Κεφάλαιο 12

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΕΜΠΥΡΕΤΗ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ ΚΑΙ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Συντονιστής:
Νικόλαος Β. Σύψας

Ομάδα Εργασίας:
Μαρία Ν. Γκαμαλέτσου, Ειρήνη Χριστάκη

Οι συστάσεις αντιμετώπισης της εμπύρετης ουδετεροπενίας στηρίζονται σε διεθνώς ισχύουσες πρακτικές της τελευταίας τετραετίας και πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα, με προσαρμογή στην ελληνική πραγματικότητα.

1. Ουδετεροπενία

1.1. Ορισμός εμπύρετης ουδετεροπενίας

Η εμπύρετη ουδετεροπενία (ΕΟ) αποτελεί σύνδρομο το οποίο ορίζεται από τις ακόλουθες παραμέτρους:

Α. Ουδετεροπενία (αριθμός ουδετερόφιλων <500/μl ή <1.000/μl με προοπτική περαιτέρω μείωσης σε επίπεδα <500/μl τις επόμενες 24-48 ώρες. Στον ορισμό περιλαμβάνεται και η λειτουργική ουδετεροπενία (ουδετερόφιλα >500/μl αλλά μη λειτουργικά, όπως μορφολογικά ορίζονται στο επίχρισμα περιφερικού αίματος).

Β. Πυρετό, ο οποίος ορίζεται ως μία μέτρηση >38,3°C ή >38,0°C που διαρκεί >1 ώρα ή δύο συνεχόμενες μετρήσεις >38,0°C για 2 ώρες.

Η θερμομέτρηση πρέπει να γίνεται με ηλεκτρονικό ψηφιακό θερμόμετρο μετώπου, χωρίς επαφή. Σημειώνεται ότι στον ασθενή με ουδετεροπενία, η θερμοκρασία <37,8°C θεωρείται απυρεξία. Σε υπερήλικες επί καταπληξίας και σε βαριά ανοσοκαταστολή, ο πυρετός μπορεί να αμβλυνθεί.

Σημειώνεται ότι ο πυρετός στην ουδετεροπενία μπορεί να οφείλεται και σε μη λοιμώδη αίτια (π.χ. μεταγγίσεις, φάρμακα, υποκείμενη νόσος).

Η εμπύρετη ουδετεροπενία σε νεοπλασματικό ασθενή **αποτελεί επείγουσα κατάσταση**. Στο 50% των περιπτώσεων υπάρχει υποκείμενη λοίμωξη χωρίς συμπτωματολογία και στο 25% συνδέεται με βακτηριαιμία, η οποία χαρακτηρίζεται από υψηλή θνητότητα τις πρώτες 24-48 ώρες, ιδίως αν οφείλεται σε Gram-αρνητικό παθογόνο και ιδιαίτερα *P. aeruginosa* (33-75%). Ως εκ τούτου, συνιστάται άμεση έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής, πρακτική που κατοχυρώθηκε τα τελευταία 35 χρόνια διεθνώς, και είχε σαν αποτέλεσμα τη δραματική μείωση της θνητότητας της ΕΟ (10%).

1.2. Μικροβιακά αίτια λοιμώξεων ουδετεροπενικών ασθενών

Οι λοιμώξεις των ουδετεροπενικών ασθενών οφείλονται κυρίως σε κοινά μικρόβια και μύκητες, με συχνότερη πύλη εισόδου τον γαστρεντερικό σωλήνα. Εξαίρεση αποτελούν οι υφομύκητες που αποικίζουν και στη συνέχεια χρησιμοποιούν σαν πύλη εισόδου το αναπνευστικό. Οι λοιμώξεις επί ουδετεροπενίας εκδηλώνονται ως πυρετός αγνώστου αιτιολογίας σε ποσοστό 50-70%. Κάθε φορά που υπάρχει κλινικά τεκμηριωμένη λοίμωξη, συχνότερες εστίες αποτελούν το αναπνευστικό (κατώτερο και ανώτερο) και τα μαλακά μόρια, συμπεριλαμβανομένου του περινέου.

1. Εκτίμηση ασθενούς

2.1. Ιστορικό

Οι πληροφορίες από το ιστορικό που θα μπορούσαν να βοηθήσουν τη διάγνωση πιθανής λοίμωξης είναι το είδος και ο χρόνος της προηγηθείσας χημειοθεραπείας, η έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, η επαφή με άτομα με ιογενείς λοιμώξεις, η προηγηθείσα λοίμωξη, οι πρόσφατες μεταγγίσεις, η προηγούμενη λήψη αντιμικροβιακών ή αντιμυκητικών φαρμάκων ως προφύλαξη ή θεραπεία, η χορήγηση κορτικοστεροειδών, οι χειρουργικές παρεμβάσεις, γνωστές αλλεργίες ή φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις. Παράγοντες κινδύνου για ΕΟ είναι η ηλικία, το ιστορικό προηγηθείσας ΕΟ, η προχωρημένη νόσος, η βλεννογονίτιδα, η μη χρήση προφυλακτικής αντιμικροβιακής αγωγής (όπου ενδείκνυται) ή αυξητικών παραγόντων, η καρδιαγγειακή νόσος και η κακή γενική κατάσταση (poor performance status). Σημαντικό είναι να αναζητηθούν προηγούμενα μικροβιολογικά δεδομένα του ασθενούς, και ειδικά εάν υπάρχουν καλλιέργειες στις οποίες απομονώθηκε πολυανθεκτικός μικροοργανισμός.

2.2. Κλινική εξέταση

Ο ουδετεροπενικός ασθενής πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε καθημερινή βάση και με ιδιαίτερη προσοχή κατά τη διάρκεια του εμπύρετου επεισοδίου, παρά τα αναμενόμενα πτωχά ή απόντα κλινικά ευρήματα. Το αναπνευστικό, η στοματική κοιλότητα, ο φάρυγγας, οι οφθαλμοί, το δέρμα, η κοιλιά, το περίνεο, ο πρωκτός και τα σημεία εισόδου των κεντρικών φλεβικών καθετήρων χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής, όπως και η καταγραφή των ζωτικών σημείων, του επιπέδου συνείδησης και της νευρολογικής εικόνας.

2.3. Εργαστηριακός έλεγχος

Ο αρχικός εργαστηριακός έλεγχος ασθενούς με ΕΟ θα πρέπει να στοχεύει στην κλινική και μικροβιολογική διάγνωση της λοίμωξης, η οποία και θα καθορίσει την επιλογή της στοχευμένης αντιμικροβιακής αγωγής αλλά και την πρόγνωση. Ο έλεγχος θα πρέπει να περιλαμβάνει:

- Πλήρη αιματολογικό, βιοχημικό έλεγχο και έλεγχο του πηκτικού μηχανισμού.
- Δύο καλλιέργειες αίματος πριν από την έναρξη της αντιμικροβιακής αγωγής. Αν υπάρχει κεντρικός φλεβικός καθετήρας (ΚΦΚ), πραγματοποιείται και τρίτη αιμοκαλλιέργεια μέσω του ΚΦΚ. Αιμοκαλλιέργειες επαναλαμβάνονται επί επιμονής του πυρετού (μία ανά 24ωρο, τουλάχιστον για τα πρώτα 24ωρα). Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την εργαστηριακή προσέγγιση βακτηριαιμιών βρίσκονται στις οδηγίες για ενδοκαρδίτιδες και λοιμώξεις ενδοφλεβίων καθετήρων.
- Γενική ούρων και καλλιέργεια ούρων.
- Καλλιέργειες υλικού από άλλες εστίες (πτύελα, πύον, ΕΝΥ, κόπρανα) συνιστώνται μόνο αν υπάρχει κλινική υποψία λοίμωξης. Σημειωτέον ότι στους ουδετεροπενικούς ασθενείς τα πτύελα δεν απορρίπτονται ως ακατάλληλα αν δεν έχουν πυοσφαίρια, λόγω της απουσίας ουδετεροφίλων.
- Βιοψίες για ιστολογική εξέταση και καλλιέργεια από ύποπτα κλινικά σημεία και άλλοι επεμβατικοί διαγνωστικοί χειρισμοί (π.χ. βρογχοσκόπηση και BAL) γίνονται εφόσον δεν αντενδείκνυνται από την κατάσταση του ασθενούς.

- Αναζήτηση φορείας MRSA (Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*), VRE (Vancomycin Resistant *Enterococcus*), ή πολυανθεκτικών Gram-αρνητικών έχει θέση για λόγους πρόληψης και ελέγχου διασποράς λοιμώξεων και πραγματοποιείται μετά σχετική απόφαση της επιτροπής νοσοκομειακών λοιμώξεων στο κάθε νοσοκομείο. Μπορεί, επίσης, να εφαρμοστεί σε περίπτωση επιδημίας ή ενδημίας από πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς (όπως π.χ. οι ανθεκτικοί στις καρβαπενέμες).
- Μοριακός έλεγχος σε ρινοφαρυγγικό δείγμα για SARS-CoV-2 ή και άλλους αναπνευστικούς ιούς, με multiplex PCR panel, μπορεί να γίνει σε υποψία συστηματικής λοίμωξης αναπνευστικού, ειδικά κατά τους χειμερινούς μήνες (περίοδος εποχικής γρίπης).
- Ακτινογραφία θώρακος: αρχικά, αναμένεται χωρίς ιδιαίτερα ευρήματα, λόγω έλλειψης ουδετεροφίλων, αλλά είναι απαραίτητη για λόγους μελλοντικής σύγκρισης.
- Αξονική τομογραφία θώρακος (CT) υψηλής ευκρίνειας (HR) συνιστάται επί επιμονής του πυρετού μετά τις 72-96 ώρες, παρά την αρνητική ακτινογραφία θώρακος και τη χορήγηση κατάλληλης αντιμικροβιακής αγωγής. Επισημαίνεται ότι με HRCT θώρακος αποκαλύπτεται λοίμωξη αναπνευστικού σε >50% των ασθενών με φυσιολογική ακτινογραφία.
- Σε περίπτωση επιμονής του πυρετού και ευρημάτων από το αναπνευστικό, δύναται να γίνει (εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις) και βρογχοσκόπηση με λήψη βρογχοπνευμονικού εκπλύματος για περαιτέρω μικροβιολογικό έλεγχο.
- Η μέτρηση προκαλσιτονίνης και CRP στον ορό, σε καθημερινή βάση, μπορεί να βοηθήσει στην εκτίμηση της βαρύτητας της λοίμωξης και την πρόγνωση της εξέλιξής της, συμβάλλοντας στη στρατηγική της εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής και της αποκλιμάκωσης της.
- Η μέτρηση γαλακτομαννάνης με τη μέθοδο ELISA, με συχνότητα 2-3 φορές την εβδομάδα από την αρχή της ουδετεροπενίας, μπορεί να βοηθήσει την απόφαση έναρξης εμπειρικής αντιμυκητιακής (κατά του ασπεργίλλου) αγωγής κατά την εξέλιξη του εμπυρέτου επεισοδίου. Μπορεί επίσης να συνδυασθεί με την ταυτόχρονη αναζήτηση της β-D-γλουκάνης.
- Η εξέταση PCR για ασπέργιλλο, εφόσον είναι αξιόπιστη και διαθέσιμη, μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση διεισδυτικής ασπεργίλλωσης.

2.4. Κατάταξη του ασθενούς σε ομάδα κινδύνου

Προκειμένου οι ασθενείς με ουδετεροπενικό πυρετό να καταταγούν σε ομάδα χαμηλού κινδύνου για επιπλοκές και να λάβουν ή να συνεχίσουν αντιμικροβιακή αγωγή από το στόμα, στο σπίτι, σήμερα χρησιμοποιείται ως αξιόπιστο το MASCC score (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) (**Πίνακας 1**). Η εκτίμηση πρέπει να γίνεται αρχικά και να επαναλαμβάνεται μετά από 24 ώρες νοσηλείας πριν καθορισθεί οριστικά το επίπεδο του κινδύνου. Η θνητότητα από ΕΟ είναι < 5% όταν το MASCC score είναι ≥21 και περίπου 40% εάν το MASCC score είναι <15.

Η απόφαση για αγωγή στο σπίτι, πέραν της κατάταξης του ασθενούς στην ομάδα χαμηλού κινδύνου, θα εξαρτηθεί και από την ικανότητά του να κατανοεί τον κίνδυνο και τις οδηγίες, την αξιοπιστία του για τη λήψη φαρμάκων από το στόμα, την παρουσία συνοδού επί 24ώρου βάσεως, τη δυνατότητα επικοινωνίας και άμεσης (μέσα σε μία ώρα) πρόσβασης στο νοσοκομείο και τη δυνατότητα του νοσοκομείου να παρέχει 24ωρη συνεχή κάλυψη.

Πίνακας 1. Βαθμολόγηση MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) για αναγνώριση ουδετεροπενικών ασθενών χαμηλού κινδύνου

Χαρακτηριστικό	**Βαθμοί**
Κατάσταση βασικής νόσου	
Απουσία συμπτωμάτων ή ήπια συμπτώματα	5

Μέτριας βαρύτητας συμπτώματα	3
Απουσία υπότασης	5
Απουσία ΧΑΠ	4
Συμπαγής όγκος ή απουσία μυκητιασικής λοίμωξης	4
Απουσία αφυδάτωσης	3
Έναρξη πυρετού εξωνοσοκομειακά	3
Ηλικία <60 ετών*	2
Μέγιστη βαθμολογία: 26 βαθμοί Βαθμολογία >21 είναι ένδειξη σχετικά χαμηλού κινδύνου (Θετική προγνωστική αξία 91%, ειδικότητα 68%, ευαισθησία 71%)	

** Δεν εφαρμόζεται σε ασθενείς με ηλικία <16 ετών.*

Στα παιδιά, αρχικός αριθμός μονοκυττάρων >100/μl, απουσία συννοσηρότητας και φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος αποτελούν ενδείξεις χαμηλού κινδύνου για σοβαρές βακτηριακές λοιμώξεις.

3. Αντιμικροβιακή αγωγή

3.1. Εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή

Στους ουδετεροπενικούς ασθενείς, ο πυρετός αποτελεί ένδειξη για άμεση έναρξη (μέσα στις πρώτες 2 ώρες) εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής, λόγω της δυνητικά ταχύτατης εξέλιξης της λοίμωξης. Ένδειξη εμπειρικής αγωγής υπάρχει και επί παρουσίας συμπτωμάτων λοίμωξης χωρίς πυρετό. Η εμπειρική θεραπεία στρέφεται κυρίως κατά κοινών μικροβίων, αφού οι λοιμώξεις από μύκητες εμφανίζονται αργότερα στην πορεία της εμπύρετης ουδετεροπενίας (>7-10 ημέρες), ενώ οι ιογενείς λοιμώξεις συνήθως έχουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά.

3.2. Κριτήρια επιλογής εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής

Η εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή βασίζεται κυρίως στα επιδημιολογικά δεδομένα του ασθενούς, όπως και της παθογόνου χλωρίδας κάθε νοσοκομείου, γιατί είναι γνωστό ότι πύλη εισόδου των παθογόνων στον ουδετεροπενικό ασθενή αποτελούν οι αποικισμένες από νοσοκομειακά μικρόβια χλωρίδες του και ειδικά ο εντερικός βλεννογόνος.

Ως εκ τούτου, κάθε κέντρο πρέπει να παρακολουθεί συστηματικά την επιδημιολογία των λοιμώξεων και της αντοχής σε ασθενείς με κακοήθειες και αιματολογικά νοσήματα.

Το αρχικό εμπειρικό σχήμα πρέπει να καλύπτει τα Gram-αρνητικά και την *P. aeruginosa* του κάθε νοσοκομείου (τα παθογόνα με τη σημαντικότερη και άμεση θνητότητα). Το αρχικό εμπειρικό σχήμα μπορεί να αναπροσαρμόζεται ανάλογα με τη μεταβολή της αντοχής, την προηγούμενη (τον τελευταίο μήνα τουλάχιστον) έκθεση του ασθενούς σε αντιμικροβιακά, προηγούμενα μικροβιολογικά δεδομένα (κλινικά δείγματα και αποικισμός) του ασθενούς και την τυχόν παρουσία τοπικών επιδημιών στο νοσοκομείο (π.χ. από *Klebsiella spp.*, *P. aeruginosa ή Acinetobacter spp.* ευαίσθητα μόνο στην κολιστίνη, ή από VRE ή MRSA).

3.3. Εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή

Η αρχική εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή περιλαμβάνει συνήθως μονοθεραπεία με μια αντιψευδομοναδική β-λακτάμη, όπως ή πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη ή κεφεπίμη, αν τα τοπικά δεδομένα της αντοχής το επιτρέπουν. Η κεφταζιδίμη στους ασθενείς με βλεννογονίτιδα δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία,

λόγω της μη δραστικότητάς της έναντι στρεπτοκόκκων. Σε αυτή την περίπτωση, συνδυάζεται με αντιμικροβιακό έναντι Gram-θετικών. Η αρχική εμπειρική χορήγηση καρβαπενέμης (ιμιπενέμη, μεροπενέμη) πρέπει να αποφεύγεται στην ελληνική πραγματικότητα, στο πλάισιο προγραμμάτων ορθολογικής χρήσης των αντιμικροβιακών, εφόσον ο ασθενής είναι σταθερός και δεν είναι αποικισμένος.

Η χρήση συνδυασμού αντιμικροβιακών (των ανωτέρω) με προσθήκη αμινογλυκοσίδης δεν έχει αποδειχθεί να υπερέχει βάσει μετά-αναλύσεων. Εντούτοις, μπορεί να χρησιμοποιηθεί τα πρώτα τρία 24ωρα για ταχεία μικροβιοκτόνο δράση και πιθανή διεύρυνση του φάσματος (κυρίως κάλυψη πιθανών ESBL στελεχών). Η χορήγηση της αμινογλυκοσίδης γίνεται σε μια δόση το 24ωρο (**Πίνακας 2**) και τροποποιείται ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία. Οι αμινογλυκοσίδες δεν χορηγούνται ποτέ ως μονοθεραπεία, διότι επί απουσίας ουδετεροφίλων είναι ανενεργείς. Η επιλογή της αμινογλυκοσίδης γίνεται βάσει των ποσοστών της τοπικής αντοχής ανά νοσοκομείο. Σε περίπτωση μη μικροβιολογικής τεκμηρίωσης, η αμινογλυκοσίδη διακόπτεται μετά τρία 24ωρα.

Σε περίπτωση αλλεργίας στις κεφαλοσπορίνες ή την πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη, μπορούν να χρησιμοποιηθούν καρβαπενέμες. Επί σημαντικής αλλεργίας στις β-λακτάμες γενικώς, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η αζτρεονάμη, εφόσον η αντοχή στο κέντρο το επιτρέπει, η οποία πρέπει να συνδυάζεται με αντιμικροβιακό έναντι Gram-θετικών λόγω της μη δραστικότητας σε στρεπτοκόκκους, όπως έχει αναφερθεί για την κεφταζιδίμη και τη σιπροφλοξασίνη. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η κολιστίνη ή οι αμινογλυκοσίδες.

Αν υπάρχει ισχυρή υποψία για παρουσία παθογόνων που παράγουν καρβαπενεμάσες (προηγούμενος γνωστός αποικισμός ή λοίμωξη, νοσηλεία σε ΜΕΘ, προηγούμενη μακρά νοσηλεία και λήψη καρβαπενεμών ή επιδημία ή ενδημία ανάλογων παθογόνων στο νοσοκομείο), συνιστάται η προσθήκη στο αρχικό εμπειρικό σχήμα β-λακταμικών δραστικών έναντι στελεχών που παράγουν καρβαπενεμάσες, όπως τα κεφταζιντίμη/αβιμπακτάμη, μεροπενέμη/βαμπορμπακτάμη ή ιμιπενέμη/σιλαστατίνη/ρελεμπακτάμη και εναλλακτικά κολιστίνης, ειδικά αν ο ασθενής έχει σημεία σοβαρής σήψης. Αν δεν απομονωθεί στη συνέχεια παθογόνο που παράγει καρβαπενεμάσες, θα πρέπει να γίνεται αποκλιμάκωση της αντιμικροβιακής αγωγής

Πίνακας 2. Συνιστώμενη δοσολογία[1] των συχνότερα χρησιμοποιούμενων αντιμικροβιακών στην εμπύρετη ουδετεροπενία

Αντιμικροβιακό	**Οδός χορήγησης**	**Δοσολογία**
Κεφεπίμη	IV	2 g/8ωρο
Κεφταζιδίμη[α]	IV	2 g/8ωρο
Αζδρεονάμη	IV	2 g/8ωρο
Ιμιπενέμη	IV	1 g/8ωρο
Μεροπενέμη (σε 3ωρη έγχυση)	IV	2 g/8ωρο
Μοξιφλοξασίνη	IV/PO	400 mg/24ωρο
Λεβοφλοξασίνη	IV/PO	750 mg/24ωρο ή 500 mg/12ωρο
Σιπροφλοξασίνη	IV PO	400 g/8ωρο ή 750 mg ή 1g/12ωρο
Αμικασίνη[β]	IV	15 mg/kg/24ωρο
Γενταμικίνη[β]	IV	7 mg/kg/24ωρο
Τομπραμυκίνη[β]	IV	7 mg/kg/24ωρο
Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη	IV	4,5 g/6ωρο
Κεφταζιδίμη/αβιμπακτάμη	IV	2,5 g/8ωρο
Μεροπενέμη/βαμπορμπακτάμη	IV	4 g/12ωρο

Ιμιπενέμη/σιλαστατίνη/ρελεμπακτάμη	IV	1 g/6ωρο
Βανκομυκίνη[γ]	IV	15-20 mg/kg/12ωρο
Τεϊκοπλανίνη[δ]	IV	10 mg/kg/24ωρο
Λινεζολίδη	IV	600 mg/12ωρο
Δαπτομυκίνη	IV	6-10 mg/kg/24ωρο
Κολιστίνη (methanesulphonate)	IV	Δόση φόρτισης 9.000.000 και ακολούθως 4.500.000/12ωρο
Τιγεκυκλίνη	IV	Δόση φόρτισης 100mg και ακολούθως 50mg/12ωρο

Για φυσιολογική νεφρική λειτουργία σε ενήλικα.

α. Σε περιπτώσεις οριακής ευαισθησίας του παθογόνου (εκτίμηση πάντα με MIC), μπορεί να χορηγηθεί σε δόση 3g/8ωρο.

β. Προηγείται δόση φόρτισης για τομπραμυκίνη και γενταμικίνη με 3 mg/kg, για τη δε αμικασίνη με 10 mg/kg. Τα ελάχιστα (trough) επίπεδα για γενταμικίνη και τομπραμυκίνη πρέπει να είναι <1μg/ml και για την αμικασίνη 4-5 μg/ml.

γ. Σε τεκμηριωμένη λοίμωξη απαιτείται δόση φόρτισης 25-30 mg/kg και παρακολούθηση των trough επιπέδων του φαρμάκου (15-20 mg/L). Η βανκομυκίνη δεν χρησιμοποιείται αν το παθογόνο έχει MIC >1 mg/L.

δ. Προηγείται φόρτιση με χορήγηση της δόσης ανά 12ωρο το πρώτο 24ωρο.

3.5. Εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή για ασθενή χαμηλού κινδύνου στο σπίτι

Στον ασθενή που θα χαρακτηρισθεί χαμηλού κινδύνου (με συμπαγή όγκο, που αναμένεται να έχει μικρής διάρκειας (<7 ημέρες) ουδετεροπενία, με πυρετό χωρίς εστία λοίμωξης, χωρίς συνυπάρχουσες συννοσηρότητες, με σταθερή κλινική εικόνα, χωρίς συμπτώματα από το γαστρεντερικό και με ικανοποιητική φροντίδα στο σπίτι), χορηγείται συνδυασμός κινολόνης (σιπροφλοξασίνης ή λεβοφλοξασίνης) με αμοξυκιλλίνη/κλαβουλανικό (ή κλινδαμυκίνη σε περίπτωση αλλεργίας).

4. Θεραπευτική Στρατηγική **(Σχήματα 1,2)**

Η πρώτη εκτίμηση της αρχικής εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής γίνεται αφού ολοκληρωθούν οι πρώτες 72-96 ώρες θεραπείας. Αν ο ασθενής εμφανίσει απυρεξία ενώ λάμβανε αγωγή για πυρετό χωρίς εστία λοίμωξης, η θεραπεία συνεχίζεται μέχρι την άνοδο των πολυμορφοπυρήνων >500/μl. Αν έχει απομονωθεί παθογόνο, η αγωγή τροποποιείται στο ενδεικνυόμενο για το παθογόνο/λοίμωξη θεραπευτικό σχήμα, βάσει αντιβιογράμματος. Γίνεται διακοπή της θεραπείας για ανθεκτικά παθογόνα, εάν δεν είναι απαραίτητο.

Αν τεκμηριωθεί βακτηριαιμία κεντρικού καθετήρα (εμφυτευμένου), χωρίς φλεγμονή του σημείου εισόδου, ανάλογα με το υπεύθυνο παθογόνο (π.χ. CNS), μπορεί να γίνει προσπάθεια διάσωσής του, ή εάν υπάρχει ένδειξη αλλά δεν είναι δυνατή η αφαίρεση, με κατάλληλη ενδοφλέβια αντιμικροβιακή αγωγή και ταυτόχρονο αντιμικροβιακό «κλείδωμα» (lock therapy) των αυλών του (βλ. κεφάλαιο οδηγιών αντιμετώπισης λοιμώξεων ΚΦΚ). Τυφλή αφαίρεση ΚΦΚ, χωρίς σαφείς ενδείξεις συμμετοχής τους στη λοίμωξη, δεν συνιστάται.

Αν υπάρχουν σημεία εστιακής λοίμωξης, η διάρκεια αγωγής είναι η ενδεδειγμένη για τη διαγνωσθείσα λοίμωξη και μέχρι την άνοδο των πολυμορφοπυρήνων >500/μl (όποιο διάστημα είναι μεγαλύτερο).

Μετά από 48 ώρες απυρεξίας, και εφόσον έχουν δοθεί ενδοφλέβια αντιμικροβιακά για τουλάχιστον 48 ώρες, μπορεί να γίνει εκτίμηση για αλλαγή της θεραπείας σε από του στόματος, σε ασθενείς που είναι κλινικά σταθεροί. Αν ο πυρετός επιμένει μετά τις πρώτες 72-96 ώρες, χωρίς εστία λοίμωξης και ο ασθενής είναι κλινικά

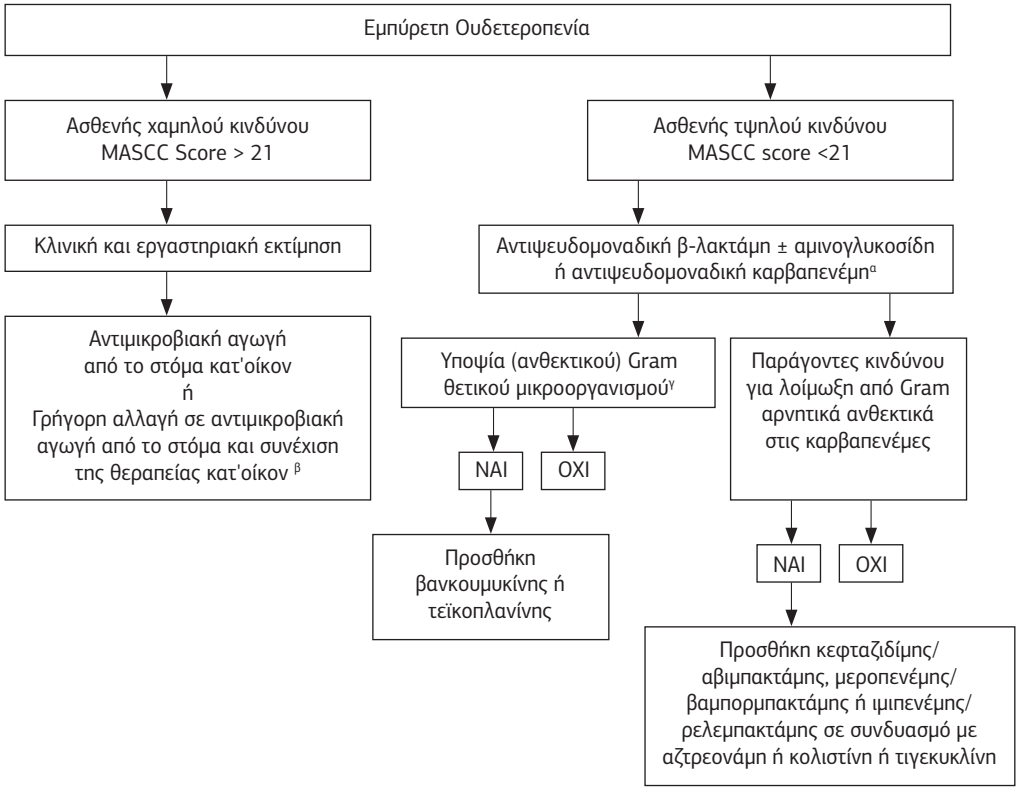
σταθερός, συνιστάται αναμονή χωρίς αλλαγή των αντιμικροβιακών και επανεκτίμηση για πιθανή παρουσία μυκητιακής λοίμωξης, ανθεκτικής βακτηριακής λοίμωξης, λοίμωξης από άτυπα παθογόνα (ιούς, μυκοβακτηρίδια) ή ειδικούς μικροοργανισμούς (πνευμοκύστη, λιστέρια, νοκάρδια, κ.λπ.) ή πυρετού μη λοιμώδους αιτιολογίας (λόγω νόσου, μεταγγίσεων, GVHD, φλεβίτιδας, φαρμάκων, κ.λπ.). Συνιστάται CT θώρακος και παραρρινίων κόλπων προσώπου στο πλαίσιο πρώιμης διάγνωσης πιθανής συστηματικής μυκητίασης.

Η εμπειρική προσθήκη γλυκοπεπτιδίων, χωρίς ενδείξεις λοίμωξης από ανθεκτικό Gram-θετικό μικροοργανισμό, δεν συνιστάται.

Εάν ο ασθενής γίνει σηπτικός, με αιμοδυναμική ή/και αναπνευστική αστάθεια συνίσταται η εμπειρική αναβάθμιση της αρχικής αντιμικροβιακής θεραπείας για την κάλυψη ανθεκτικών Gram-αρνητικών και Gram-θετικών μικροβίων, σύμφωνα με την τοπική επιδημιολογία της κλινικής ή του νοσοκομείου.

Εάν ο πυρετός παραμένει «αγνώστου αιτιολογίας» μετά από 5-7 ημέρες, συνιστάται η προσθήκη εμπειρικής αντιμυκητικής αγωγής, χωρίς αλλαγή του αντιμικροβιακού σχήματος. Διακοπή ή αλλαγή των αντιμικροβιακών δεν συνιστάται. Αν υπάρχει η δυνατότητα μέτρησης γαλακτομαννάνης και β-D-γλουκάνης με 2-3 μετρήσεις την εβδομάδα και ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός, χωρίς αποικισμό από μύκητες και με αρνητικό έλεγχο από τις αξονικές τομογραφίες, μπορεί να μην χορηγηθεί εμπειρικά αντιμυκητική αγωγή αλλά μόνο όταν ο έλεγχος που συνεχίζεται παρέχει ενδείξεις. Εάν ο πυρετός και η ουδετεροπενία επιμένουν, η αντιμικροβιακή αγωγή διατηρείται, ενώ ο ασθενής επαναξιολογείται κλινικά για καθορισμό της διάγνωσης. Εάν η ουδετεροπενία αναταχθεί και ο πυρετός επιμένει, τα αντιμικροβιακά διακόπτονται μετά την αποκατάσταση της ουδετεροπενίας και ο ασθενής αξιολογείται για παρουσία χρόνιας συστηματικής καντιντίασης.

Σχήμα 1. Αρχική εμπειρική θεραπεία εμπύρετης ουδετεροπενίας

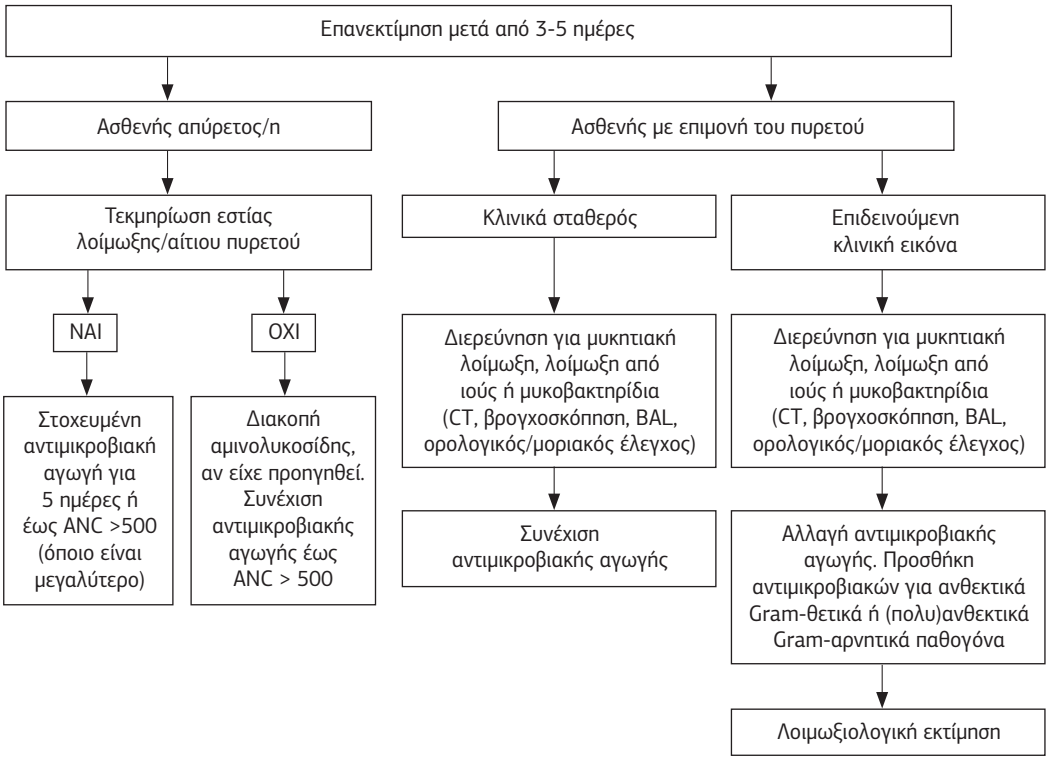


α. Ανάλογα με την τοπική επιδημιολογία της αντοχής και την προηγηθείσα χορήγηση αντιμικροβιακών. Αντιψευδομοναδική β-λακτάμη: κεφταζιδίμη, κεφεπίμη, πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη, αντιψευδομοναδική καρβαπενέμη (ιμπενέμη, μεροπενέμη, ντοριπενέμη).

β. Απαιτείται δυνατότητα επαρκούς φροντίδας στο σπίτι και ικανότητα ταχείας πρόσβασης στο νοσοκομείο. Η πρώτη δόση δίνεται ενδοφλεβίως, στο νοσοκομείο. Κινολόνη (σιπροφλοξασίνη ή λεβοφλοξασίνη) σε συνδυασμό με αμοξικιλλίνη/κλαβουλανικό (ή κλινδαμυκίνη).

γ. Αιμοδυναμική αστάθεια, φορεία MRSA, κλινικά σημεία Gram θετικής λοίμωξης.

Σχήμα 2. Επανεκτίμηση ουδετεροπενικού ασθενούς επί επιμονής του πυρετού



5. Μυκητιακές λοιμώξεις

5.1. Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση μυκητιακής λοίμωξης και είδος μυκητιακής λοίμωξης

Οι συχνότεροι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη μυκητιακής λοίμωξης είναι ο βαθμός και η διάρκεια ουδετεροπενίας, ο βαθμός υποκείμενης ανοσοκαταστολής, η προηγειθείσα λήψη αντιμικροβιακών φαρμάκων, η παρεντερική διατροφή, η παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα, επεισόδιο προηγούμενης μυκητίασης κ.λπ. Την πρώτη εβδομάδα της ουδετεροπενίας οι προσπάθειες για τη διάγνωση κατευθύνονται πρωταρχικά σε βακτηριακό αίτιο πυρετού. Με τη χορήγηση αντιμικροβιακών και με την παράταση της ουδετεροπενίας αυξάνει οι κίνδυνος μυκητιακών λοιμώξεων με συχνότερα αίτια *Candida* spp. (2η-3η εβδομάδα ουδετεροπενίας) και *Aspergillus* spp. (>3η εβδομάδα ουδετεροπενίας). Ουδετεροπενία που διαρκεί <1 εβδομάδα συνήθως δεν συνοδεύεται από κίνδυνο συστηματικής μυκητίασης. Οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αλλογενή με-

ταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο διηθητικών μυκητιακών λοιμώξεων, λόγω παρατεταμένης ουδετεροπενίας και συνύπαρξης άλλων παραγόντων ανοσοκαταστολής, όπως προηγούμενη θεραπεία για μυκητίαση, ιστορικό μυκητιακής λοίμωξης, τραυματισμός ιστού, ιδιαίτερα βλεννογονίτιδα, GVHD, λήψη κορτικοστεροειδών και άλλων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων και είδος μεταμόσχευσης (mismatched/unrelated vs. matched/related). Αναδυόμενα παθογόνα αποτελούν τα είδη *Mucor*, *Scedosporium, Acremonium, Trichosporon, Alternaria* κ.ά., όπως και είδη non-*albicans Candida* (όπως η *C. auris*) και non-*fumigatus Aspergillus*, που εμφανίζουν ολοένα και μεγαλύτερα ποσοστά αντοχής στα χορηγούμενα αντιμυκητιακά.

Πίνακας 3. Διηθητική καντιντίαση σε αιματολογικό/ογκολογικό ασθενή: ποιος κινδυνεύει περισσότερο;

● Σοβαρή και παρατεταμένη ουδετεροπενία
● Αποικισμός με *Candida* spp.
● Καντιντουρία
● Μεγαλύτερη ηλικία
● Μη ελεγχόμενη υποκείμενη κακοήθεια
● Θεραπεία με κορτικοστεροειδή
● Σακχαρώδης διαβήτης
● Αντιμικροβιακά ευρέος φάσματος
● Εισαγωγή στη ΜΕΘ
● Πρόσφατη χειρουργική επέμβαση στην κοιλιά
● Νεφρική ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένης της αιμοκάθαρσης
● Ολική παρεντερική διατροφή
● Αλλογενής SCT
● Νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή
● Παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα
● Χημειοθεραπεία (ειδικά με παράγοντες που προκαλούν εκτεταμένη βλεννογονίτιδα γαστρεντερικού)
● Νόσος κυτταρομεγαλοϊού
● Προηγούμενο επεισόδιο βακτηριαιμίας

5.2.Κριτήρια έναρξης εμπειρικής αντιμυκητιακής αγωγής

Οι συστηματικές μυκητιάσεις συνδέονται με υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα, καθώς και δυσκολία στην έγκαιρη διάγνωση, εφόσον η μικροβιολογική ή ιστολογική απόδειξη δεν είναι πάντα δυνατή. Συχνά υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις διηθητικής μυκητίασης (πυρετός που δεν ανταποκρίνεται στα κοινά αντιμικροβιακά φάρμακα, νέα ακτινολογικά ευρήματα στην αξονική τομογραφία), αλλά όχι απαραίτητα αποδείξεις. Συχνά υπάρχει σημαντική καθυστέρηση στη μέτρηση βιοδεικτών μίας αναδυόμενης μυκητίασης, όπως είναι το αγτιγόνο γαλακτομαννάνης και η β-D-γλουκάνη ή στην έγκαιρη λήψη των αποτελεσμάτων τους. Έτσι, προκύπτει η ανάγκη έγκαιρης χορήγησης εμπειρικής (empirical treatment strategy) ή πρώιμης αντιμυκητιακής στρατηγικής θεραπείας (diagnostic-driven treatment strategy).

Η έναρξη αντιμυκητιακής αγωγής στον ουδετεροπενικό ασθενή με εμμένοντα πυρετό, χωρίς εμφανή εστία λοίμωξης, που δεν ανταποκρίνεται στην εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή μετά από 3-5 ημέρες θεραπείας και που η διάρκεια της ουδετεροπενίας αναμένεται να είναι πάνω από 7 ημέρες κρίνεται εξόχως απαραίτητη. Η παρουσία σημείων και συμπτωμάτων, όπως η προοδευτική επιδείνωση της γενικής κατάστασης του αρρώστου, η εμφάνιση πνευμονικών διηθημάτων στην απλή ακτινογραφία ή στη CT θώρακος και σπλαχνικού

κρανίου, η εμφάνιση ύποπτων δερματικών βλαβών ή φλεγμονής της περιοχής οφθαλμού-κόγχου (με πιθανά θετικά ευρήματα από την οφθαλμολογική εξέταση και τη βυθοσκόπηση) ή των παραρρινίων κόλπων και η εμφάνιση νεκρωτικής εσχάρας στην υπερώα ή μελανού ρινικού εκκρίματος, τα συμπτώματα από το ΚΝΣ, ή οι υπόπυκνες εστίες σε ήπαρ/σπλήνα κατά την απεικόνιση ήπατος και σπληνός με υπερηχογράφημα, CT ή MRI, η εμφάνιση φυσήματος καρδιάς (με θετικό υπερηχογράφημα για παρουσία εκβλάστησης), ο αποικισμός (>10^4 CFU/ml) περισσοτέρων των δύο συστημάτων από *Candida* spp., και οι αυξανόμενοι τίτλοι γαλακτομαννάνης ή β-D-γλουκάνης στον ορό, όλα τα ανωτέρω, μόνα ή σε συνδυασμό, θα πρέπει να οδηγήσουν άμεσα στην κλινική υποψία διηθητικής μυκητίασης με άμεση έναρξη αντιμυκητιακής αγωγής.

5.3. Η σημασία προηγούμενης μυκητίασης

Ένδειξη για αντιμυκητιακή αγωγή αποτελεί και το ιστορικό συστηματικής μυκητίασης σε ασθενή που καθίσταται εκ νέου ουδετεροπενικός. Η αγωγή αρχίζει με κάθε νέο κύκλο χημειοθεραπείας και διατηρείται για όλο το διάστημα της ουδετεροπενίας (δευτερογενής προφύλαξη).

5.4. Φάρμακα αντιμυκητιακής αγωγής

Η **εμπειρική** αντιμυκητιακή αγωγή χορηγείται σε ασθενείς με ουδετεροπενια και εμπύρετο που δεν ανταποκρίνεται στα κατάλληλα αντιμικροβιακά για 3-5 ημέρες, χωρίς να υπάρχουν κλινικά, απεικονιστικά, μικροβιολογικά ή ορολογικά στοιχεία ενδεικτικά μυκητίασης (fever-driven ή εμπειρική αντιμυκητιακή αγωγή). Στην περίπτωση αυτή οι επιλογές περιλαμβάνουν τη λιποσωμική αμφοτερικίνη (3mg/kg) ή την κασποφουγκίνη. Η **στοχευμένη** αντιμυκητιακή αγωγή αφορά ασθενείς με κλινικά, απεικονιστικά, μικροβιολογικά ή ορολογικά κριτήρια συμβατά με διηθητική μυκητίαση (probable or proven invasive fungal infection).

Τα αντιμυκητιακά εκλογής για **διηθητική ασπεργίλλωση** περιλαβάνουν την βορικοναζόλη, τη λιποσωμική αμφοτερικίνη και την ισαβουκανοζόλη, ενώ η κασποφουγκίνη αποτελεί φάρμακο δεύτερης γραμμής. Η ιτρακοναζόλη αν και έχει in vitro δράση έναντι του ασπεργίλλου δεν προτιμάται λόγω ζητημάτων αντοχής. Η ποσακοναζόλη προτιμάται για την προφύλαξη.

Η θεραπεία της **μουκορμύκωσης** περιλαμβανει τη λιποσωμική αμφοτερικίνη σε μεγάλη δόση (7,5 mg/kg), ενώ η ισαβουκοναζόλη αποτελεί φάρμακο δεύτερης γραμμής, πάντα σε συνδυασμό με τον χειρουργικό καθαρισμό και την ελάττωση της ανοσοκαταστολής. Η θεραπεία της διηθητικής καντιντίασης στον αιματολογικό ασθενή περιλαμβάνει χορήγηση μίας εχινοκανδίνης (κασποφουγκίνη, μικαφουγκίνη, ανιντουλαφουγκίνη, ρεζαφουγκίνη) ή λιποσωμικής αμφοτερικίνης Β (3 mg/kg). Η *Candida glabrata* και η *Candida krusei* είναι εγγενώς ανθεκτικές στις αζόλες, ενώ η *Candida parapsilosis* μπορεί να είναι ανθεκτική στις κανδίνες. Ως εκ τούτου, μέχρι ταυτοποιήσεως του είδους της *Candida,* η εμπειρική αγωγή συνιστάται να περιλαμβάνει μία εχινοκανδίνη ή λιποσωμική αμφοτερικίνη. Η διάρκεια θεραπείας της καντινταιμίας είναι 14 ημέρες μετά την πρώτη αρνητική καλλιέργεια αίματος (βλ. **Πίνακα 4** για τη δοσολογία αντιμυκητικών φαρμάκων και **Πίνακα 5** για τη θεραπεία εκλογής των συχνότερων μυκητιακών λοιμώξεων στην Ελλάδα).

Πίνακας 4. Συνιστώμενη δοσολογία των συχνότερα χρησιμοποιούμενων αντιμυκητιακών στην εμπύρετη ουδετεροπενία

Αντιμυκητικό	**Οδός χορήγησης**	**Δοσολογία**
Αμφοτερικίνη Β (κλασική)	IV	0,6-1 mg/kg/24ωρο
Λιπιδικές μορφές αμφοτερικίνης Β ● Ambisome ● Abelcet	 IV IV	 3-10 mg/kg/24ωρο[α] 5 mg/kg/24ωρο
Φλουκοναζόλη	IV/PO	200-800 mg/24ωρο[β]

Ιτρακοναζόλη	PO (oral solution) IV	200 mg/12ωρο 200 mg/12ωρο για 2 ημέρες και μετά 200 mg/24ωρο
Βορικοναζόλη	IV/PO	4 mg/kg/12ωρο[γ]
Ποσακοναζόλη	PO	200 mg/6ωρο ή 400 mg/12ωρο, με φαγητό
Ισαβουκοναζόλη	PO/IV	200 mg/8ωρο για 48 ώρες (6 δόσεις) και μετά, 200 mg/24ωρο
Κασποφουγκίνη	IV	50 mg/24ωρο[δ]
Μικαφουγκίνη	IV	100 mg/24ωρο[ε]
Ανιντουλαφουγκίνη	IV	100 mg/24ωρο[ζ]
Ρεζαφουγκίνη	IV	400 mg και μετά 200 mg/εβδομάδα

α. Ανάλογα με το είδος της λοίμωξης: η χαμηλή δοσολογία ενδείκνυται για την καντιντίαση, 5 mg/kg για την ασπεργίλλωση και 7-10 mg/kg για τη ζυγομύκωση.

β. 200-400 mg για λοιμώξεις στόματος-οισοφάγου και 800 mg (10-12 mg/kg)/24ώρο για συστηματική καντιντίαση. Για προφύλαξη σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων 400 mg/24ωρο.

γ. Προηγείται φόρτιση με 6 mg/kg/12ωρο το πρώτο 24ωρο. Η ενδοφλέβια μορφή δεν χορηγείται αν η κάθαρση κρεατινίνης είναι <50 ml/h.

δ. Προηγείται φόρτιση με 70 mg το πρώτο 24ωρο. Η δοσολογία δεν τροποποιείται επί νεφρικής ανεπάρκειας, αλλά μειώνεται στα 35 mg/24ωρο επί μέτριας και σοβαρής ηπατικής ανεπάρκειας. Αύξηση δοσολογίας σε 70 mg, αντί 50 mg, όταν το βάρος σώματος είναι >80 Kg.

ε. Για προφύλαξη σε μεταμόσχευση μυελού οστών 50 mg/24ώρο, για οισοφαγίτιδα από Candida spp. *150 mg/24ωρο.*

ζ. Προηγείται φόρτιση με 200 mg το πρώτο 24ωρο.

Πίνακας 5. Θεραπεία εκλογής και εναλλακτική θεραπεία συχνότερων μυκητιακών λοιμώξεων

Μυκητιακή λοίμωξη (πιθανή ή τεκμηριωμένη)	**Προτεινόμενη θεραπεία**	**Εναλλακτική θεραπεία**
Λοίμωξη από *Candida* sp. Πριν τη ταυτοποίηση	Εχινοκανδίνη[α]	Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β[β]
Candida albicans, C. tropicalis	Φλουκοναζόλη	Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β[β] Εχινοκανδίνπα, Βορικοναζόλη
Candida glabrata	Εχινοκανδίνη[α]	Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β[β]
Candida krusei	Εχινοκανδίνη[α]	Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β[β] Βορικοναζόλη
Candida parapsilosis	Φλουκοναζόλη	Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β[β] Βορικοναζόλη
Ασπεργίλλωση (*Aspergillus* sp.)	Βορικοναζόλη Ισαβουκοναζόλη, Λιπιδική αμφοτερικίνη Β[β]	Ιτρακοναζόλη, Ποσακοναζόλη Κασποφουγκίνη

Φουζαρίωση (*Fusarium* sp.)	Βορικοναζόλη	Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β[β]
Ζυγομυκητίαση/ Μουκορμύκωση (*zygomycetes* sp./ *mucorales* sp.)	Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β[β]	Ισαβουκοναζόλη
Φαιοϋφομυκώσεις: *Scedosporium prolificans,* *Alternaria, Bipolaris, Curvularia* *Exophiala* κ.ά.	Ιτρακοναζόλη + χειρουργικός καθαρισμός	Βορικοναζόλη Ποσακοναζόλη
Scedodporium apiospermum	Βορικοναζόλη	Ιτρακοναζόλη
Νόσος από *Penicillium* sp.	Λιπιδική αμφοτερικίνη Β[β]	Ιτρακοναζόλη
Σποροτρίχωση Δερματική Διάσπαρτη, μηνιγγική	Ιτρακοναζόλη Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β[β]	Φλουκοναζόλη Φλουκοναζόλη
Κρυπτοκόκκωση	Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β[β] + φλουοκυτοσίνη (για 2 εβδομάδες). Ακολούθως φλουκοναζόλη	Φλουκοναζόλη + φλουοκυτοσίνη (για 2 εβδομάδες). Ακολούθως φλουκοναζόλη
Εμπειρική θεραπεία εμπύρετης ουδετεροπενίας	Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β[β] Εχινοκανδίνη	Βορικοναζόλη

α. Εχινοκανδίνη: Κασποφουγκίνη ή μικαφουγκίνη.
β. Λιποσωμική αμφοτερικίνη Β (Ambisome), λιπιδιακό σύμπλεγμα αμφοτερικίνης Β (Abelcet).

5.5. Διάρκεια της αντιμυκητικής αγωγής
Στην εμπειρική αντιμυκητιακή αγωγή αν ο ασθενής είναι απύρετος και τα ουδετερόφιλα έχουν αποκατασταθεί σε 3 συνεχείς μετρήσεις, η θεραπεία μπορεί να διακοπεί.
Αν ο ασθενής είναι απύρετος και κλινικά σταθερός, αλλά η ουδετεροπενία επιμένει, η αγωγή μπορεί να διακοπεί μετά από 2 εβδομάδες.
Αν ο ασθενής είναι κλινικά ασταθής και ο πυρετός επιμένει, η αγωγή συνεχίζεται μέχρι υποχώρησης του πυρετού και αποκατάστασης της ουδετεροπενίας.
Σε τεκμηριωμένη συστηματική μυκητίαση, η θεραπεία συνεχίζεται μέχρι πλήρους υποχωρήσεως των κλινικών και παρακλινικών σημείων της λοίμωξης, διάστημα που μπορεί να παραταθεί σε μερικές περιπτώσεις για μήνες.

5.6. Συνδυασμός αντιμυκητιακών
Η συνδυασμένη αντιμυκητιακή αγωγή δεν μπορεί προς το παρόν να συστηθεί, αφού δεν υπάρχουν ακόμα επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν την κλινική υπεροχή της. Αν επιλεγεί, σε περιπτώσεις ανθεκτικής μυκητίασης, όπως ασπεργίλλωσης, συνιστάται ο συνδυασμός βορικοναζόλης και εχινοκανδίνης ή λιποσωμικής αμφοτερικίνης Β και μιας εχινοκανδίνης.

5.7. Παρακολούθηση των θεραπευτικών επιπέδων των αντιμυκητικών
Σε ασθενείς που λαμβάνουν 5-φλουοκυτοσίνη είναι απαραίτητη η παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο αίμα, ενώ συνιστάται επίσης η παρακολούθηση των θεραπευτικών συγκε-

ντρώσεων και σε ασθενείς που λαμβάνουν βορικοναζόλη ή ποσακοναζόλη, ιδιαίτερα εάν η ανταπόκριση στη θεραπεία δεν είναι ικανοποιητική ή υπάρχουν ενδείξεις τοξικότητας ή υποψία αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα ή σημειώνεται νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια.

6. Ιογενείς λοιμώξεις

6.1. Ιοί που προσβάλλουν ουδετεροπενικούς

Λοιμώξεις από ερπητοϊούς με σημαντική νοσηρότητα παρατηρούνται σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, κατά τον πρώτο μήνα μετά τη μεταμόσχευση, όπως επίσης και σε νεοπλασματικούς ασθενείς με βαριά ανοσοκαταστολή μετά από εντατική χημειοθεραπεία. Στην ομάδα αυτή ανήκουν οι ιοί του απλού έρπητα 1, 2 και 6 (HSV1, HSV2, HSV6) και ο ιός της ανεμευλογιάς-ζωστήρος (VZV) και ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV), που είναι δυνατόν να προκαλέσουν τόσο εστιασμένες όσο και γενικευμένες απειλητικές λοιμώξεις όπως πνευμονίτιδα, εγκεφαλίτιδα, (HSV1, HSV2, HSV6, VZV και CMV) ή και κολίτιδα και αμφιβληστροειδίτιδα (CMV). Οι αναπνευστικοί ιοί αποτελούν σημαντικό κίνδυνο, ιδιαίτερα για τους ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση τους χειμερινούς μήνες, όπως ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV), ο αδενοϊός, οι ιοί της γρίπης, της παραϊνφλουέντζας, ο SARS-CoV-2, ο Bocavirus και άλλοι πιο σπάνιοι αναπνευστικοί ιοί. Τέλος, ιοί της ομάδας Polyomaviruses, όπως οι ιοί JC και BK προσβάλουν ιδιαίτερα τους μεταμοσχευμένους ασθενείς.

6.2. Αντιική θεραπεία

Η εμπειρική αντιική αγωγή, χωρίς σοβαρές ενδείξεις, δεν συνιστάται σε κανένα χρονικό σημείο κατά τη διαδρομή της εμπύρετης ουδετεροπενίας. Μπορεί να προστεθεί σε ασθενείς με στοματικές βλάβες συμβατές με ερπητική λοίμωξη (ακυκλοβίρη), σε ασθενείς με σοβαρή οισοφαγίτιδα όπου πιθανολογείται λοίμωξη από HSV, VZV (ακυκλοβίρη) ή CMV (γανσυκλοβίρη) ή σε ασθενείς με αναπνευστική νόσο κλινικά συμβατή με λοίμωξη από RSV ή ιό της παραϊνφλουέντζας (ριμπαβιρίνη, αν και η χρήση της δεν είναι πλήρως τεκμηριωμένη) ή ιό της γρίπης (οσελταμιβίρη ή ζαναμιβίρη). Σε βαριά ανοσοκατεσταλμένους αρρώστους, ιδίως μεταμοσχευμένους με συμπτώματα εγκεφαλίτιδας, πνευμονίτιδας ή γενικευμένης λοίμωξης δίδεται ακυκλοβίρη ή γανσυκλοβίρη με οδηγό το ιστορικό, την κλινική εικόνα και τις μοριακές μεθόδους ανίχνευσης του ιικού πολλαπλασιασμού στον ορό. Η φοσκαρνέτη δίδεται σε περιπτώσεις ανθεκτικής ή επιμένουσας εγκεφαλίτιδας ή αμφιβληστροειδίτιδας από CMV (βλ. **Πίνακα 6** για τη δοσολογία των κυριότερων αντιικών φαρμάκων).

Πίνακας 6. Δοσολογία αντιικών φαρμάκων

Φάρμακο	**Προφύλαξη - Θεραπεία**
Ακυκλοβίρη[α]	**Προφύλαξη:** - HSV οροθετικοί ασθενείς με αυτόλογη ή αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων ή οξεία μυελογενή λευχαιμία: 800 mg/12h (PO). - VZV σε ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων: 800 mg/12h (PO). - CMV σε ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων: 800 mg/6h (PO). **Θεραπεία:** - HSV λοίμωξη δέρματος-βλεννογόνων σε ανοσοκατασταλμένους: 5 mg/kg/8h (IV) για 7 ημέρες (έχει αναφερθεί και για >14 ημέρες). - HSV εγκεφαλίτιδα: 10 mg/kg/8h (IV) για 10 ημέρες. Έχει αναφερθεί και 15 mg/kg/8h για 14-21 ημέρες. - VZV λοίμωξη σε ανοσοκατασταλμένους: 10 mg/kg/8h (IV) για 7 ημέρες Ανεμευλογιά σε ανοσοκατασταλμένους: 10 mg/kg/8h (IV) για 7 ημέρες.

Βαλακυκλοβίρη[α]	**Προφύλαξη:** HSV ή VZV 500 mg/12h ή 500 mg/8h (PO) και CMV σε ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων: 2 g/6h (PO). **Θεραπεία:** HSV ή VZV 1g/8h (PO)
Φαμκυκλοβίρη	**Προφύλαξη:** HSV ή VZV 250 mg/12h (PO) **Θεραπεία:** HSV 250 mg/8h (PO) και VZV 500 mg/8h (PO)
Γανσυκλοβίρη	**Προφύλαξη:** CMV λοίμωξη: 5 mg/kg/24h (IV) για 5 ημέρες την εβδομάδα από την εγκατάσταση των κυττάρων έως την 100η ημέρα μετά την αλλογενή μεταμόσχευση. **Έγκαιρη (preemptive) θεραπεία για CMV λοίμωξη**: 5 mg/kg/12h (IV) για 14 ημ. Επί επιμονής CMV: 2 ακόμη εβδομάδες με 6 mg/kg/24h (IV) για 5 ημέρες την εβδομάδα. **Θεραπεία για CMV**: Δόση εφόδου: 5 mg/kg/12h (IV) για 14-21 ημέρες. Δόση συντήρησης: 5 mg/Kg/24h (IV).
Βαλγκανσυκλοβίρη	**Προφύλαξη για CMV**: 900 mg/24h **Έγκαιρη (preemptive) θεραπεία για CMV:** 900 mg/12h (PO) για 14 ημέρες. Επιπλέον χορήγηση 900 mg/24h για 7 ημ. μετά την αρνητικοποίηση του ορού.
Φοσκαρνέτη	**Προφύλαξη:** CMV λοίμωξη: 60 mg/kg/8h ή 60 mg/kg/12h για 7 ημέρες. Μετά 90-120 mg/kg/24h (IV) έως την 100η ημέρα μετά την αλλογενή μεταμόσχευση. **Έγκαιρη (preemptive) θεραπεία για CMV:** 60 mg/kg/12h (IV) για 14 ημέρες. Επί επιμονής CMV 2-4 επιπλέον εβδομάδες με δόση 90 mg/kg/24h (IV) για 5 ημέρες την εβδομάδα. **Θεραπεία για CMV:** 90 mg/kg/12h (IV) για 2 εβδομάδες, και ακολούθως 120 mg/kg/24h (IV) για >2 εβδομάδες. **Θεραπεία HSV ανθεκτικού στην ακυκλοβίρη:** 40 mg/kg/8h (IV) για 7-10 ημ.
Ριμπαβιρίνη	**Θεραπεία RSV:** 6g (aerosol inhalation) για 12-18 h/24h για 3 έως 7 ημέρες.
Οσελταμιβίρη[β]	**Προφύλαξη από Influenza A & B:** 75 mg/24h (PO) για 10 ημέρες. **Θεραπεία της Influenza A & B:** 75 mg/12h (PO) για 5 ημέρες.
Ζαναμιβίρη[β]	**Προφύλαξη από Influenza A & B:** δύο εισπνοές/24h, για 10 ημέρες. **Θεραπεία της Influenza A & B:** δύο εισπνοές/12 h, για 5 ημέρες.
Ρεμδεσιβίρη	**Πρώιμη θεραπεία για αποτροπή σοβαρής COVID-19:** 200 mg IV την πρώτη ημέρα και μετά 100 mg/24h για άλλες 2 ημέρες. **Θεραπεία νοσηλευόμενων ασθενών:** ίδια δοσολογία για 5 ημέρες
Νιρματρελβίρη/ ριτοναβίρη	**Πρώιμη θεραπεία για αποτροπή σοβαρής COVID-19:** 300 mg nirmatrelvir/100 mg ritonavir/12h, για 5 ημέρες, PO.
Λετερμοβίρη	**Προφύλαξη έναντι CMV στην αλλογενή μεταμόσχευση:** 480 mg λετερμοβίρης άπαξ ημερησίως, PO ή IV, μέχρι την 100η ημέρα μετά τη μεταμόσχευση.

α. Στην προφύλαξη από CMV έχουν χρησιμοποιηθεί υψηλές δόσεις ακυκλοβίρης και βαλακυκλοβίρης, επειδή έχουν μικρή δραστικότητα έναντι του ιού. Για αυτό τον λόγο, συνήθως, στην έγκαιρη (preemptive) θεραπεία για CMV χρησιμοποιούνται γανσυκλοβίρη ή φοσκαρνέτη.

β. Νοσηλευόμενοι ασθενείς με σοβαρή γρίπη χρήζουν μεγαλύτερης διάρκειας θεραπεία (>10 ημέρες). Συνιστάται επίσης διπλασιασμός της δόσης της οσελταμιβίρης.

7. Αυξητικοί παράγοντες και μεταγγίσεις ουδετερόφιλων

7.1. Θεραπευτική χορήγηση αυξητικών παραγόντων και ουδετεροφίλων

Αυξητικοί παράγοντες και μεταγγίσεις ουδετεροφίλων, σε συνδυασμό με εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή, δεν συνιστώνται ως ρουτίνα στην εμπύρετη ουδετεροπενία.

Δεν είναι σαφές αν οι αυξητικοί παράγοντες μπορούν να μειώσουν τη θνητότητα που σχετίζεται με τις λοιμώξεις στη φάση της ουδετεροπενίας, μπορούν, όμως, σε εξατομικευμένη βάση να χρησιμοποιηθούν σε σοβαρές και μη ελεγχόμενες συστηματικές μυκητιάσεις και σε απειλητικές για τη ζωή βακτηριακές λοιμώξεις, όπως η πνευμονία.

8. Αντιμικροβιακή προφύλαξη

8.1. Αντιμικροβιακή προφύλαξη επί ουδετεροπενίας

Γενικά, αντιμικροβιακή προφύλαξη ρουτίνας σε ουδετεροπενικούς ασθενείς χωρίς πυρετό δεν συνιστάται, ειδικά στην ελληνική πραγματικότητα με τα τεράστια ποσοστά αντοχής. Ενδεχομένως, σε επιλεγμένα αιματολογικά περιστατικά ιδιαίτερα υψηλού κινδύνου να χορηγηθεί προφυλακτικά κινολόνη για σύντομο χρονικό διάστημα, αν και με αμφίβολη αποτελεσματικότητα και υψηλό κίνδυνο αποικισμού από πολυανθεκτικά βακτήρια και *C. difficile*. Η χορήγηση χημειοπροφύλαξης δεν συνιστάται σε ασθενείς με αναμενόμενη διάρκεια ουδετεροπενίας <7 ημερών, όπως οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία για συμπαγείς όγκους, και σε ασθενείς με χρόνια ουδετεροπενία λόγω νόσου (π.χ. απλαστική αναιμία, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα) και όχι λόγω αντινεοπλασματικής χημειοθεραπείας.

8.2. Προφύλαξη από πνευμοκύστη

Σε ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης πνευμονικής λοίμωξης από πνευμοκύστη (PJP), στους οποίους περιλαμβάνονται και εκείνοι με αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, χρόνια λεμφογενή λευχαιμία ή λέμφωμα, χρόνια λήψη κορτικοειδών ή λήψη φαρμάκων, που επί μήνες καταστέλλουν την κυτταρική ανοσία, όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του CD-20, τα ανάλογα των πουρινών και οι ταξάνες, συνιστάται η λήψη τριμεθοπρίμης-σουλφαμεθοξαζόλης σε δοσολογία 480 ή 960mg/24ωρο. Για τους μεταμοσχευμένους η χορήγηση αρχίζει μετά την ανάπλαση.

8.3. Προφύλαξη από Gram-θετικούς μικροοργανισμούς

Η προφυλακτική χορήγηση βανκομυκίνης για την τοποθέτηση κεντρικού φλεβικού καθετήρα (Hickman) δεν συνιστάται. Σε περιπτώσεις που καθορίζονται από τις τοπικές συνθήκες και τη συχνότητα λοιμώξεων στο νοσηλευτικό ίδρυμα, μπορεί, στο πλαίσιο της πρόληψης, να χρησιμοποιηθούν κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες με επικάλυψη αντιμικροβιακού ή αντισηπτικού (περισσότερες πληροφορίες στις οδηγίες για τις λοιμώξεις των ΚΦΚ).

9. Αντιμυκητική προφύλαξη

9.1. Προφύλαξη έναντι της διηθητικής καντιντίασης

Ο ρόλος της φλουκοναζόλης (400 mg/24ωρο), της μικαφουγκίνης (50 mg/24ωρο) και της βορικοναζόλης (200 mg/12ωρο) στην πρόληψη της συστηματικής καντιντίασης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου και ιδιαίτερα αυτούς με αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων έχει κατοχυρωθεί και ως εκ τούτου,

συνιστάται η χορήγησή τους σε όλους αυτούς τους ασθενείς, για την περίοδο από την ημέρα της μεταμόσχευσης μέχρι την εγκατάσταση του μοσχεύματος (engraftment).

9.2. Προφύλαξη κατά των υφομυκητιάσεων

Προφύλαξη με ποσακοναζόλη (σε μορφή δισκίου, 300 mg x 2 την πρώτη ημέρα και μετά 300 mg κάθε 24 ώρες) έναντι του ασπεργίλλου (και των υπολοίπων υφομυκητιάσεων), συνιστάται σε ενήλικους ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο σε εκτροπή, που λαμβάνουν αρχική εντατική χημειοθεραπεία και σε ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, όπου αναμένεται μακρά περίοδος σοβαρής ουδετεροπενίας (πολυμορφοπύρηνα <100, για >15 ημέρες) και νόσος μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (GvHD). Άλλες επιλογές αποτελούν η βορικοναζόλη (200 mg x 2), η φλουκοναζόλη, η ιτρακοναζόλη και η μικαφουγκίνη. Σχετικά με την απόφαση χορήγησης αντιμυκητιακής προφύλαξης, εκτός από τις ενδείξεις που προκύπτουν από τα χαρακτηριστικά του ανοσοκατασταλμένου ξενιστή, θα πρέπει επιπλέον να λαμβάνονται υπόψη η τοπική επιδημιολογία συστηματικών μυκητιάσεων στο έκαστο κέντρο, αλλά και τα φαρμακολογικά χαρακτηριστικά του αντιμυκητιακού φαρμάκου, όπως απορροφησιμότητα (από το διαταραγμένο συνήθως βλεννογόνο του ΓΕΣ των ασθενών με νεοπλασίες), φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με άλλα συγχορηγούμενα φάρμακα (π.χ. φάρμακα που μεταβολίζονται από το P450), πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες κ.λπ. Να σημειωθεί ότι, αν επιλεγεί βορικοναζόλη, θα πρέπει συστηματικά να μετρούνται τα επίπεδα του φαρμάκου στον ορό (trough levels), προκειμένου να διατηρούνται εντός θεραπευτικών ορίων.

10. Αντι-ϊική προφύλαξη

10.1. Προφύλαξη μεταμοσχευθέντων ασθενών

Προφυλακτική αγωγή με ακυκλοβίρη σε δόση 800 mg/12ωρο συνιστάται σε ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση από την έναρξη του σχήματος προετοιμασίας μέχρι την εγκατάσταση του μοσχεύματος και την ανάπλαση (ημέρα -8 έως ημέρα +28) και σε περιπτώσεις GVHD και χορήγησης κορτικοειδών, καθώς και σε ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία που λαμβάνουν θεραπεία εφόδου ή επανεφόδου. Επίσης, προφύλαξη με ακυκλοβίρη σε δόση 200 mg/8ωρο συνιστάται σε ανοσοκατασταλμένους λόγω λήψης φλουδαραβίνης κατά τη διάρκεια των κύκλων θεραπείας. Μια νεότερη προσθήκη στην αντιική προφύλαξη είναι η λετερμοβίρη για την προφύλαξη έναντι του CMV σε ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση. Χορηγούνται 480 mg λετερμοβίρης άπαξ ημερησίως, PO ή IV μέχρι την ημέρα 100 μετά τη μεταμόσχευση.

11. Περιφαλλοντικά μέτρα πρόληψης λοιμώξεων

11.1. Φίλτρα HEPA

Η παρουσία φίλτρων HEPA (High Efficiency Pariculate Air) στα δωμάτια ουδετεροπενικών ασθενών θεωρείται αποτελεσματική για την πρόληψη υφομυκητιάσεων. Συνιστάται σε συνδυασμό με περιβάλλον θετικής πιέσεως (>12 αλλαγές αέρα την ώρα) για τους ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων. Για τους ουδετεροπενικούς ασθενείς επίσης συνιστάται, ιδιαίτερα αν βρίσκονται σε περιβάλλον κατασκευών ή ανακατασκευών του νοσοκομείου.

11.2. Προφύλαξη με νηματική ροή αέρος

Τα συστήματα νηματικής ροής αέρος (laminar air flow) δεν συνιστώνται, γιατί η αποτελεσματικότητά τους αμφισβητείται.

11.3. Μέτρα υγιεινής

Κατά τη νοσηλεία ουδετεροπενικών ασθενών συνιστώνται στο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό προφυλάξεις επαφής και αυστηρή τήρηση των μέτρων υγιεινής, με έμφαση στη σχολαστική εφαρμογή της υγιεινής των χεριών με χρήση αλκοολικού διαλύματος αντισηπτικού πριν και μετά από κάθε επαφή. Απαγορεύεται η παρουσία φυτών και λουλουδιών σε θαλάμους ουδετεροπενικών αρρώστων.

Συνιστάται περιορισμός του επισκεπτηρίου και εφοδιασμός των επισκεπτών με μάσκα, ποδιά και γάντια. Αποκλείονται οι επισκέψεις από άτομα που πάσχουν ή έχουν εκτεθεί σε ιογενή λοίμωξη. Κατά την εξέταση του ασθενούς απαγορεύεται οποιοσδήποτε χειρισμός από το ορθό. Συνιστάται ειδική δίαιτα που απαγορεύει όλα τα φρέσκα φρούτα και λαχανικά και οτιδήποτε δεν είναι καλά βρασμένο, ψημένο ή παστεριωμένο, ή βρίσκεται σε μορφή κονσέρβας ή συντηρημένου τροφίμου. Η δίαιτα ουδετεροπενικού ασθενούς πρέπει να αρχίζει με την έναρξη της χημειοθεραπείας, και όχι με την εμφάνιση της ουδετεροπενίας.

Συνιστάται σχολαστικός καθημερινός καθαρισμός και υγιεινή δέρματος και στόματος με αντισηπτικά διαλύματα. Τέλος, απαιτείται ιδιαίτερη παρακολούθηση και φροντίδα των κεντρικών φλεβικών καθετήρων που πρέπει να γίνεται με αποστειρωμένα γάντια και κατά το δυνατόν άσηπτες συνθήκες σε οποιοδήποτε χειρισμό.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, Herrstedt J; ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2016 (suppl 5):v111-v118.
2. Zimmer AJ and Freifeld AG. Optimal management of neutropenic fever in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2019 15:1;19-24.
3. Taplitz RA, Kennedy EB, Flowers CR. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update Summary. *J Oncol Pract.* 2018 Apr;14:250-55.
4. Stohs EJ, Abbas A, Freifeld A. Approach to febrile neutropenia in patients undergoing treatments for hematologic malignancies. *Transpl Infect Dis.* 2024; Feb 13:e14236.
5. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52:e56-93.
6. Walsh TJ, Gamaletsou MN. Treatment of fungal disease in the setting of neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:423-7.
7. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR et al. Executive summary: clinical practice guideline for the management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62:409-17.
8. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al; Mucormycosis ECMM MSG Global Guideline Writing Group. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis.* 2019;19:e405-e421.
9. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning D, et al. Executive Summary: practice guidelines for the diagnosis and management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;63:433-42.
10. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52(4):e56.
11. Gamaletsou MN, Walsh TJ, Zaoutis T et al. A prospective, cohort, multicentre study of candidaemia in hospitalized adult patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:O50-7.