΣΙΚΗ ΕΝΔΟΚΑΡΔΙΤΙΔΑ

Σύσταση

- Σε ενδοκαρδίτιδα φυσικών βαλβίδων συνιστάται χειρουργική επέμβαση εντός μιας εβδομάδας από τη διάγνωση και σε ενδοκαρδίτιδα προσθετικών βαλβίδων ίσως και νωρίτερα.
- Το θεραπευτικό σχήμα επιλογής είναι ο συνδυασμός L-AMB και φλουοκυτοσίνης.

72

Περίπτωση 4η

Ασθενής 75 ετών νοσηλεύεται στη νευρολογική κλινική λόγω μασθένειας και εμπύρετου. Έχει ιστορικό μακράς χρήσης κορτικοειδών και ήπιου σακχαρώδους διαβήτη. Το εμπύρετο αποδίδεται σε ουρολοιμώξεις (φέρει ουροκαθετήρα) αλλά δεν υφίσταται με σχετική αντιμικροβιακή αγωγή. Σταδιακά εμφανίζει πτώση του επιπέδου συνείδησης για την οποία και τελικά διασωληνώνεται και μεταφέρεται στη ΜΕΘ

73

Γίνεται CT εγκεφάλου (που αναφέρεται αρνητική) και ΟΝΠ με τα ακόλουθα αποτελέσματα : WBC =20 (λεμφοκυτταρικός τύπος) Λεύκωμα=144 mg Γλυκόζη=16 (ορού=140)
Gram χρώση=αρνητική χρώση Indian ink= θετική
Ag κρυπτοκόκκου θετικό στο ENY και τον ορό

Ακολούθως και θετική καλλιέργεια για κρυπτόκοκκο με τις ακόλουθες MIC:
AmB=0.5, Flu=4, Vori=0.03, Itra=0.06, Flucytosine=4, echinocandins=16



Θεραπεία εκλογής : μέχρι αποστείρωσης του ENY, η αμφοτερικίνη Β. Ο ασθενής αποστειρώθηκε μετά από 2 εβδομάδες με λιποσωματική αμφοτερικίνη Β και συνέχισε αγωγή με φλουοκοναζόλη

74

Περίπτωση 5η

Ασθενής 58 ετών με οξεία μυελογενή λευχαιμία σε υποτροπή και σχήμα επανεφόδου.
 Πανκυτταροπενία, Ουδετεροπενία > 15 ημέρες, εμπύρετο που δεν υφίσταται με αντιμικροβιακή αγωγή και οίδημα, ερυθρότητα του αριστερού οφθαλμού.
 Αξονική τομογραφία με ευρήματα φλεγμονώδους ιστού στο παραρρίνιο και διήθηση του τοιχώματος του οφθαλμικού κόγχου.

Εμπειρική αντιμυκητιακή αγωγή;

- Χειρουργική λήψη υλικού με ανάδειξη *Rhizopus sp.*
- Θα τροποποιήσετε την αγωγή;



75

Ιστορικό συνέχεια

Στον προηγούμενο ασθενή αν η γαλακτομαννάνη ήταν θετική σε > 2 δείγματα διαδοχικά ή/και η καλλιέργεια ανέπτυξε *Aspergillus flavus* ποια η ενδεδειγμένη αντιμυκητιακή αγωγή;

76

**ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΗΘΗΤΙΚΗΣ
ΑΣΠΕΡΓΙΛΛΩΣΗΣ**

IDSA 2008	ECIL update, 2007
Voriconazole IV or PO (Seriously ill: IV: A-III) A-I	Voriconazole IV or PO (Initiation with the oral form: C-III) A-I
AmBisome 3 mg/kg (alternative in some patients) A-I	AmBisome 3-5 mg/kg B-I
Combination not recommended B-II	Combination not recommended D-III
If breakthrough aspergillosis under mould-active azole prophylaxis: switch to another drug class: B-III	Abelcet B-II
Surgery (lesions contiguous to large vessels, pericardium, haemoptysis, pleural, or rib erosion): B-III	Caspofungin C-III
Duration of treatment: ≥ 6-12 weeks	Itraconazole (start IV) C-III
	D Ampho B, ABCD D-I
	Breakthrough: not addressed
	Surgery (same): C-III
	Duration of treatment: no recommendation; CR and immunosuppression recovery


77

Περιπτώσεις 6η και 7η


Άνδρας 49 ετών μετά από επέμβαση στεφανιαίας παράκαμψης εμφανίζει διαπύηση του στέρνου. Από την καλλιέργεια απομονώνεται επανειλημμένα *Candida albicans* δυστυχώς με πλήρη ανοχή σε όλες τις αζόλες

Άνδρας 70 ετών με κυστεκτομή, ειλεοκύστη και καθετήρες παροχέτευσης των ούρων έχει καλλιέργεια ούρων μόνιμα θετική με *Candida glabrata*. Σε περίπτωση εμπυρέτου ή κατά την αλλαγή των καθετήρων που γίνεται ανα τρίμηνο, με ποιο αντιμυκητιακό πρέπει να καλύπτεται;

78



C glabrata Θεραπεία



IDSA 2008	ECIL 2007
<p><i>Non-neutropenic patients</i></p> <p>Echinocandins (all 3) B-III</p> <p><i>If initially treated with fluco or vori, and FU culture results negative: going on azole: B-III</i></p> <p><i>Neutropenic patients</i></p> <p>Echinocandin B-III Ambisome B-III</p> <p><i>If initially treated with fluco or vori, and FU culture results negative: going on azole: B-III</i></p>	<p><i>Overall population</i></p> <p>Echinocandins (all 3) B- I Ambisome B- I D-Ampho B B- I Other lipid-Ampho B B- II Fluco/Voriconazole C-III</p> <p><i>Haematological patients</i></p> <p>Echinocandin (all 3) B- II Ambisome B- II Other lipid-Ampho B B- II D-Ampho B C- III Voriconazole C- III Fluconazole D- III</p>

79

Ερώτηση 8η Ποιό ποσοστό νοσοκομειακής μικροβιαμίας οφείλεται σε λοιμώξεις από *Candida*;

1. 0.5%
2. 4%
3. 12%
4. 19%

80

Ερώτηση 9η Ποια είναι η ευαισθησία της καλλιέργειας αίματος για την διάγνωση καντινταιμίας;

1. 90-94%
2. 80-85%
3. 50-75%
4. 30-40

82

Ερώτηση 10η .Ποιό είναι λάθος;

- 1.Ανάπτυξη *Candida* από βρογχικές εκκρίσεις ή BAL υποδεικνύει διεισδυτική καντιντίαση.
- 2.Η χρήση ΚΦΚ και η χορήγηση πολλαπλών αντιμικροβιακών είναι από τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη καντινταιμίας.
- 3.Οι ανταγωνιστές των Η2 υποδοχέων της ισταμίνης και οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων ευνοούν τον αποικισμό με *Candida*.
- 4.Η καθυστερημένη έναρξη εντερικής διατροφής ευνοεί τον αποικισμό με *Candida*.

83

Ερώτηση 11η. Ποιό είναι λάθος;

- 1.Η *C.parapsilosis* έχει σχέση με ύπαρξη ΚΦΚ, παρεντερική διατροφή, λοιμώξεις σε νεογνά.
- 2.Η *C.parapsilosis* σχετίζεται με δημιουργία βιομεμβράνης
- 3.Η *C.parapsilosis* έχει μεγαλύτερη θνητότητα από την *C. albicans*.
- 4.Η *C. glabrata* σχετίζεται με προηγηθείσα θεραπεία με φλουκοναζόλη.
- 5.Η *C. tropicalis* σχετίζεται με ασθενείς με αιματολογική κακοήθεια.

84

Ερώτηση 12η Ποιές ομάδες ασθενών είναι υψηλού/μέσου κινδύνου για την ανάπτυξη διεισδυτικής ασπεργίλλωσης (ΔΑ);

1. Αλλογενής ΜΜΟ (HSCT) με GvHD
2. Αλλογενής ΜΜΟ + αποτυχία μοσχεύματος
3. Προφύλαξη με κορτικοστεροειδή
4. Κοινή αυτόλογη ΜΜΟ
5. 1, 2 και 3
6. 1, 2, και 4

85

Ερώτηση 13η. Ποιο είναι λάθος;

1. Τα φίλτρα HEPA προφυλάσσουν από ΔΑ.
2. Το 'halo' sign δεν είναι ειδικό για ΔΑ σε ουδετεροπενικούς ασθενείς.
3. Το 'air-crescent' sign δεν είναι ειδικό για ΔΑ σε ουδετεροπενικούς ασθενείς.
4. Ο ασπέργιλλος αναπτύσσεται εξαιρετικά σπάνια σε αιμοκαλλιέργεια.
5. Η ασπεργίλλωση αφορά μόνο ανοσοκατεσταλμένους.

86

Ασθενής με αλλογενή ΜΜΟ (HSCT) παρουσιάζει κλινική εικόνα εξαιρετικά ύποπτη για ασπεργίλλωση.

Ερώτηση 14η. Ποιά είναι η πιο σωστή άμεση αντιμετώπιση;

1. Έναρξη θεραπείας με βορικοναζόλη (6 mg/kg IV / 12 h για 1 μέρα, ακολούθως 4 mg/kg IV / 12h) και διενέργεια διαγνωστικών εξετάσεων (π.χ. CT θώρακος, BAL για καλλιέργεια και γαλακτομαννάνη).
2. Έναρξη θεραπείας με ABLC (5 mg/kg/ημέρα IV) και διενέργεια διαγνωστικών εξετάσεων (π.χ. CT θώρακος, BAL για καλλιέργεια και γαλακτομαννάνη).
3. Έναρξη θεραπείας με ποσακοναζόλη (200 mg QID) και διενέργεια διαγνωστικών εξετάσεων (π.χ. CT θώρακος, BAL για καλλιέργεια και γαλακτομαννάνη).
4. Διενέργεια διαγνωστικών εξετάσεων και έναρξη θεραπείας ανάλογα με τα αποτελέσματα.

87

Ερώτηση 15^η. Ποιό είναι λάθος;

1. Τα περισσότερα στελέχη *A. terreus* είναι ανθεκτικά *in vitro* και *in vivo* στην ΑμΒ.
2. Η προοδευτική αύξηση του αντιγόνου ασπεργίλλου (γαλακτομαννάνης) υποδεικνύει κακή πρόγνωση
3. Στους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται καθόλη τη διάρκεια της ανοσοκαταστολής.
4. Η επαναφορά του αντιγόνου στα φυσιολογικά επίπεδα είναι το κριτήριο για τη διακοπή της αντιμυκητιακής θεραπείας.

88

Μουκορμύκωση

Ερώτηση 16^η. Ποιό είναι σωστό για τη θεραπεία της μουκορμύκωσης;

1. Χρήση αντιμυκητιακών
2. Χειρουργικός καθαρισμός
3. Αποκατάσταση ανοσοκαταστολής
4. Όλα τα παραπάνω
5. 1 και 2

89



Mucormycosis
ECIL guidelines

Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with haematological malignancies: guidelines from the 3rd European Conference on Infections in Leukemia

Skiada A, Lanternier F, Groll AH, Pagano L, Zimmerli S, Herbrecht R, Lortholary O, and Petrikos G
Haematologica 2012

90

Summary 1

1. From the existing data in the reviewed literature the only strong recommendation for the treatment of zygomycosis is that its management includes **antifungal therapy, control of underlying conditions and surgery (A II)**
2. Based on the published data, it seems reasonable to recommend either **L-AmB or ABLC as first-line treatment for mucormycosis (BII)**

91

Summary 2

3. **Posaconazol** is moderate recommended as 2nd line therapy (**BII**) and maintenance therapy (**BIII**), but not as 1st line therapy (**CIII**)
4. **Combination** of lipid AmB and caspofungin is moderate recommended as second line therapy (**BII**), while poor evidence exist for combination of AMB and posaconazol or deferasirox (**CIII**)
5. **Surgery** is strongly recommended in soft tissue and rhino orbital zygomycosis (**AII**)

92

Ερώτηση 17^η: Ποιό είναι λάθος;

1. Οι λιπιδιακές μορφές της ΑμΒ είναι λιγότερο τοξικές από τη συμβατική ΑμΒ.
2. Οι λιπιδιακές μορφές της ΑμΒ διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τις ΦΚ/ΦΔ ιδιότητες.
3. Η συμβατική ΑμΒ έχει καλύτερη διεισδυτικότητα στο ΚΝΣ.
4. Η L-AmB έχει μικρότερη νεφροτοξικότητα από την ABLC.
5. Ο συνδυασμός ΑμΒ με εχινοκανδίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν θεραπεία διάσωσης.

93

Ερώτηση 18^η: Ποιό είναι σωστό;

1. Η βορικοναζόλη και η φλουκοναζόλη δεν έχουν καμία δράση στους ζυγομύκητες
2. Η δεφεροξαμίνη έχει θέση στη θεραπεία των ζυγομυκητιάσεων
3. Οι εχινοκανδίνες και η τερμπιναφίνη δεν έχουν δράση στους ζυγομύκητες
4. Όλα τα παραπάνω
5. 1 και 3

94

Ερώτηση 19^η: Ποιό είναι λάθος;

1. Η ποσακοναζόλη είναι η μόνη αζόλη με δράση έναντι στον *Rhizopus arrhizus*.
2. Η ποσακοναζόλη χορηγείται μόνο po.
3. Η ποσακοναζόλη συνιστάται μόνο για θεραπεία διάσωσης.
4. Δεν υπάρχουν ΦΚ/ΦΔ μελέτες για την ποσακοναζόλη.
5. Η θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο συνιστάται σαν συμπληρωματική θεραπεία ζυγομύκωσης μαλακών μορίων.

95

Σπάνιες μυκητιάσεις

Ερώτηση 20^η: Ποιό από τα παρακάτω για τη φουσαρίωση είναι λάθος;

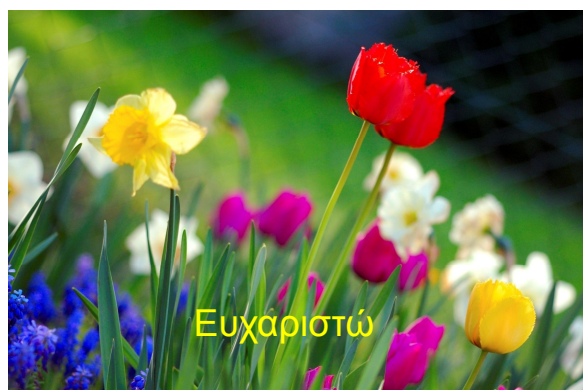
1. Η MIC της ΑμΒ είναι συνήθως >1 μg/ml αλλά υψηλές δόσεις λιπιδιακής μορφής ΑμΒ έχουν δράση *in vivo*.
2. Το *Fusarium solani* είναι το πιο ανθεκτικό είδος φουσαρίου.
3. Για τη θεραπεία της ονυχομύκωσης από φουσαρίο υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες.
4. Η ναταμυκίνη έχει δράση στο φουσαρίο τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* αλλά χρησιμοποιείται μόνο για τοπική θεραπεία λόγω μεγάλης τοξικότητας.
5. Η βορικοναζόλη έχει μεγάλη αποτελεσματικότητα κυρίως σε non-*solani* είδη.

96

Zygomycetes: an ECMM/ISHAM registry



97



98
