

Απαρτίωση στην Αιματολογία
2016

Λοιμώξεις σε αιματολογικούς ασθενείς

Μάρκος Μαραγκός
Καθηγητής Παθολογίας - Λοιμώξεων

Κίνδυνος λοίμωξης

Περιβάλλον

- κοινότητα
- νοσοκομείο



Ανοσοκαταστολή

Λοιμώξεις σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες

Παράγοντες κινδύνου

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

Stratification of hematologic patients in risk categories for IFD

Low risk

- Autologous HSCT
- Hodgkin's lymphoma
- Chronic MP disorders
- Myeloma

Intermediate risk

- ALL
- CLL
- NHL
- MDS

High risk

- AML
- Allogeneic HSCT

Common risk factors for IFD in hematologic patients (1)

| Risk factors | Allogeneic HSCT | Autologous HSCT |
|--------------------|-----------------|-----------------|
| Severe neutropenia | + | - |
| Monocytopenia | + | - |
| Lymphocytopenia | + | - |
| Steroids | + | - |
| Iron overload | + | - |
| GvHD | + | - |
| CMV infection | + | - |
| Purine analogs/MAB | -/+ | -/+ |
| Renal failure | + | - |
| Advanced age | + | - |

Common risk factors for IFD in hematologic patients (2)

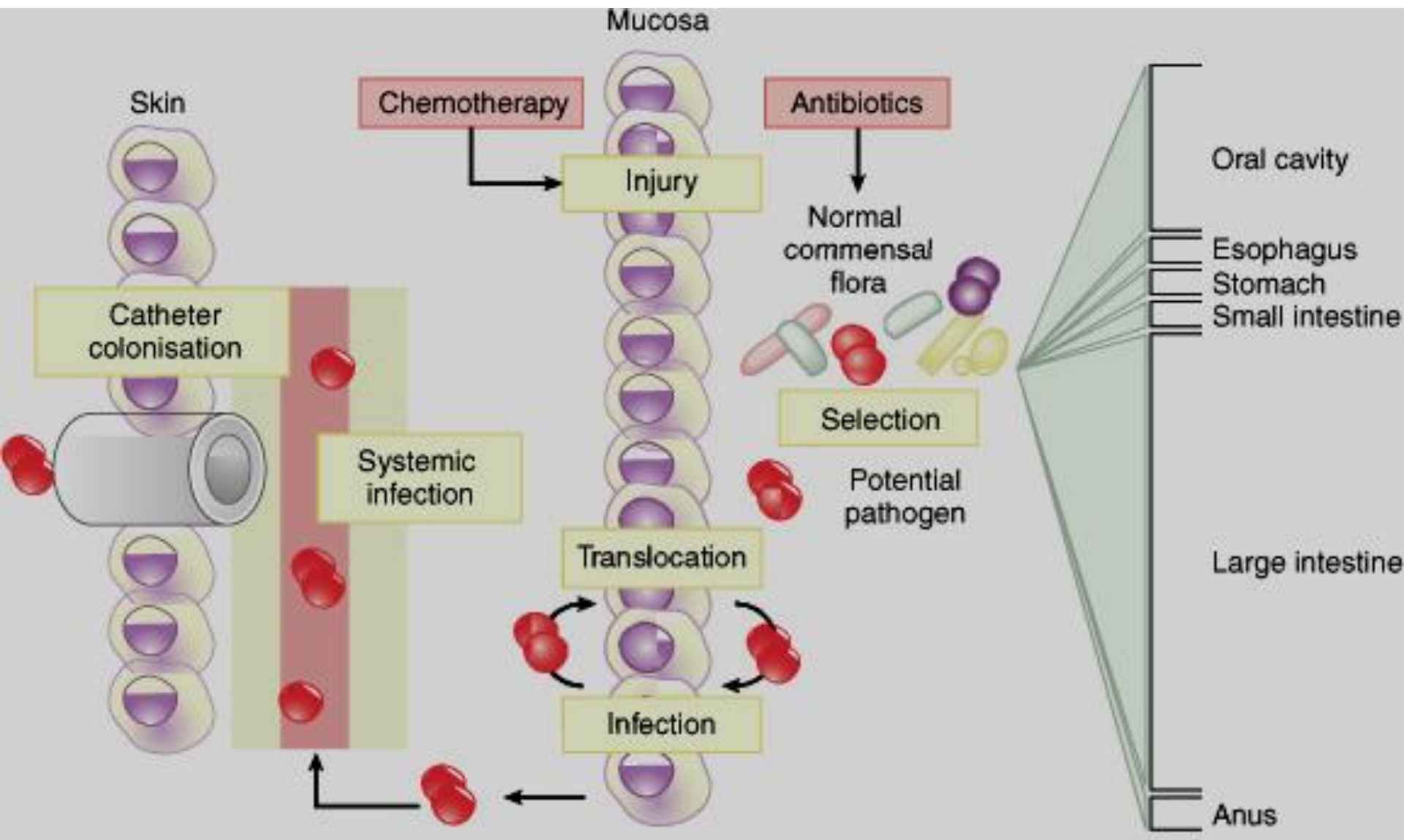
| Risk factors | AML | ALL | CML |
|--------------------|-----|-----|-----|
| Severe neutropenia | + | - | - |
| Monocytopenia | + | - | - |
| Lymphocytopenia | - | + | - |
| Steroids | - | + | - |
| Iron overload | + | + | - |
| GvHD | - | - | - |
| CMV infection | - | - | - |
| Purine analogs/MAb | + | - | - |
| Renal failure | - | - | - |
| Advanced age | + | + | + |

Modified from Pagano L, et al. J Antimicrob Chemother. 2011; Suppl 1:i5-14

Common risk factors for IFD in hematologic patients (3)

| Risk factors | NHL | HD | MM | CLL |
|--------------------|-----|----|----|-----|
| Severe neutropenia | - | - | - | - |
| Monocytopenia | - | - | - | - |
| Lymphocytopenia | - | - | - | + |
| Steroids | + | + | + | - |
| Iron overload | - | - | - | - |
| GvHD | - | - | - | - |
| CMV infection | - | - | - | - |
| Purine analogs/MAb | + | - | - | + |
| Renal failure | - | - | - | - |
| Advanced age | + | + | + | + |

Modified from Pagano L, et al. J Antimicrob Chemother. 2011; Suppl 1:i5-14



ΟΡΙΣΜΟΙ

ΠΥΡΕΤΟΣ

- Μία μέτρηση $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$
- Εμπύρετο $\geq 38^{\circ}\text{C}$ για τουλάχιστον 1 ώρα
- Όχι θερμοκρασία ορθού
- Ορισμένοι ασθενείς με σοβαρή λοίμωξη πιθανά απύρετοι ή υποθερμικοί

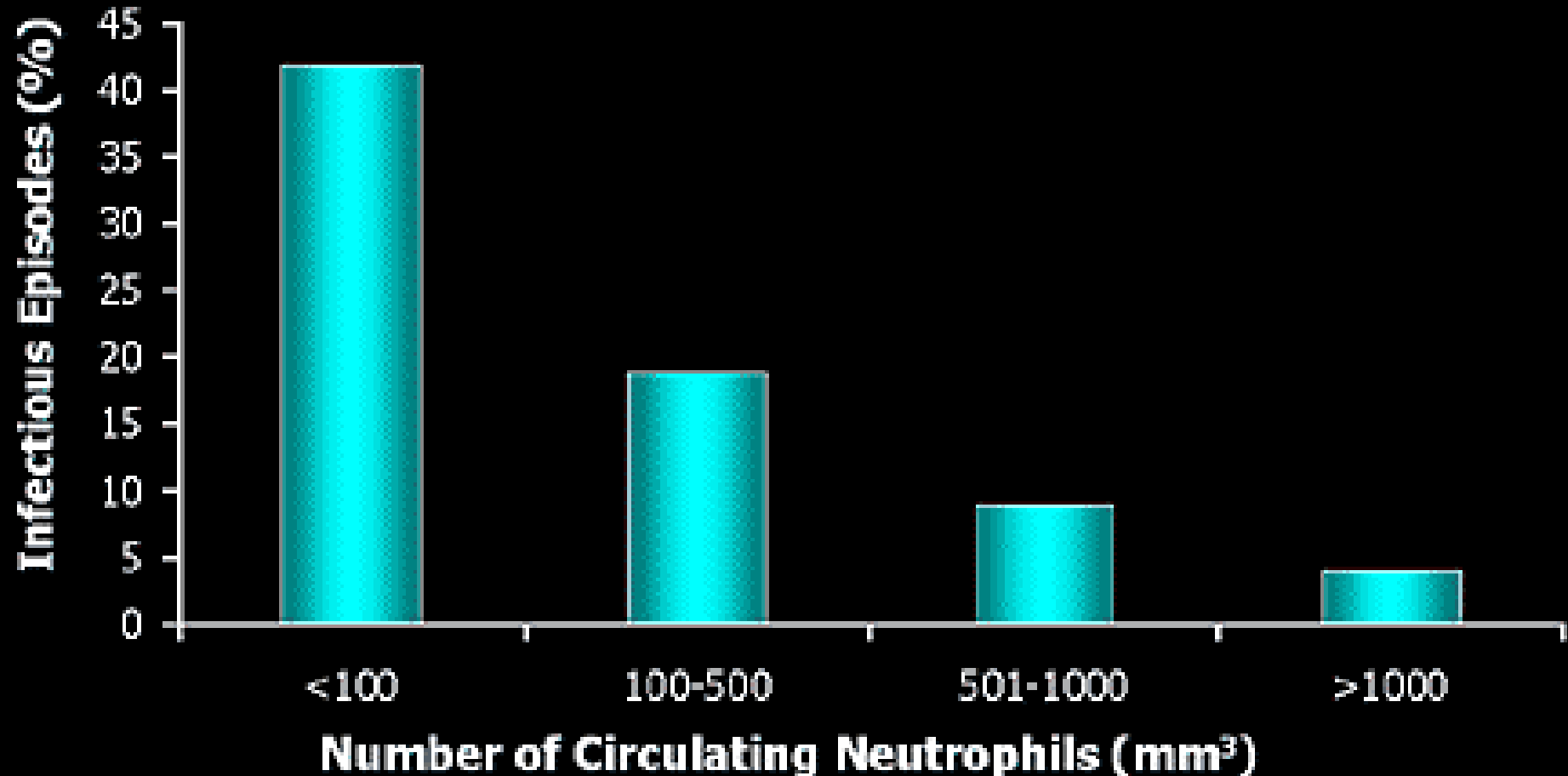
ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ

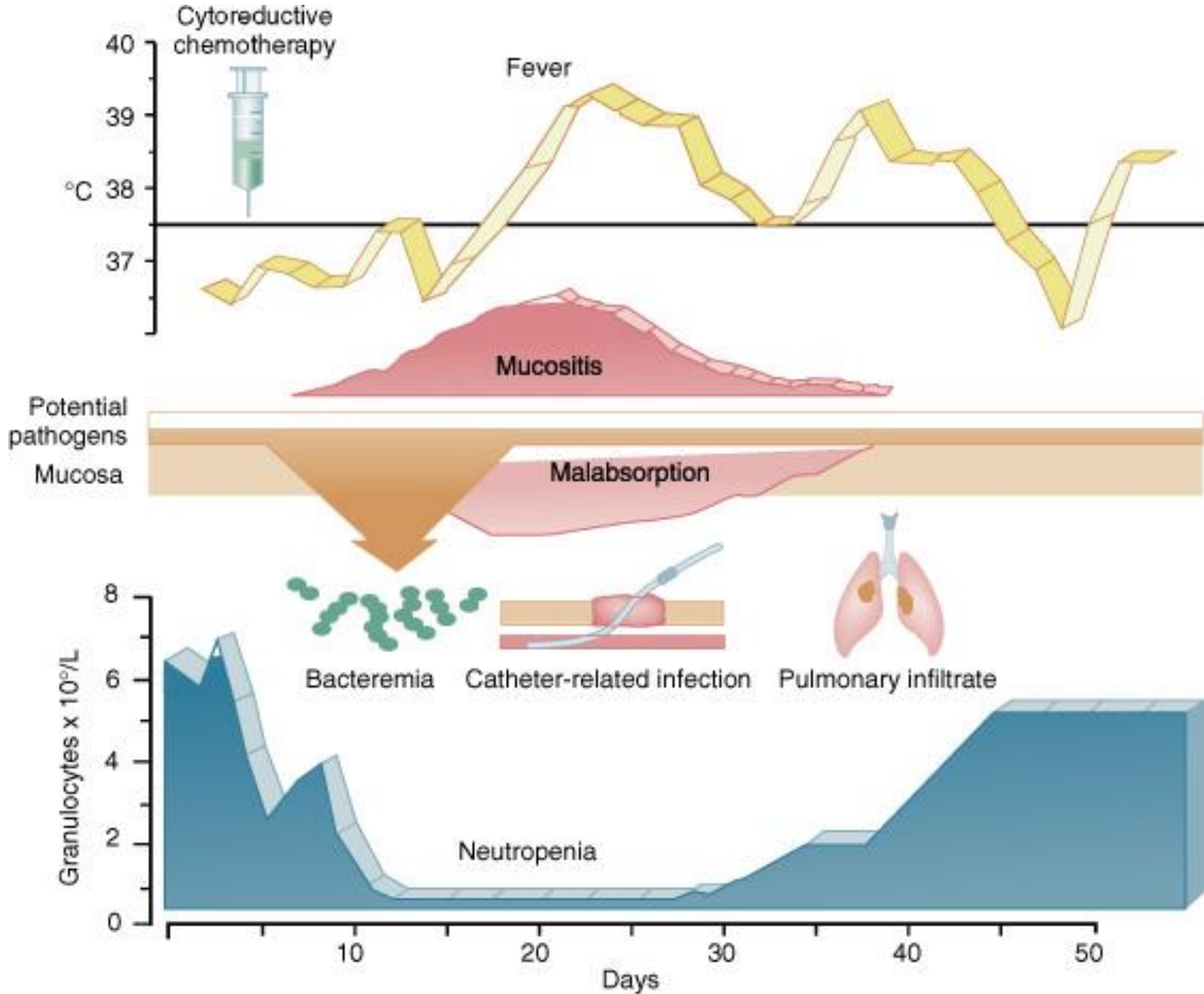
- Απόλυτος αριθμός $< 500/\text{mm}^3$ ή
- $< 1000/\text{mm}^3$ με προβλεπόμενη πτώση $< 500/\text{mm}^3$ τις επόμενες 24-48 ώρες

ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ

- Η συχνότητα λοιμώξεων και η βαρύτητα αντιστρόφως ανάλογα του απόλυτου αριθμού ουδετεροφίλων
- Η διάρκεια της ουδετεροπενίας σχετίζεται με τον κίνδυνο λοιμώξεων
 - < 100 ουδετερόφιλα /mm³ X 3 εβδομάδες → 100% πιθανότητα λοίμωξης
- Επιπλέον παράγοντες είναι σχεδόν πάντοτε παρόντες και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη

Episodes of Severe Infection Related to Number of Circulating Neutrophils

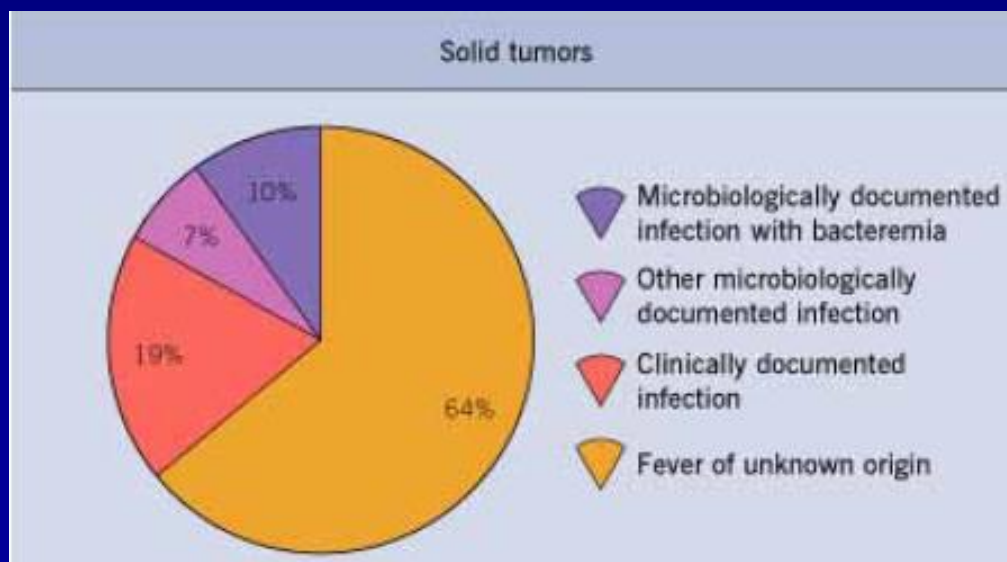
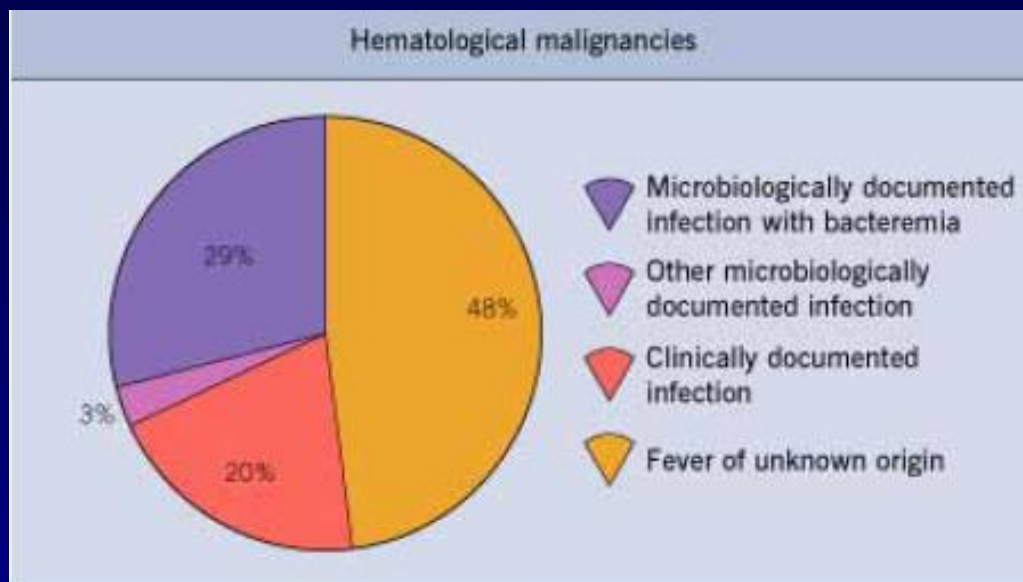




Υπάρχει λοίμωξη ;

- Πρόβλημα η έλλειψη τυπικών συμπτωμάτων και σημείων
- Παραπλάνηση απο ανεπιθύμητες ενέργειες ανοσοκατασταλτικών

Αίτια πυρετού σε ουδετεροπενικό ασθενή



Λοιμώξεις σε ουδετεροπενικό ασθενή

- Σε 50% των ουδετεροπενικών ασθενών με πυρετό δεν θα βρεθεί εστία λοίμωξης (unexplained fever)
 - Αρνητικές καλλιέργειες, όχι κλινικά επιβεβαιωμένη εστία λοίμωξης
- Πιθανά όμως έχουν λοίμωξη και ανταποκρίνονται στην εμπειρική θεραπεία

Συνήθεις εστίες λοίμωξης

- Βακτηραιμία
 - 15%-20%

**Κυρίως
gram θετικοί
μικροοργανισμοί**

- ΓΕΣ
 - εντεροκολίτιδα, περιπρωκτικό απόστημα
- Δέρμα, μαλακά μέρη, σημείο εισόδου καθετήρα
- Αναπνευστικό
 - παραρινοκολπίτιδα, πνευμονία

**συνήθως
gram αρνητικά,
αναερόβια και/ή
πολυμικροβιακές
λοιμώξεις**

Λοιμώξεις σε ουδετεροπενικό ασθενή

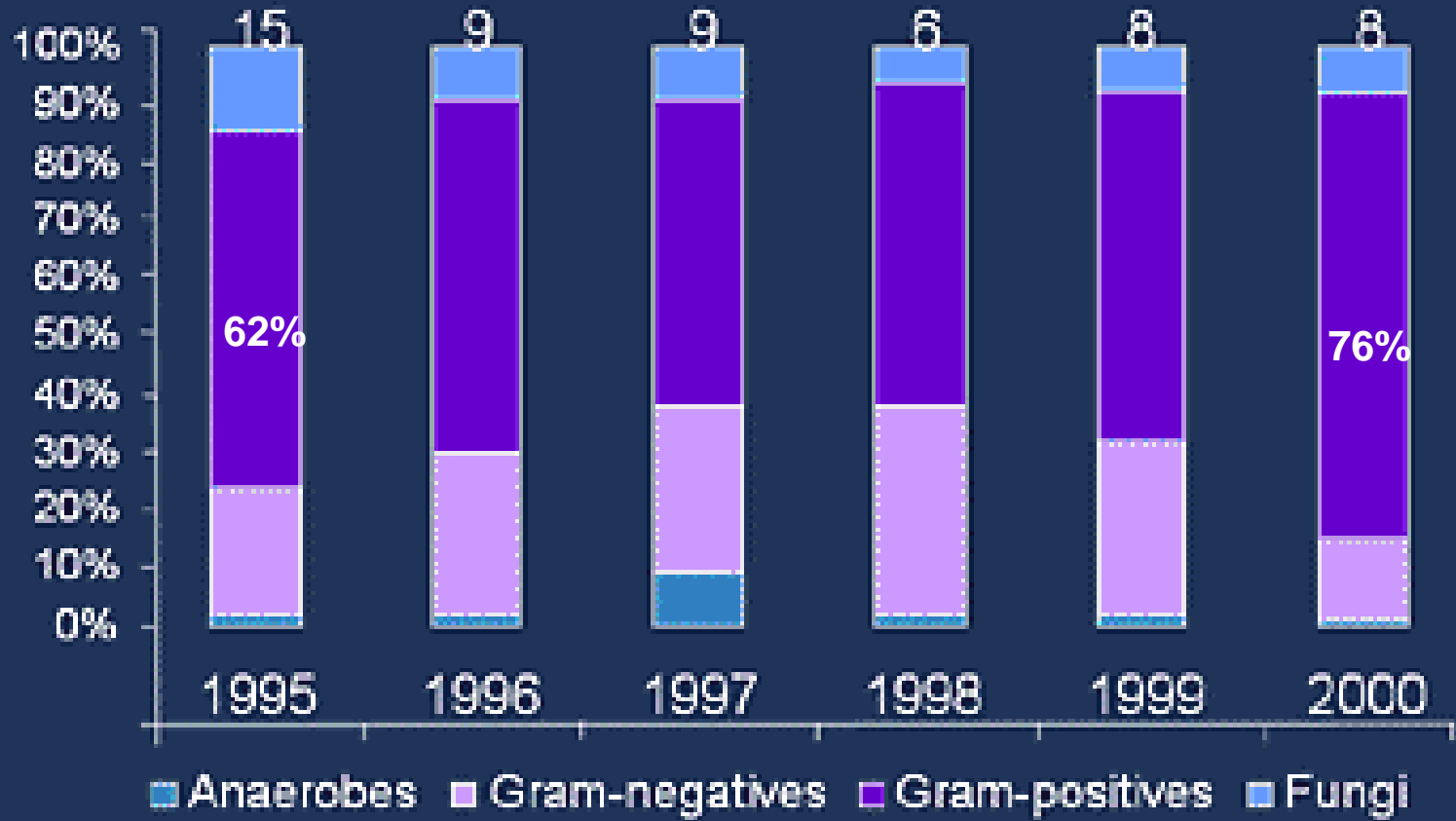
- Η αρχική λοίμωξη συνήθως είναι βακτηριακή
- ↑ των λοιμώξεων από gram θετικών, ευρύτερο φάσμα gram αρνητικών,
- Σημαντικά προβλήματα αντοχής
 - Απαραίτητη η γνώση της ευαισθησίας και αντοχής των μικροοργανισμών στο νοσοκομείο
- Αναερόβια απομονώνονται σπάνια
 - Συχνά όμως σε περιπρωκτικές, ενδοκοιλιακές και λοιμώξεις της πυέλου

Λοιμώξεις σε ουδετεροπενικό ασθενή

- ↑ της συχνότητας των μυκητιασικών λοιμώξεων που συνήθως εμφανίζονται αργότερα
 - Κυρίως *Candida albicans*, *Aspergillus* αλλά τελευταία και άλλοι μύκητες
- Ιογενείς λοιμώξεις
 - CMV, HHV-6, αναπνευστικοί ιοί της κοινότητας (γρίππης, RSV, παραϊνφλουέντζας, ρινοϊοί κλπ)

Βακτηριαίμια σε ασθενείς με αιματολογική κακοήθεια ή συμπαγή όγκο

49 νοσοκομεία των ΗΠΑ, 2340 επεισόδια, 1995-2001



Θνητότητα:

36% σε ουδετεροπενικούς
31% σε μη ουδετεροπενικούς

Wisplinghoff H et al. CID 2003; 36:1103-10

Bacteraemia in hospitalised patients with malignant blood disorders: a retrospective study of causative agents and their resistance profiles during a 14-year period without antibacterial prophylaxis

Honar Cherif^{*1}, Göran Kronvall², Magnus Björkholm¹ and Mats Kalin³

¹Division of Hematology, Department of Medicine, Karolinska Hospital and Institutet, Stockholm, Sweden; ²Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Karolinska Hospital and Institutet, Stockholm, Sweden; ³Division of Clinical Microbiology - MTC, Department of Medicine, Karolinska Hospital and Institutet, Stockholm, Sweden

Table 1 Isolated pathogens in 1402 episodes of bacteraemia in 927 patients

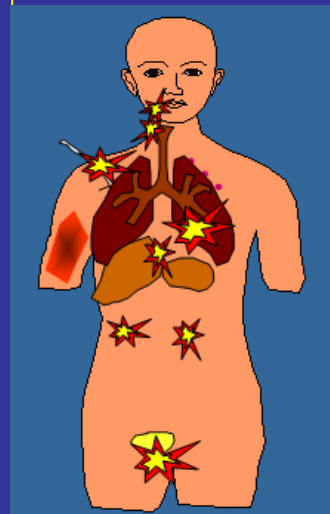
| Gram-negative | | | Gram-positive | | |
|--------------------------|-----|------|-----------------------------|-----|------|
| Species | No. | % | Species | No. | % |
| <i>E. coli</i> | 228 | 16.3 | CNS | 245 | 17.5 |
| <i>Klebsiella</i> spp | 133 | 9.5 | Alpha-streptococci | 178 | 12.7 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 77 | 5.5 | <i>S. aureus</i> | 125 | 8.9 |
| <i>Enterobacter</i> spp | 45 | 3.2 | <i>E. faecium</i> | 74 | 5.3 |
| <i>S. maltophilia</i> | 21 | 1.5 | <i>E. faecalis</i> | 29 | 2.0 |
| <i>Proteus</i> spp | 15 | 1.0 | <i>S. pneumoniae</i> | 25 | 1.8 |
| <i>Acinetobacter</i> spp | 10 | 0.7 | <i>S. agalactiae</i> | 16 | 1.1 |
| <i>Serratia</i> spp | 9 | 0.7 | <i>Listeria</i> spp. | 8 | 0.6 |
| <i>Citrobacter</i> spp | 8 | 0.6 | <i>Corynebacterium</i> spp. | 7 | 0.5 |
| <i>Morganella</i> spp | 7 | 0.5 | | | |
| Gram-negative anaerobes | 21 | 1.5 | Gram-positive anaerobes | 37 | 2.6 |
| Others | 61 | 4.3 | Others | 23 | 1.6 |
| Total | 635 | 45.3 | | 767 | 54.7 |

Table 4 The 7- and 30-day mortality in relation to the most frequent isolated microorganisms causing bacteraemia

| Species | No. | 7-day mortality | | 30-day mortality | |
|------------------------|-----|-----------------|----|------------------|----|
| | | No. | % | No. | % |
| <i>E. coli</i> | 228 | 13 | 5 | 32 | 11 |
| <i>Klebsiella</i> spp. | 133 | 6 | 4 | 22 | 16 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 77 | 12 | 15 | 20 | 25 |
| <i>S. maltophilia</i> | 21 | 3 | 14 | 11 | 52 |
| CNS | 245 | 13 | 5 | 41 | 16 |
| Alpha-streptococci | 178 | 13 | 7 | 25 | 14 |
| <i>E. faecium</i> | 74 | 1 | 1 | 18 | 24 |

Εστία λοίμωξης

| Τύπος λοίμωξης | Νο (%) των λοιμώξεων | |
|------------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| | Αιματολογική κακοήθεια | ασθενείς με συμπαγή όγκο |
| Πνευμονία | 93 (38) | 99 (26) |
| Βακτηραιμία | 88 (35) | 74 (20) |
| Ουροποιητικού | 27 (11) | 85 (22) |
| Δέρματος & μαλακών μορίων | 17 (6) | 65 (17) |
| ΓΕΣ | 16 (6) | 38 (10) |
| Άλλα | 12 (4) | 17 (5) |
| Σύνολο | 253 (100) | 378 (100) |



Ανάλογα με τον αριθμό των παθογόνων

| Τύπος λοίμωξης | <u>Ποσοστό των λοιμώξεων</u> | |
|----------------------|------------------------------|--------------------------------|
| | Αιματολογική κακοήθεια | ασθενείς με συμπαγή όγκο |
| 1 παθογόνο | | |
| Gram θετικό | 47 | 42 |
| Gram αρνητικό | 30 | 27 |
| ≥2 παθογόνα | 23 | 31 |

Πολυμικροβιακές λοιμώξεις σε ουδετεροπενικούς

- Μέχρι και 30% των λοιμώξεων
- Εν τω βάθει λοιμώξεις (πνευμονία, εντεροκολίτιδα, περιπρωκτικές)
 - ~ 15-18% των βακτηριαιμιών
 - Σε 80% υπάρχει gram αρνητικός μικροοργανισμός
 - 30-35% αποκλειστικά από ≥ 1 gram αρνητικά
 - Σε 45-55% των πολυμικροβιακών λοιμώξεων απομονώνεται *P. aeruginosa*
- ↑ νοσηρότητα και θνητότητα

Gram θετικοί μικροοργανισμοί σε ουδετεροπενικούς

- Coagulase αρνητικοί σταφυλόκοκκοι

MRSE, όχι μεγάλη λοιμογόνο δράση

- *Staphylococcus aureus*

Σημαντική θνητότητα και θνησιμότητα, MRSA στην κοινότητα

- *Corynebacterium* spp

- *Streptococcus* spp

- Viridans group

- *Streptococcus pneumoniae*

↑ συχνότητας, ↑ αντοχής στην βανκομυκίνη, χρήση λινεζολίδης ασθενείς υψηλού κινδύνου με αποικισμό στο ΓΕΣ → 25-30% βακτηραιμία, χρήσιμη η κ/α κοπράνων

- *Enterococcus* spp

- Άλλοι gram-θετικοί μικροοργανισμοί

Table 1. Current taxonomic names of species of viridans streptococci.

Streptococcus mitis
Streptococcus oralis
Streptococcus sanguis
Streptococcus gordonii
Streptococcus crista
Streptococcus salivarius
Streptococcus mutans group
 S. mutans
 Streptococcus sobrinus
 Streptococcus cricetus
 Streptococcus ferus
 Streptococcus macacae
 Streptococcus downei
 Streptococcus rattus
Streptococcus intermedius^a
Streptococcus constellatus^a
Streptococcus anginosus^a
Streptococcus vestibularis
Streptococcus parasanguis
Gemella morbillorum

^a Formerly part of the *Streptococcus milleri* group.

Viridans Streptococci

Table 2. Factors reported to predispose individuals to development of viridans streptococcal bacteremia.

Profound neutropenia^a
Oral mucositis^a
High-dose cytosine arabinoside therapy^a
Antimicrobial prophylaxis with trimethoprim-sulfamethoxazole^a
Antimicrobial prophylaxis with a fluoroquinolone^a
Use of antacids or histamine type 2 receptor antagonists^a
Colonization with viridans streptococci
Age <18 years^b
Bone marrow transplantation
Menstruation^c
Irradiation of oral cavity
Antilymphocytic monoclonal antibody use
Intravenous hyperalimentation
Acute lymphocytic leukemia
Exposure to high-dose chemotherapy
Female sex

^a Found to be significant in some multivariate analyses.

^b Some studies have identified age \geq 18 years as a risk factor.

^c No data on tampon use are available.

Λοιμώξεις από *Viridans Streptococci*

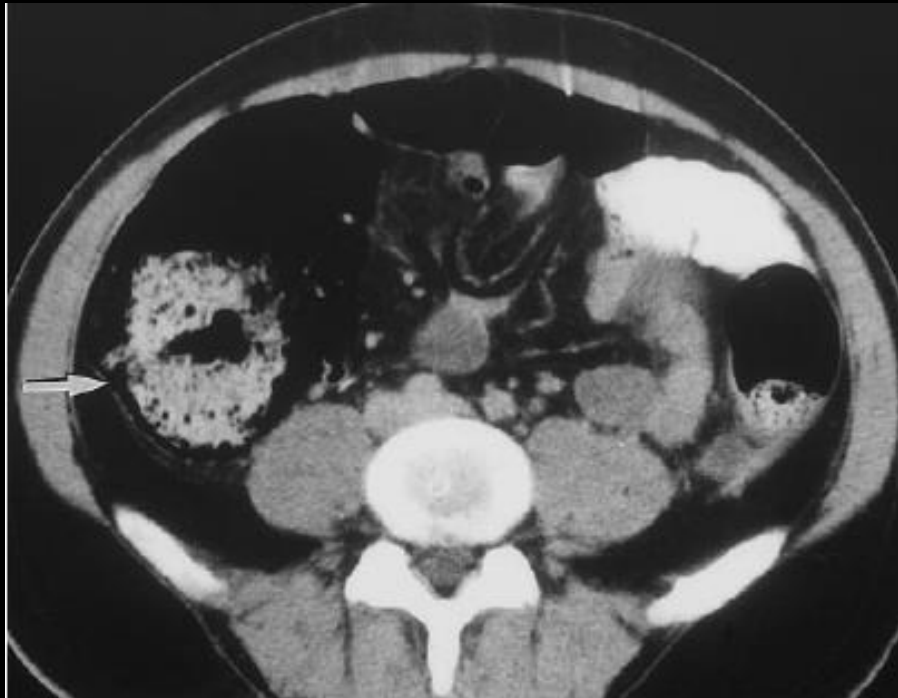
- **Πυρετός (83-100% των περιστατικών)**
 - 6.4-9.8 ημ από την έναρξη της ουδετεροπενίας
 - Επιμένει και μετά την αρνητικοποίηση των κ/ων
- **Toxic shock- like syndrome**
 - Σε 25% των ασθενών
 - Σε 2-3 ημέρες, υπόταση και → σε αναπνευστική ανεπάρκεια εντός 48 ωρών → ARDS
 - Εξάνθημα και αποφολίδωση (και στις παλάμες και πέλματα), 8-14 ημέρες από την αρχή της λοίμωξης
 - Η παθογένεια δεν είναι γνωστή
- Σε βακτηριαιμία: θνητότητα 0-18%, σε shock syndrome 60-100%

“Νέοι” Gram θετικοί μικροοργανισμοί σε ουδετεροπενικούς

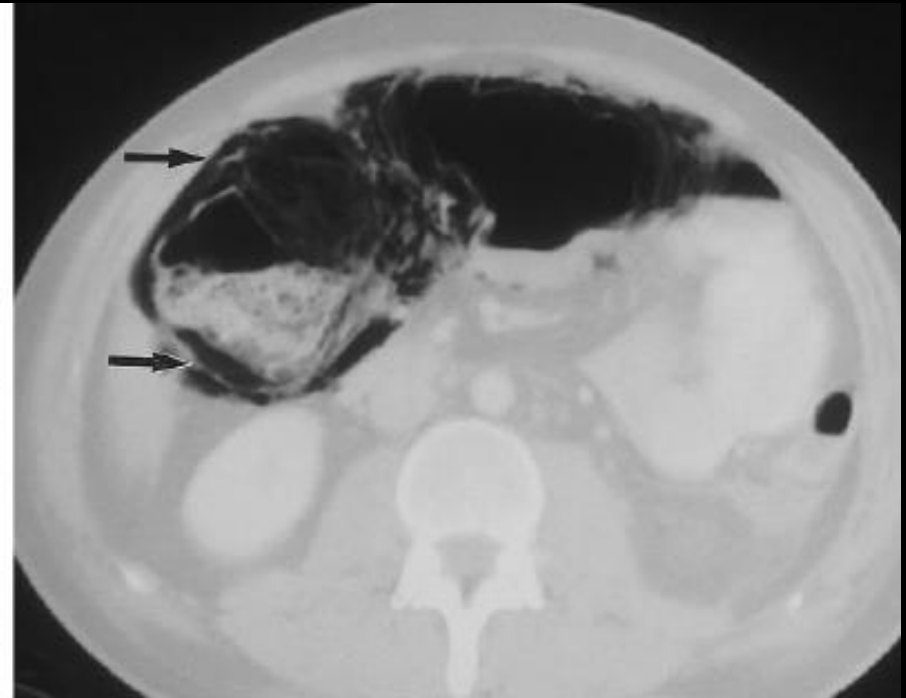
- *Viridans streptococci* (*S. mitis*, *S milleri*)
- *Corynebacterium jeikeium*, *corynebacterium urealyticum*[^]
- *Rhodococcus equi*[^]
- *Stomatococcus mucilaginosus*
- *Lactobacillus rhamnosus**
- *Leuconostoc species**
- *Pediococcus species**
- *Bacillus cereus*[^]
- *Clostridium septicum*, *clostridium tertium*

* Α στην βανκομυκίνη, ^ Α στην Πενικιλίνη

Neutropenic enterocolitis



a.



b.

Figure 2. CT scans obtained in a 29-year-old neutropenic man with acute lymphoblastic leukemia treated with chemotherapy and complicated by neutropenic enterocolitis. The patient developed abdominal pain, tenderness, and fever. (a) Transverse contrast-enhanced CT scan shows pneumatosis intestinalis involving the cecum (arrow). (b) Transverse contrast-enhanced CT scan obtained more superiorly, at lung windows (width 1,500 HU; center, -400 HU), shows the pneumatosis extending into the transverse colon (arrows). The patient fully recovered with conservative therapy.

GI complications in the neutropenic pt: characterization
and differentiation with abdominal CT

Kirkpatrick et al. Radiology 2003

Neutropenic enterocolitis

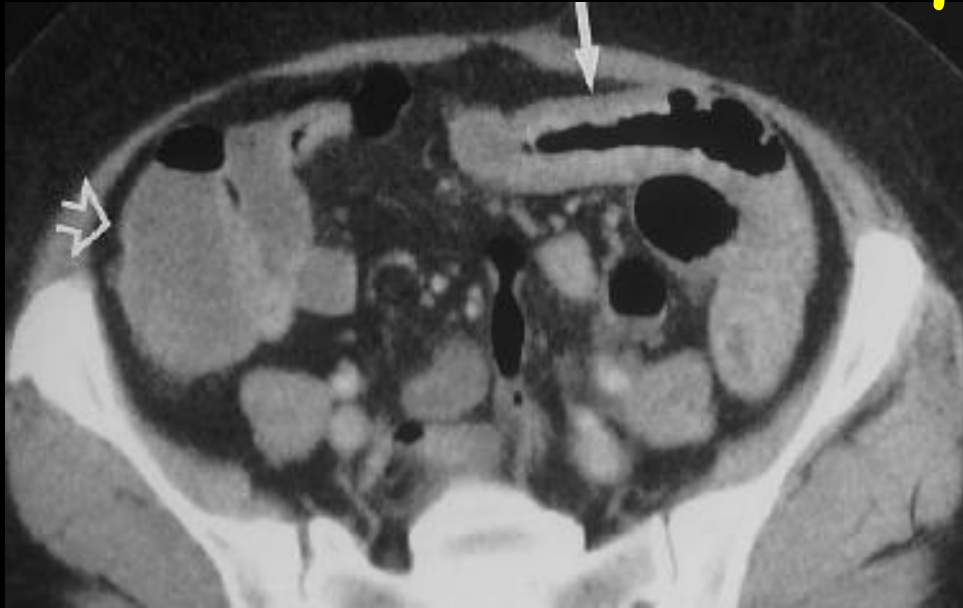


Figure 1. CT scans obtained in two patients with neutropenic enterocolitis and predominant small-bowel involvement. **(a)** Transverse contrast material-enhanced CT image obtained in a 58-year-old neutropenic woman with acute myeloid leukemia and abdominal pain, tenderness, fever, and loose stools after chemotherapy. The wall (solid arrow) of the small bowel is approximately 10 mm thick. Autopsy confirmed neutropenic enterocolitis. **(b)** Transverse contrast-enhanced CT image obtained in a 21-year-old woman with the same clinical history as patient in **a**. Multiple loops of small bowel demonstrate wall thickening (solid arrows). Note the relatively normal cecal walls (open arrow in **a** and **b**) in both patients.

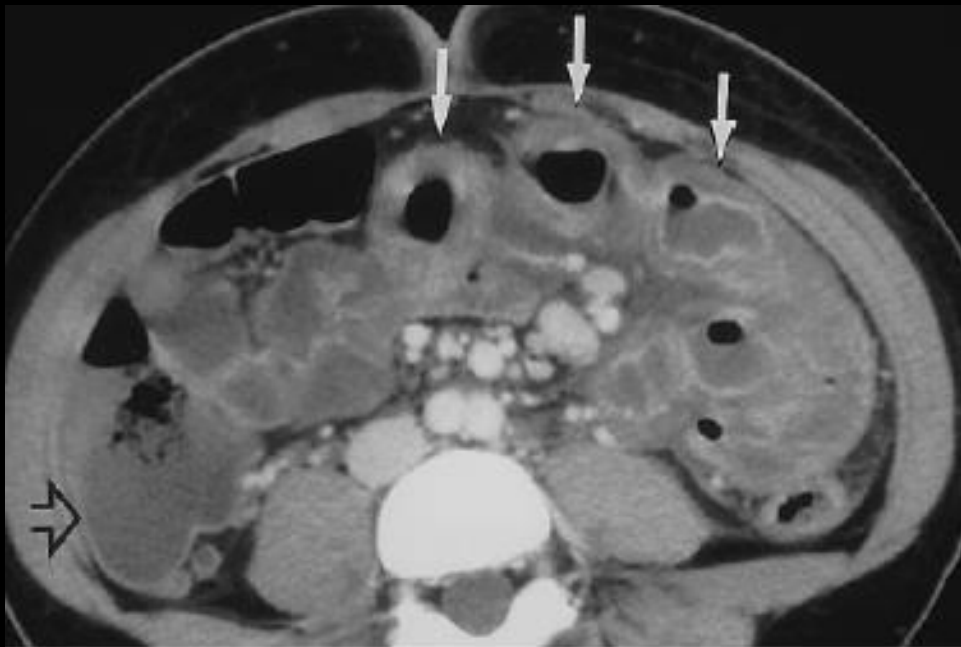




Figure 3. Transverse contrast-enhanced CT scan obtained in a 41-year-old neutropenic man with non-Hodgkin lymphoma of the neck treated with chemotherapy. The patient developed abdominal pain, fever, and diarrhea. CT scan demonstrates marked colonic wall thickening (solid arrow) with nodularity, trapping oral contrast material between the thickened folds. Marked mesenteric stranding (open arrow) is present, along with ascitic fluid in the paracolic gutters (arrowheads). Results of stool tests were positive for *C difficile* toxin.

Gram αρνητικοί μικροοργανισμοί σε ουδετεροπενικούς

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

“Big 3”

55-60% των gram αρνητικών λοιμώξεων

Gram αρνητικοί μικροοργανισμοί σε ουδετεροπενικούς

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

**Αντοχή στις
κινολόνες**

**Πολυανθεκτικοί
μικροοργανισμοί**

“Νέοι” Gram αρνητικοί μικροοργανισμοί σε ουδετεροπενικούς

- *Stenotrophomonas* (*Xanthomonas*, *Pseudomonas*) *maltophilia*
- *Alteromonas* (*Pseudomonas*) *putrificiens*
- *Legionella pneumophila*, *Legionella micdadei*
- *Vibrio parahaemolyticus*
- *Capnocytophaga* species
- *Alcaligenes xylooxidans*
- *Chryseobacterium meningosepticum*
- *Burkholderia cepacia*
- *Fusobacterium nucleatum*
- *Leptotrichia buccalis*
- *Methylobacterium* species

IDSA guidelines

- Ιστορικό
 - Είδος χημειοθεραπείας, λήψη κορτιδων, άλλων ανοσοκατασταλτικών
 - Ιστορικό χημειοπροφύλαξης
 - Πρόσφατη λοίμωξη –αντιβιογράμμα
 - Πρόσφατες χειρουργικές επεμβάσεις
 - αλλεργίες

IDSA guidelines

- Φυσική εξέταση
 - Έλεγχος περιοχών που συνήθως ξεχνάμε
 - Στοματοφάρυγγας, οφθαλμοί, δέρμα (λήψη βιοψίας), σημεία εισόδου καθετήρων, βιοψίας μυελού, όνυχες, περιπρωκτική χώρα κλπ
 - Πιθανή έλλειψη φλεγμονώδους απάντησης λόγω της ανοσοκαταστολής, άτυπη εικόνα

IDSA guidelines

- 2 κ/ες αίματος, περιφερικά και από καθετήρα εάν υπάρχει
- Πλήρης αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος αρχικά και κάθε 2-3 ημέρες
- R/o θώρακος
- Άλλες καλλιέργειες (ούρων, ΕΝΥ, κοπράνων)
- Βιοψία δερματικών βλαβών
- Τοξίνη *clostridium difficile*
- Κ/ες για λόγους επιδημιολογικούς (VRE, MRSA)
- CRP, procalcitonin, IL-6, IL-8 ? ? ?

Παράγοντες σχετιζόμενοι με χαμηλό κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης σε ουδετεροπενικούς ασθενείς

Απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων $\geq 100/\text{mm}^3$

Απόλυτος αριθμός μονοκυττάρων $\geq 100/\text{mm}^3$

Φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος

Φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία

Διάρκεια ουδετεροπενίας < 7 ημέρες

Αναμενόμενη αποκατάσταση ουδετεροπενίας < 10 ημέρες

Απουσία λοιμώξεως εξόδου κεντρικού φλεβικού καθετήρα

Πρώιμα σημεία ανακάμψεως του μυελού

Κακοήθεια σε ύφεση

Μεγίστη θερμοκρασία $< 39.0^\circ \text{C}$

Χωρίς νευρολογικά συμπτώματα ή διαταραχές επιπέδου συνειδήσεως

Ασυμπτωματική νόσος

Απουσία κοιλιακού άλγους

Χωρίς συννοσηρότητες / επιπλοκές (καταπληξία, υποξαιμία, πνευμονία εστιακή λοίμωξη, έμετοι, διάρροιες)

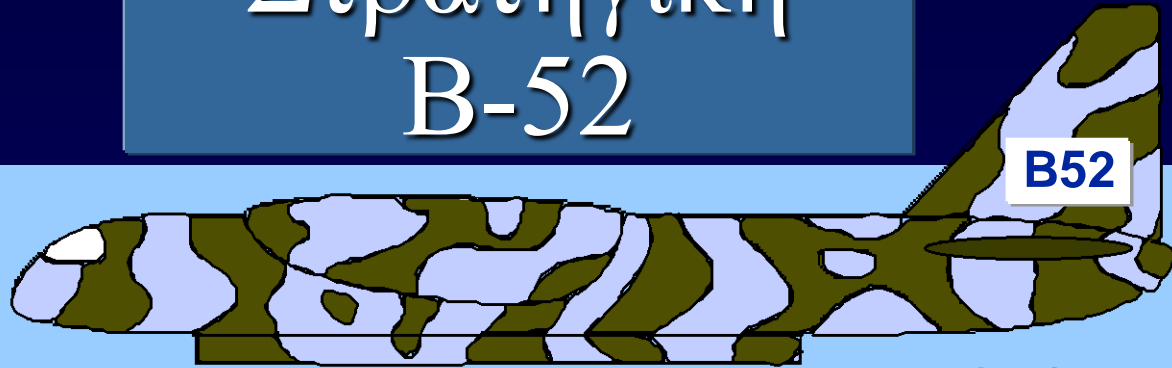
MASCC SCORE για την αναγνώριση των ασθενών με εμπύρετη ουδετεροπενία και χαμηλό κίνδυνο

| Χαρακτηριστικό | Βαθμολογία |
|---|------------|
| Έκταση νόσου (ένα από τα ακόλουθα) | |
| Απουσία συμπτωμάτων | 5 |
| Ήπια συμπτώματα | 5 |
| μέτριας βαρύτητας συμπτώματα | 3 |
| Απουσία υπότασης | 5 |
| Απουσία ΧΑΠ | 4 |
| Συμπαγής όγκος ή απουσία μυκητιασικής λοίμωξης σε αιματολογικό ασθενή | 4 |
| Απουσία αφυδάτωσης | 3 |
| Εκτός νοσοκομείου κατά την έναρξη του εμπυρέτου | 3 |
| Ηλικία < 60 | 2 |

≥ 21
ασθενής
χαμηλού
κινδύνου

Hughes WT et al.
Clin Infect Dis 2002; 34: 730-51

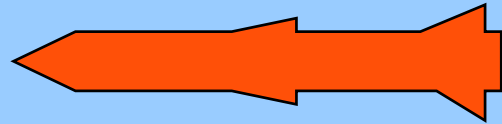
Στρατηγική B-52



Pharmaceutical Industry

ANTIFUNGALS

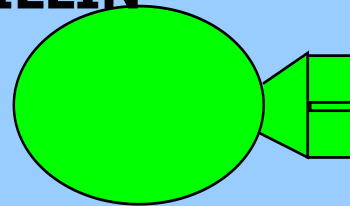
MACROLIDES



ACYCLOVIR



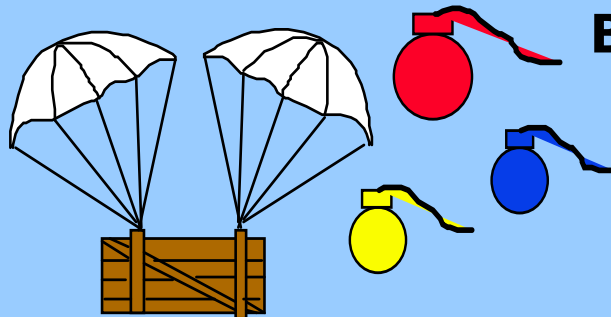
AMINOGLYCOSIDE PENICILLIN



GLYCOPEPTIDE



**GROWTH
FACTOR
RESCUE
KIT**



**BROAD SPECTRUM
BETALACTAM**



Fever (temperature $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$) + Neutropenia (< 500 neutrophils/ mm^3)

Low risk

High risk

Oral

Εμπειρική χορήγηση βανκομυκίνης

Λοίμωξη καθετήρα

Αποικισμός με ανθεκτικούς σε πενικιλίνη και κεφαλοσπορίνες μικροοργανισμούς

Γνωστός αποικισμός με MRSA

Έναρξη βανκομυκίνης

Διακοπή εάν οι κ/ες είναι αρνητικές 3-4 ημέρες

Υπόταση

Θετικά αποτελέσματα με μη ειδικά Gram θετικά

Vancomycin
needed

Vancomycin +

Vancomycin
+

Cefepime, ceftazidime,
or
carbapenem

± aminoglycoside

Ciprofloxacin
+
Amoxicillin-clavulanate
(adults or children)

Reassess after 3–5 days

Afebrile within first 3–5 days of treatment

No etiology identified

Etiology identified

Low
risk

High
risk

Adjust to most
appropriate treatment

Change to:
ciprofloxacin
+
amoxicillin-
clavulanate
(adults) or
cefixime (child)

Continue
same
antibiotics

Discharge

Persistent fever during first 3–5 days of treatment: no etiology

Reassess patient on days 3–5

Continue initial antibiotics

If no change in patient's condition (consider stopping vancomycin)

Change antibiotics

-If progressive disease,
-if criteria for vancomycin are met

Antifungal drug, with or without antibiotic change

If febrile through days 5–7 and resolution of neutropenia is not imminent

Duration of antibiotic therapy

Afebrile by days 3-5

Persistent fever

ANC ≥ 500 cells/mm³
for 2 consecutive
days

ANC < 500 cells/mm³
by day 7

ANC ≥ 500 cells/mm³

ANC < 500 cells/mm³

Stop antibiotics
48 h after
afebrile +
ANC ≥ 500 cells/mm³

Initial low risk
Clinically
well

Initial high risk
•ANC < 100 cells/mm³
•Mucositis
•Unstable signs

Stop 4-5
days after
ANC > 500 cells/mm³

Continue for
2 weeks

Stop
when
afebrile for
5-7 days

Continue
antibiotics

Reassess

Reassess

Stop if no
disease
and condition
is stable

Διάρκεια αντιβιοτικών σε FUO

- Διακοπή ιν αντιβιοτικών μετά από ≥ 72 ώρες
 - Εάν ο ασθενής είναι απύρετος ≥ 48 ώρες και κλινικά σταθερός
 - Ανεξάρτητα από τον αριθμό των ουδετεροφίλων ή την αναμενόμενη διάρκεια της ουδετεροπενίας

Joshi et al., Am J Med 1984 Jones et al., J Pediatr 1994 Cornelissen et al., Clin Infect Dis 1995 Horowitz et al., Leuk Lymphoma 1996 Santoloya et al., Clin Infect Dis 1997 Lehrnbecher et al., Infection 2002 Cherif et al., Scand J Infect Dis 2004 Slobbe et al., Eur J Cancer 2009

Συνέχιση των κατάλληλων αντιβιοτικών για επιβεβαιωμένη κλινικά και μικροβιολογικά λοίμωξη

- Μέχρι να μην έχουμε κανένα κλινικό σημείο της λοίμωξης
- Μέχρι την εξάλειψη του παθογόνου
- Μετά από τουλάχιστον 7 ημέρες από τις οποίες τις 4 ο ασθενής να είναι απύρετος

Eggimann *et al.*, *J Antimicrob Chemother* 1993 Cometta *et al.*, *Antimicrob Agents Chemother* 1995
Cordonnier *et al.*, *Clin Infect Dis* 1997 Biron *et al.*, *J Antimicrob Chemother* 1998 Elting *et al.*, *J Clin Oncol* 2000
Feld *et al.*, *J Clin Oncol* 2000 Giamarellou *et al.*, *Antimicrob Agents Chemother* 2000 Viscoli *et al.*, *Clin Microbiol Infect.* 2002 Sanz *et al.*, *J Antimicrob Chemother* 2002 Tamura *et al.*, *Am J Hematol* 2002 Cometta *et al.*, *Clin Infect Dis* 2003 Raad *et al.*, *Cancer* 2003
Eggimann *et al.*, *J Antimicrob Chemother* 1993 Cometta *et al.*, *Antimicrob Agents Chemother* 1995
Cordonnier *et al.*, *Clin Infect Dis* 1997 Biron *et al.*, *J Antimicrob Chemother* 1998
Elting *et al.*, *J Clin Oncol* 2000 Feld *et al.*, *J Clin Oncol* 2000 Giamarellou *et al.*, *Antimicrob Agents Chemother* 2000 Viscoli *et al.*, *Clin Microbiol Infect.* 2002 Sanz *et al.*, *J Antimicrob Chemother* 2002 Tamura *et al.*, *Am J Hematol* 2002 Cometta *et al.*, *Clin Infect Dis* 2003
Raad *et al.*, *Cancer* 2003

BAD BUGS, NO DRUGS

As Antibiotic Discovery Stagnates ...
A Public Health Crisis Brews



 **IDS**A
Infectious Diseases Society of America

July 2004

NO ESKAPE

“Deaths from the hospital superbugs could double over the next five years, experts have warned”

18 June 2004 BBC News

“...few drug makers appear willing to develop drugs to fight the growing emergence of multi-drug-resistant bacteria” Forbes, 2004

- *Enterococcus faecium*
- *Staphylococcus aureus*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Enterobacter* spp

1. Pandrug-Resistant (PDR):

Αντοχή σε όλα τα διαθέσιμα αντιβιοτικά

2. Extensively Drug-Resistant (XDR):

Αντοχή σε όλα εκτός **μίας ή δύο** ομάδων
(συνήθως κολιστίνη ή/και τιγκεκυκλίνη)

3. Multidrug-Resistant (MDR):

Αντοχή σε ≥ 3 (κύριες) ομάδες αντιβιοτικών

Θεραπεία ανθεκτικών gram-αρνητικών βακτηρίων

XDR

Pseudomonas aeruginosa
Klebsiella pneumoniae
(MBL+)

- Colistin
- ± Aztreonam*
- Fosfomycin ?

Klebsiella
ESBL+.
MBL+, KPC+

- Colistin
- Tigecycline
- ± Gentamicin
- Fosfomycin ?

Acinetobacter

- Colistin
- Tigecycline

ESBL (+)
enterobacteriaceae

καρβαπενέμες

S. maltophilia:

TMP/SMX +β-λακτάμη (TIC/CLA) ± moxifloxacin

Μυκητολογία

- Yeasts Βλαστομύκητες

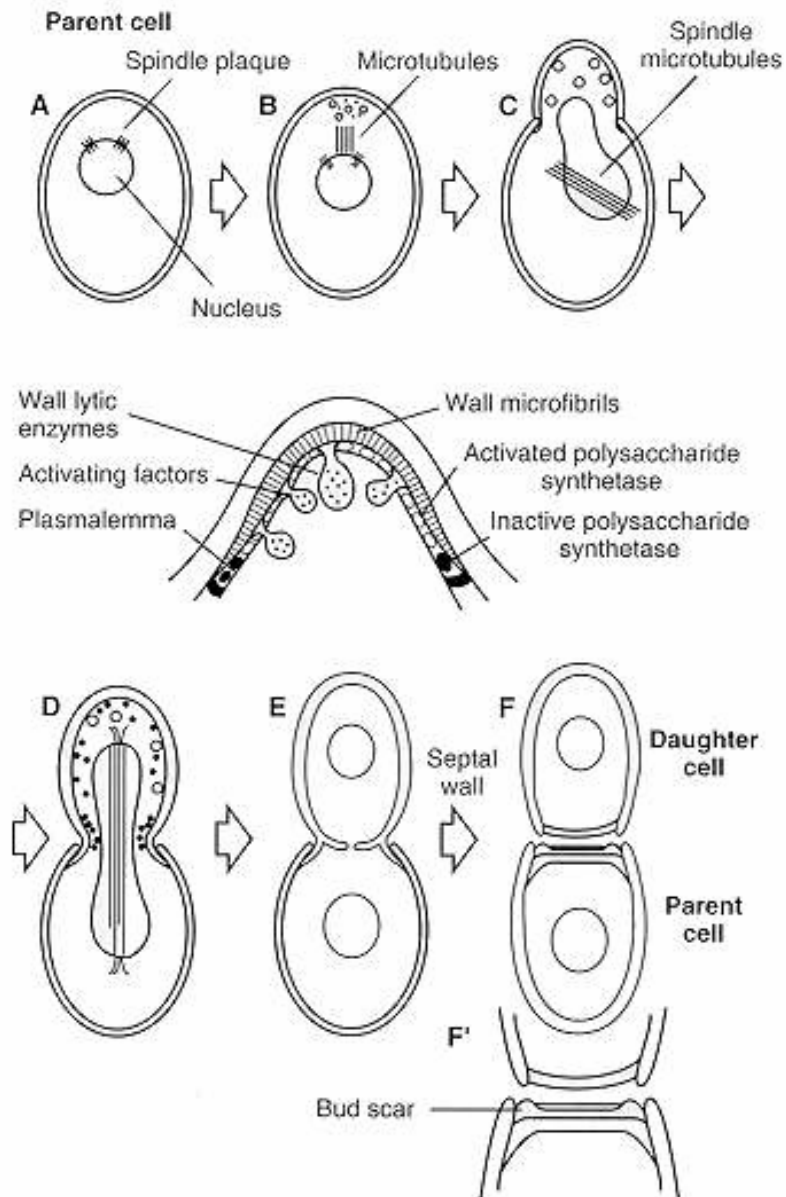


- Molds υφομύκητες

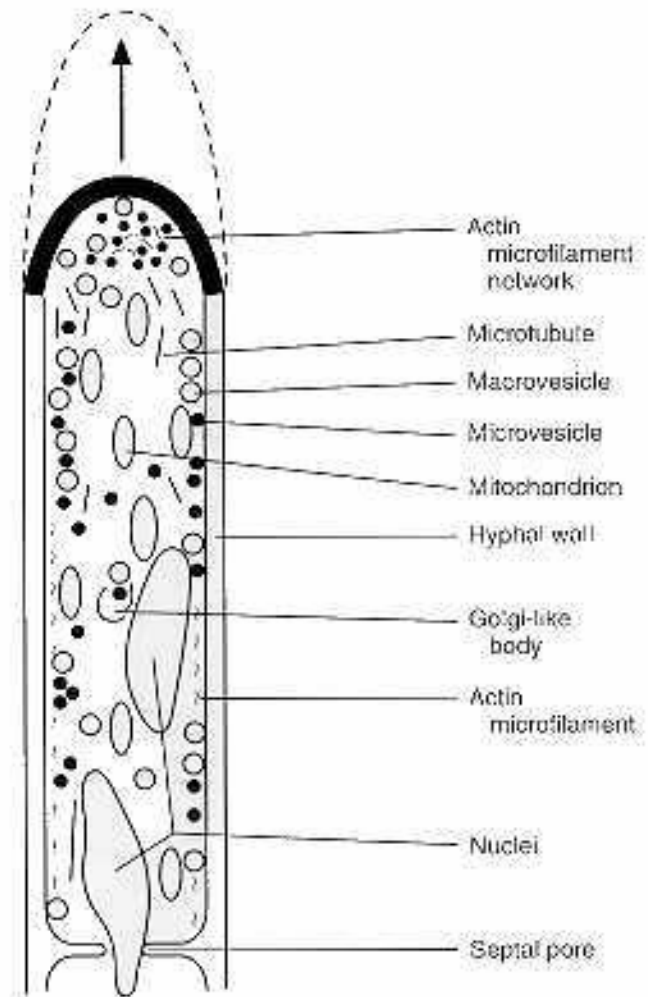
- Δίμορφοι μύκητες



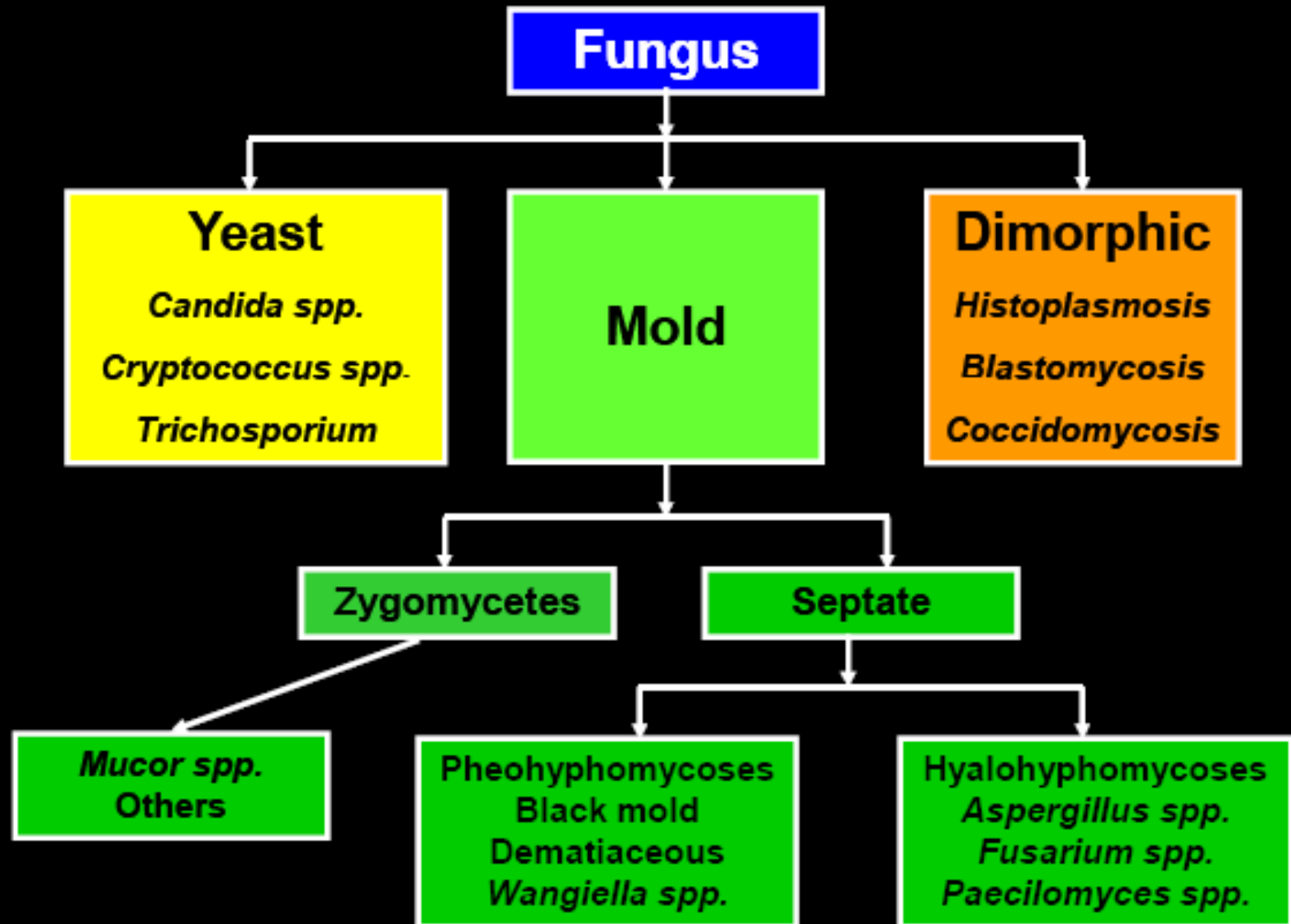
Yeast Bud Formation



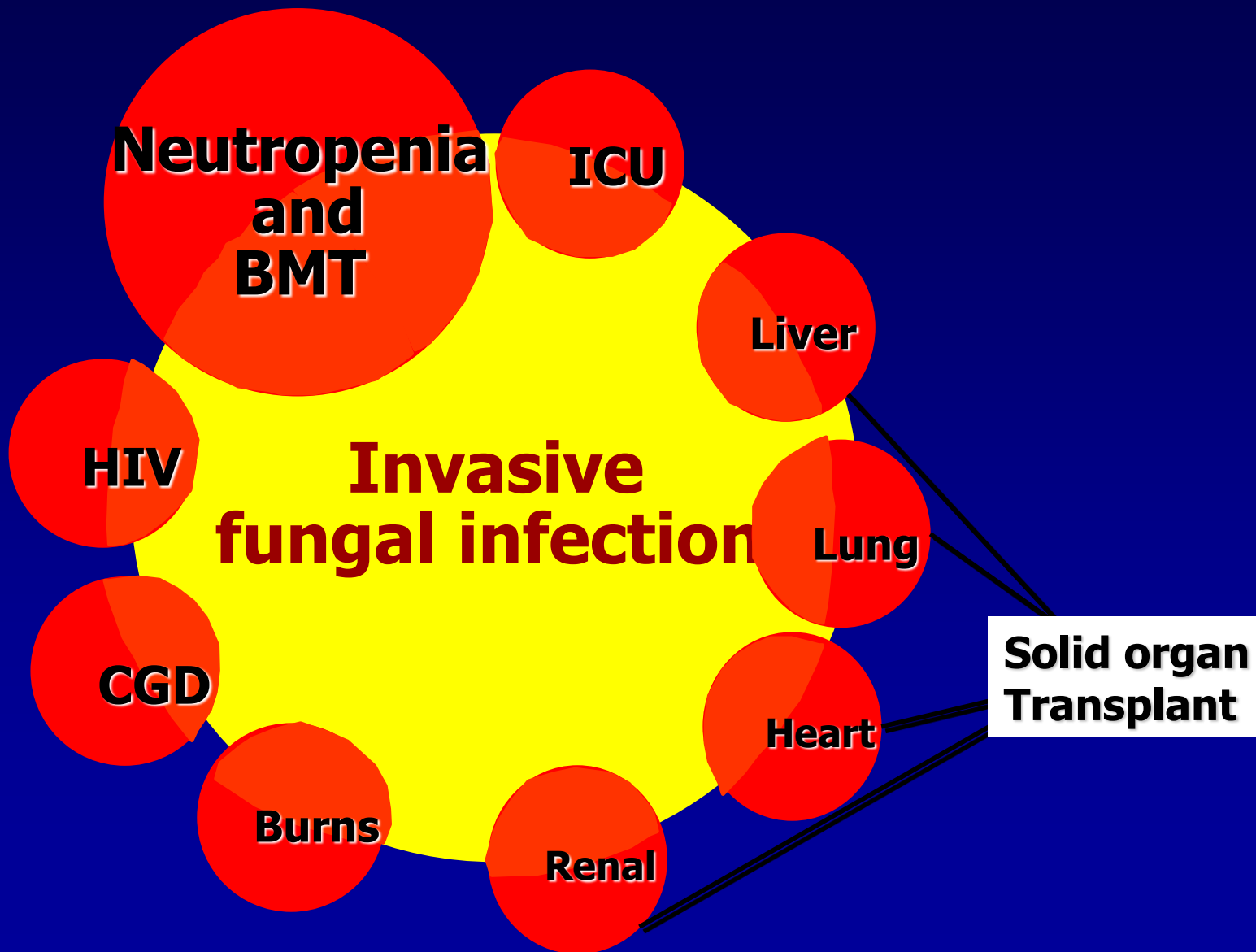
Hyphal Formation



Emerging Fungal Pathogens



Συστηματικές μυκητιασικές λοιμώξεις – ομάδες κινδύνου



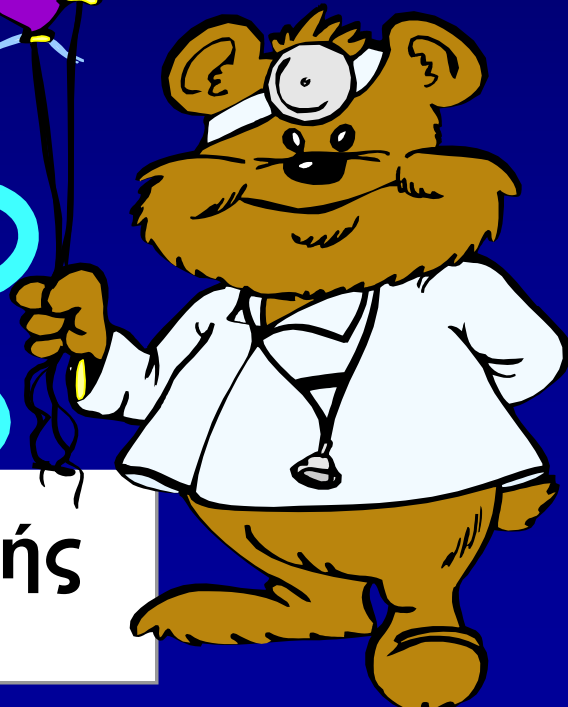
**Damaged
mucosa**

colonization

neutropenia
neutropenia

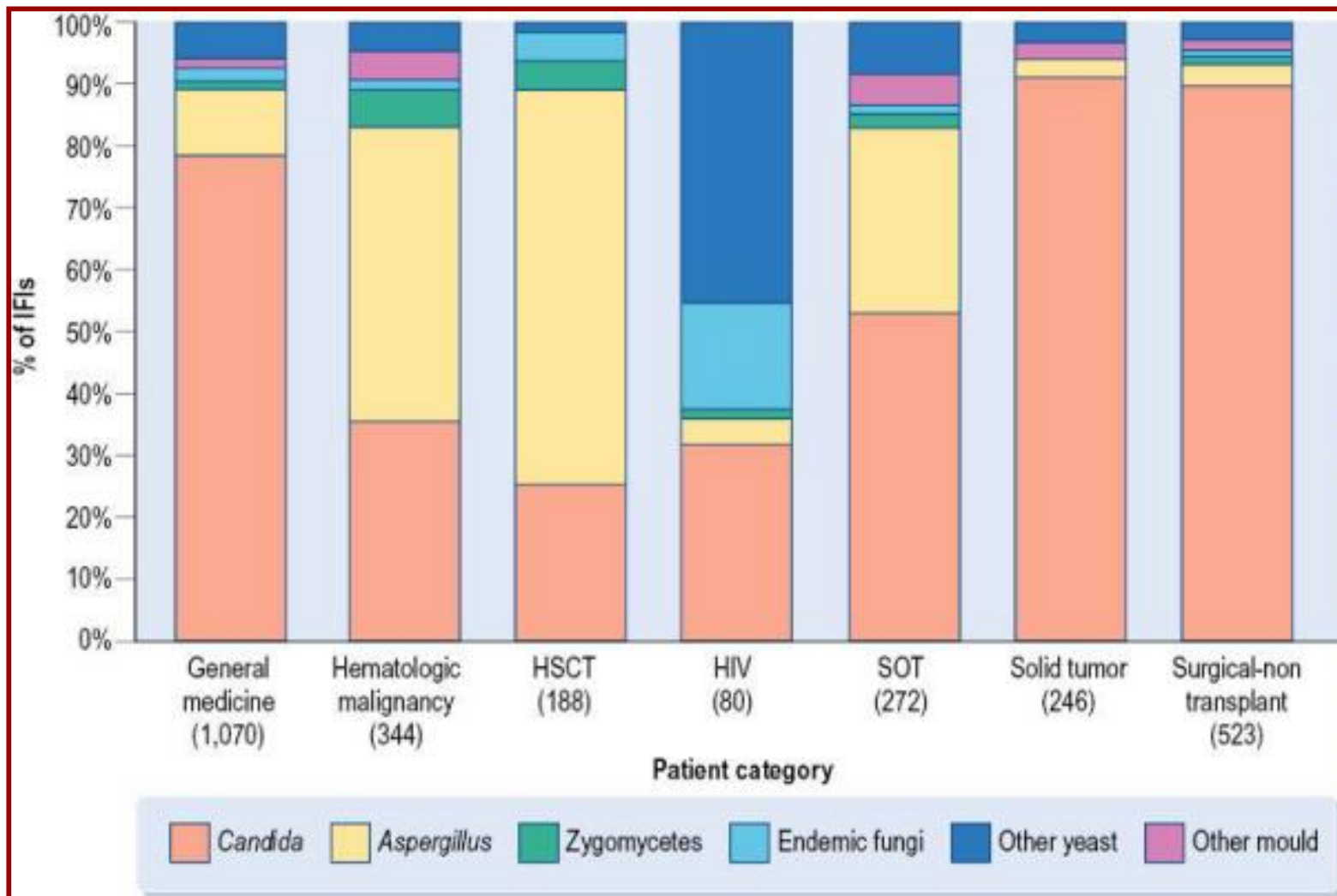
**anti-
bacterials**

**cath-
eter**



**Παράγοντες κινδύνου συστηματικής
λοίμωξης με Candida**

Κατανομή Παθογόνων Μυκήτων



Epidemiology and sites of involvement of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: a 20-year autopsy study

Russell E. Lewis,^{1,*} Lizebeth Cahyame-Zuniga,¹ Konstantinos Leventakos,¹ Georgios Chamilos,¹ Ronen Ben-Ami,¹ Pheroze Tamboli,¹ Jeffrey Tarrand,¹ Gerald P. Bodey,¹ Mario Luna^{2,1} and Dimitrios P. Kontoyiannis¹

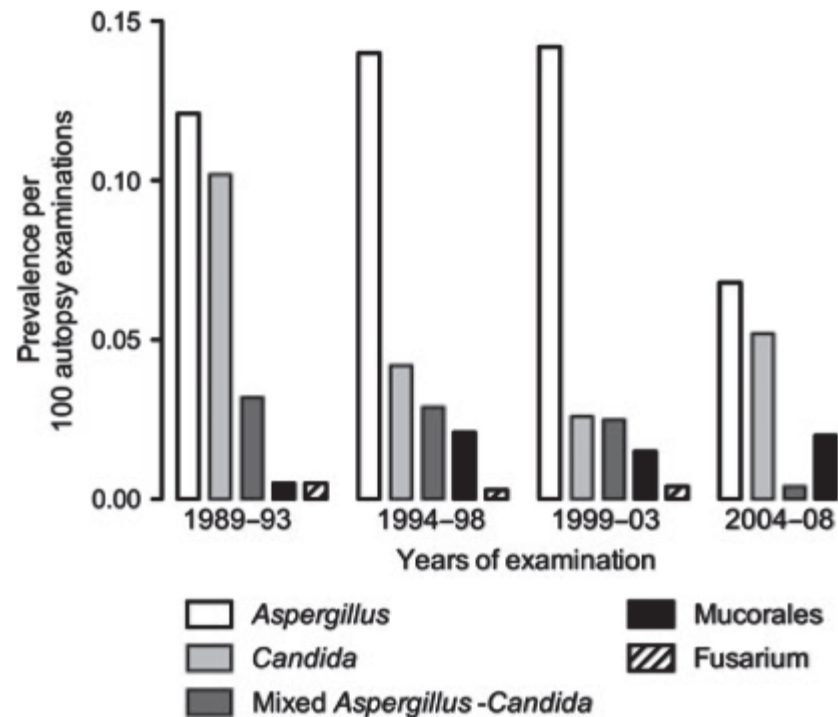
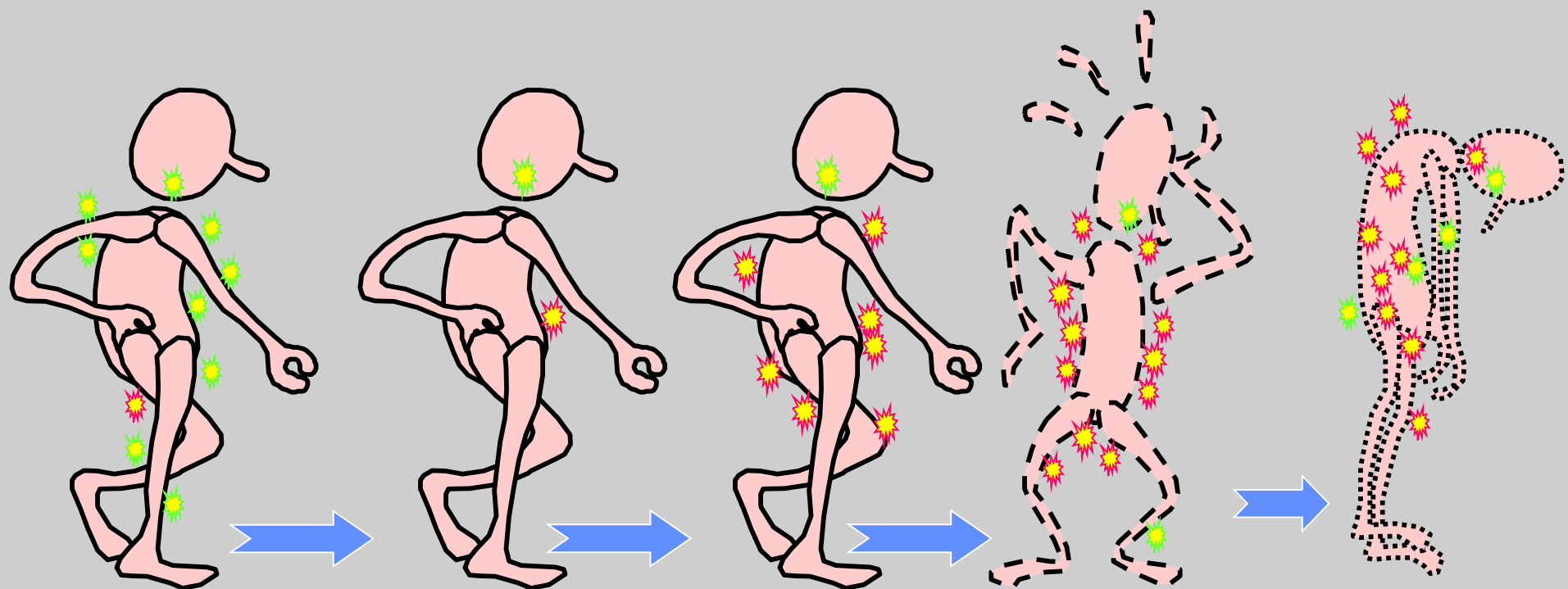


Figure 1 Prevalence of the five most common invasive fungal infections identified at autopsy in patients with haematological malignancies over a 20 year period. Chi-squared test for trend, *Aspergillus* $P = 0.01$; *Candida* $P = 0.01$; Mixed $P = 0.002$; Mucormycosis $P = 0.04$; Fusariosis $P = 0.7$.

ΑΠΟΙΚΙΣΜΟΣ-ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ- ΔΙΗΘΗΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ



**Αρχικός
αποικισμός**

Προφύλαξη

**Διαταραχή
φραγμών**

**Διηθητική
νόσος**

Candidiasis

Spectrum of Infection

A. Cutaneous fungemia

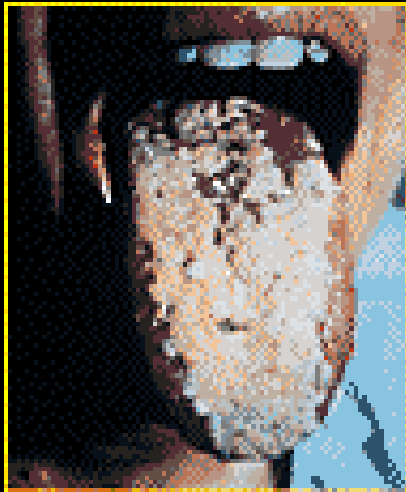


Deeply Invasive

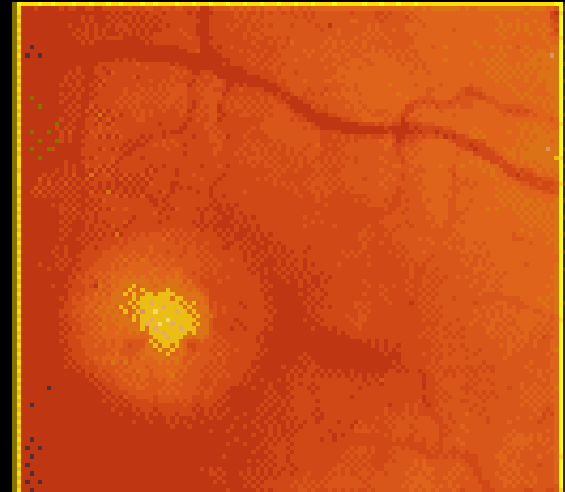
C. Disseminated

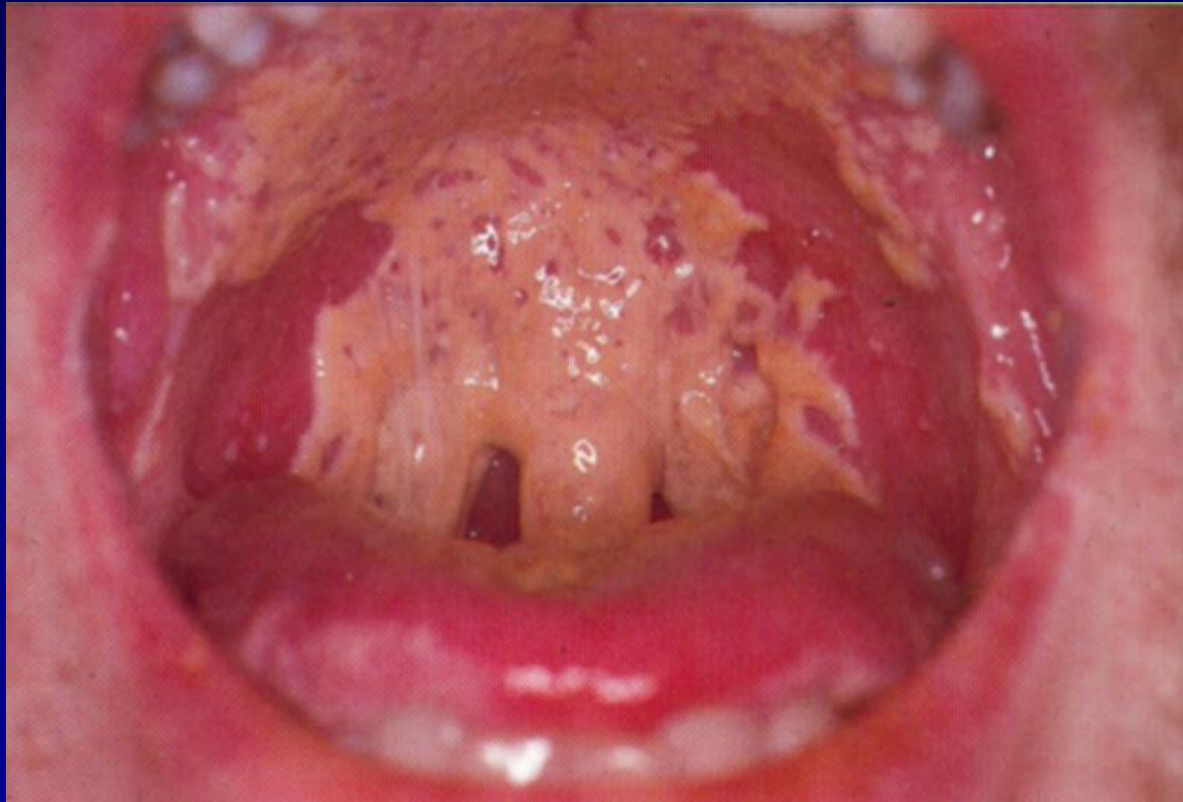


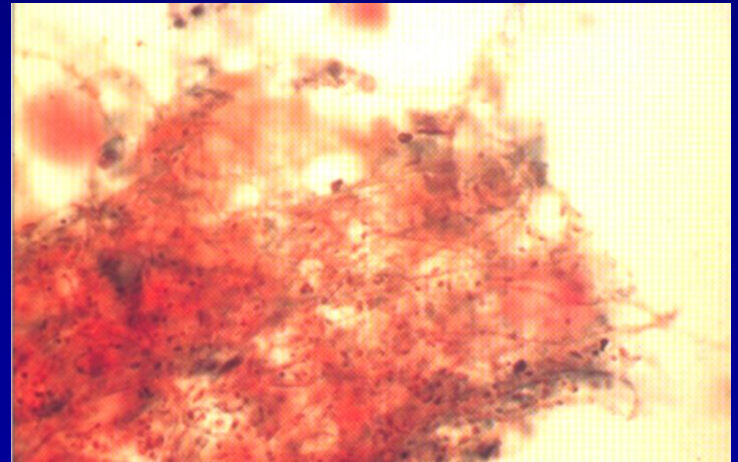
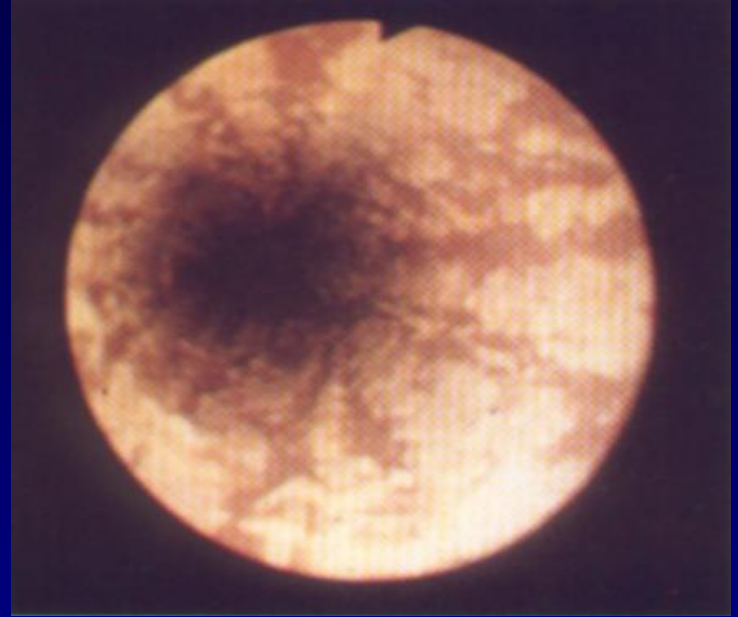
B. Mucosal



D. Chorioretinitis







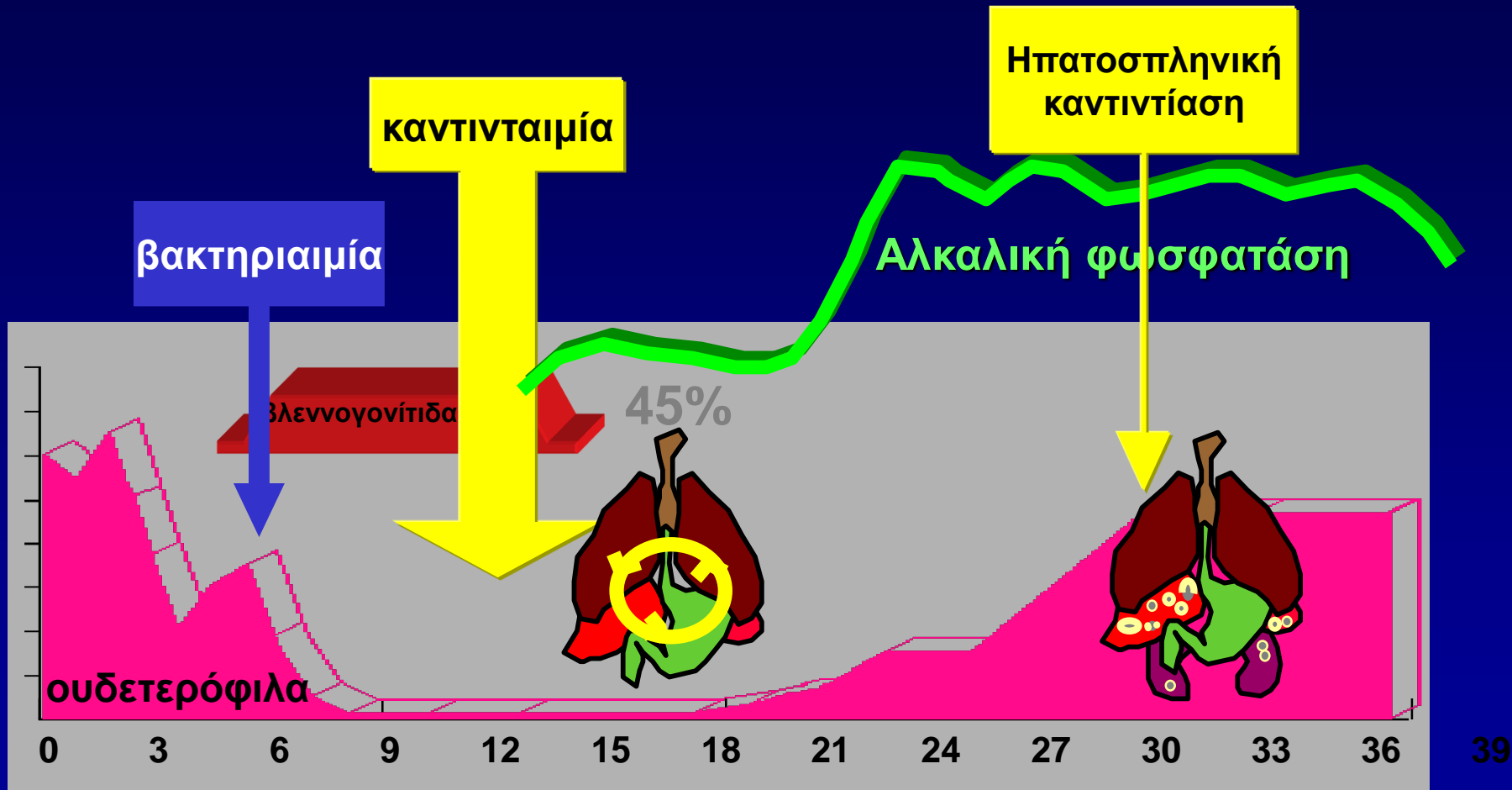






Καντιντίαση και ουδετεροπενία

Goodrich et al. J Infect Dis 1991; 164:731-40



Συστηματική καντιντίαση

"BULL'S EYES"

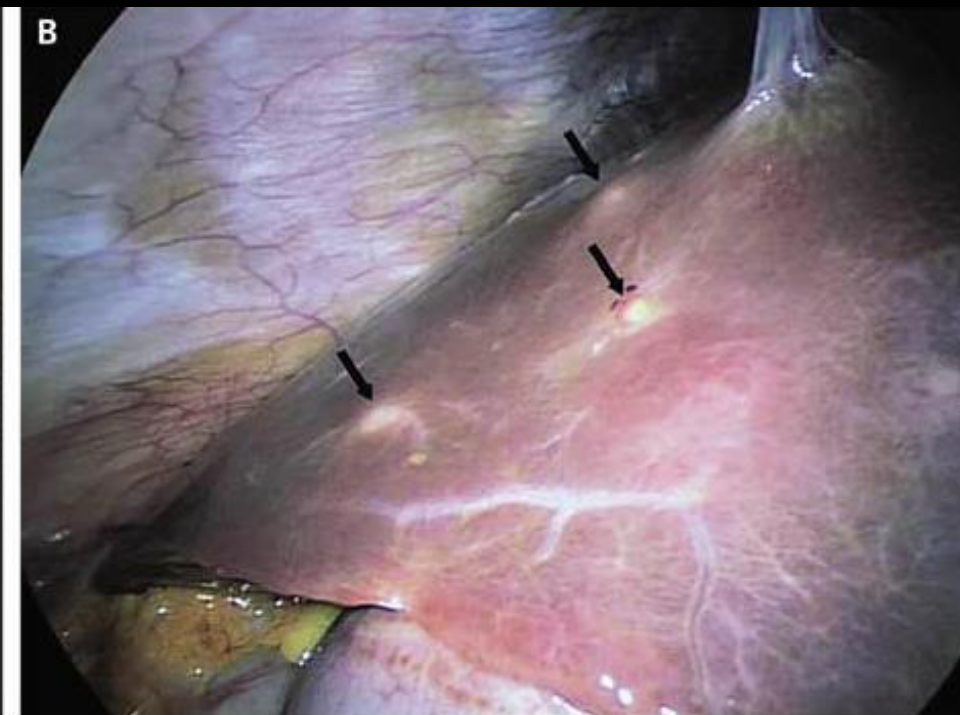
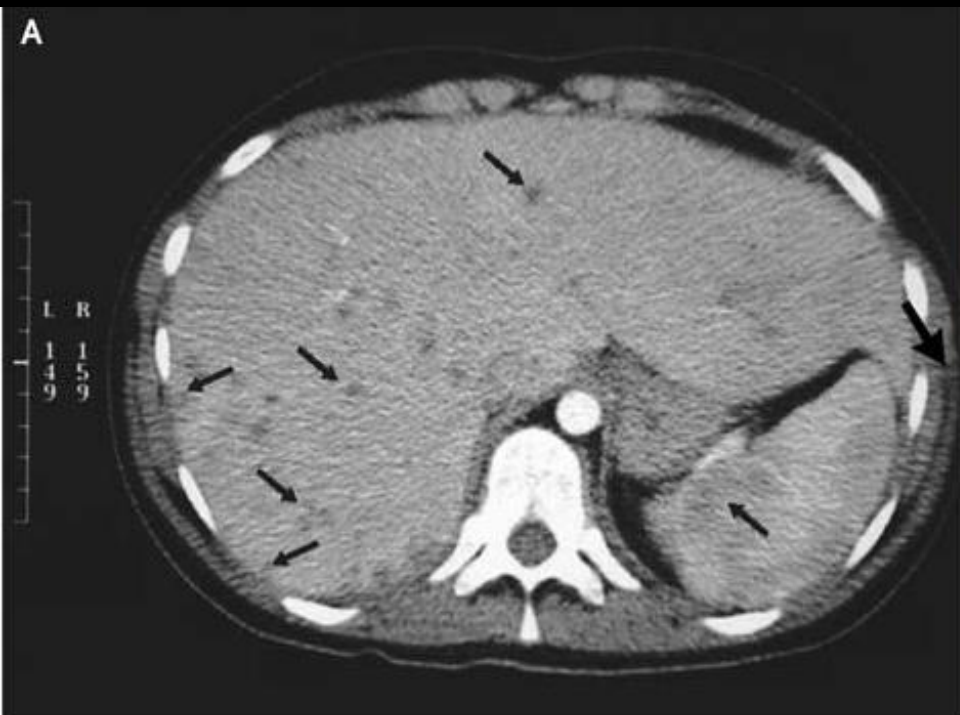




Figure 19. Candidiasis. Contrast-enhanced CT scan of the liver shows multiple hypoattenuating microabscesses less than 1 cm in diameter disseminated throughout the hepatic parenchyma.

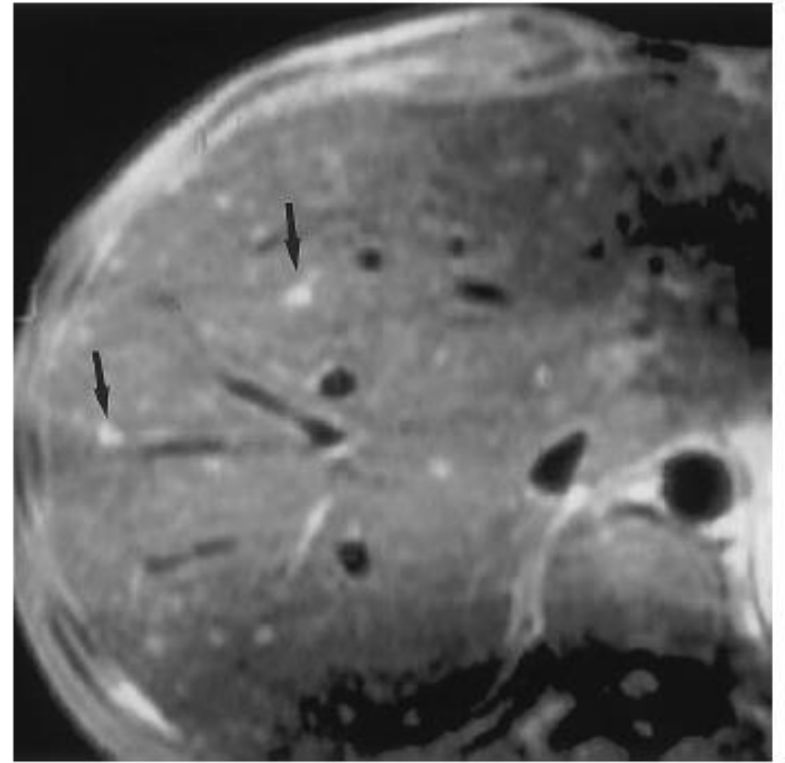
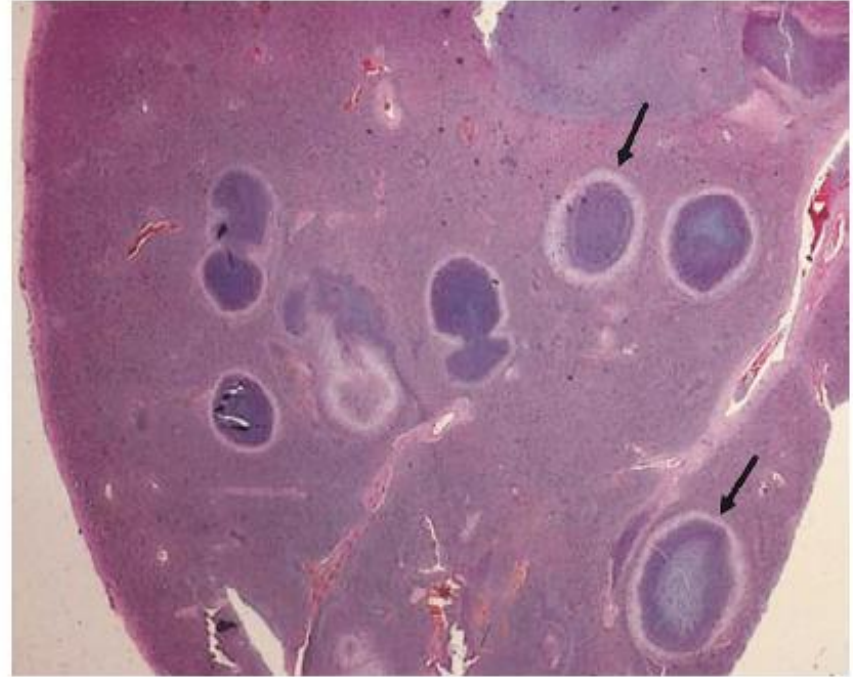
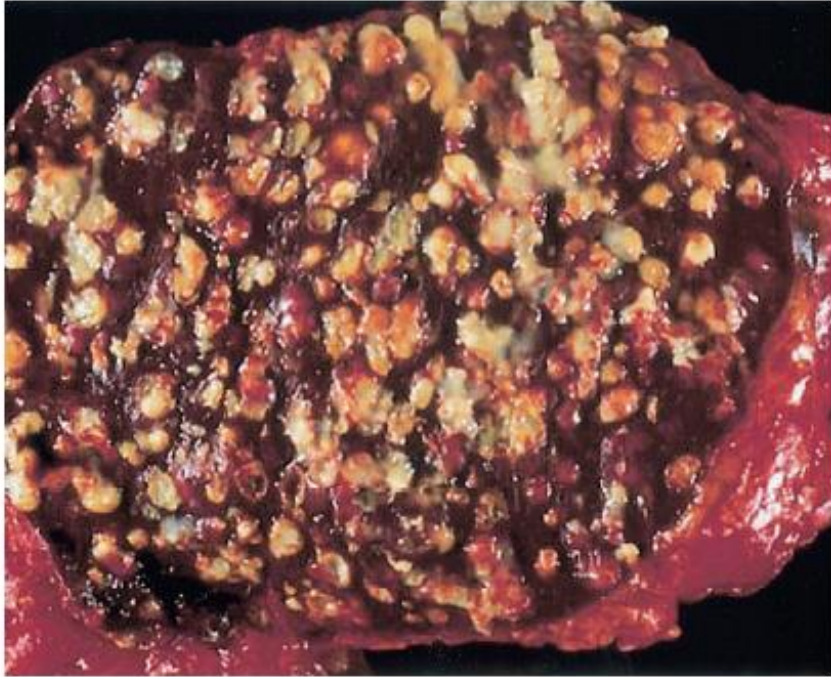


Figure 20. Candidiasis. Axial T1-weighted MR image reveals relatively hyperintense lesions less than 1 cm in diameter in the liver (arrows).



a.

b.

Figure 18. Candidiasis. (a) Photograph of a gross specimen of the spleen shows multiple small, white nodules representing involvement by candidiasis throughout the parenchyma. (b) Low-power photomicrograph shows multiple candidiasis microabscesses with a peripheral zone of fibrosis and a central area of necrosis (arrows).

Καντινταιμία

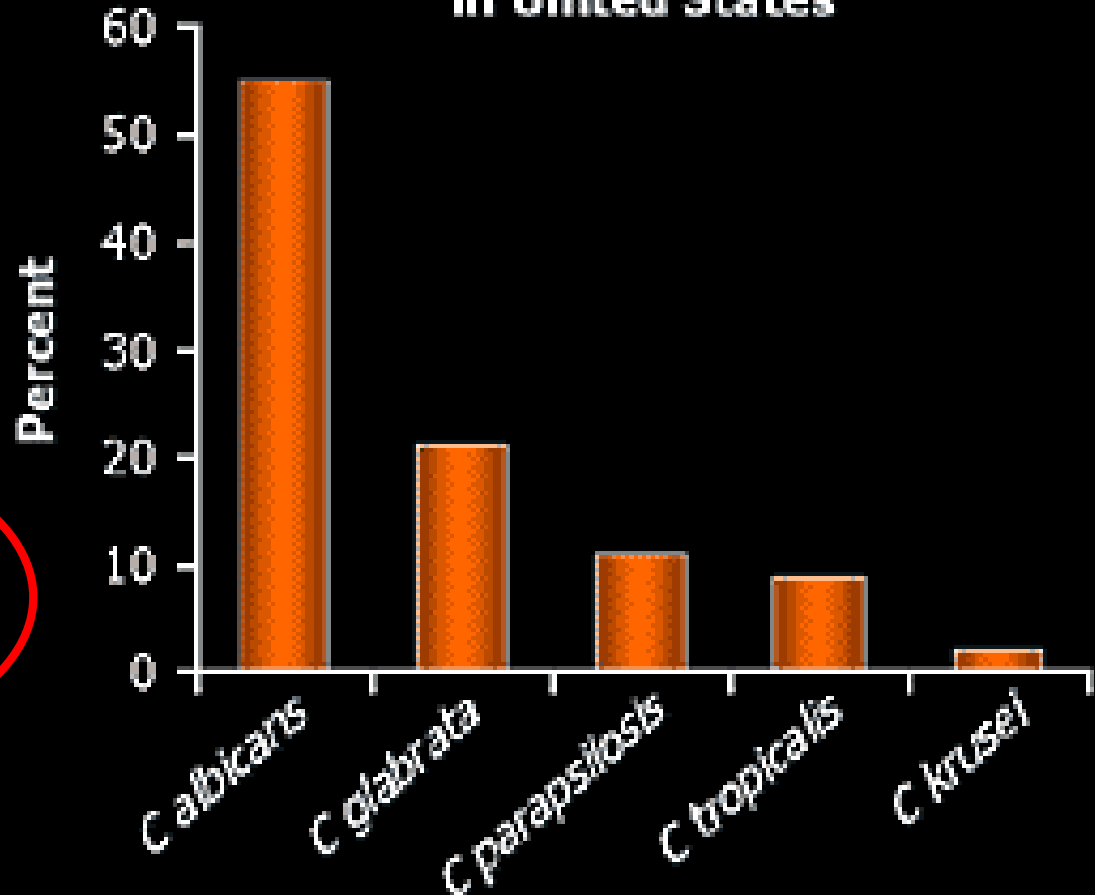
SCOPE Project

❖ *Candida* nosocomial BSIs

- Fourth leading pathogen
- 40% crude mortality for yeasts
- 58.7% non-*albicans* spp in hematology/oncology patients

SENTRY Program, 1997-1999

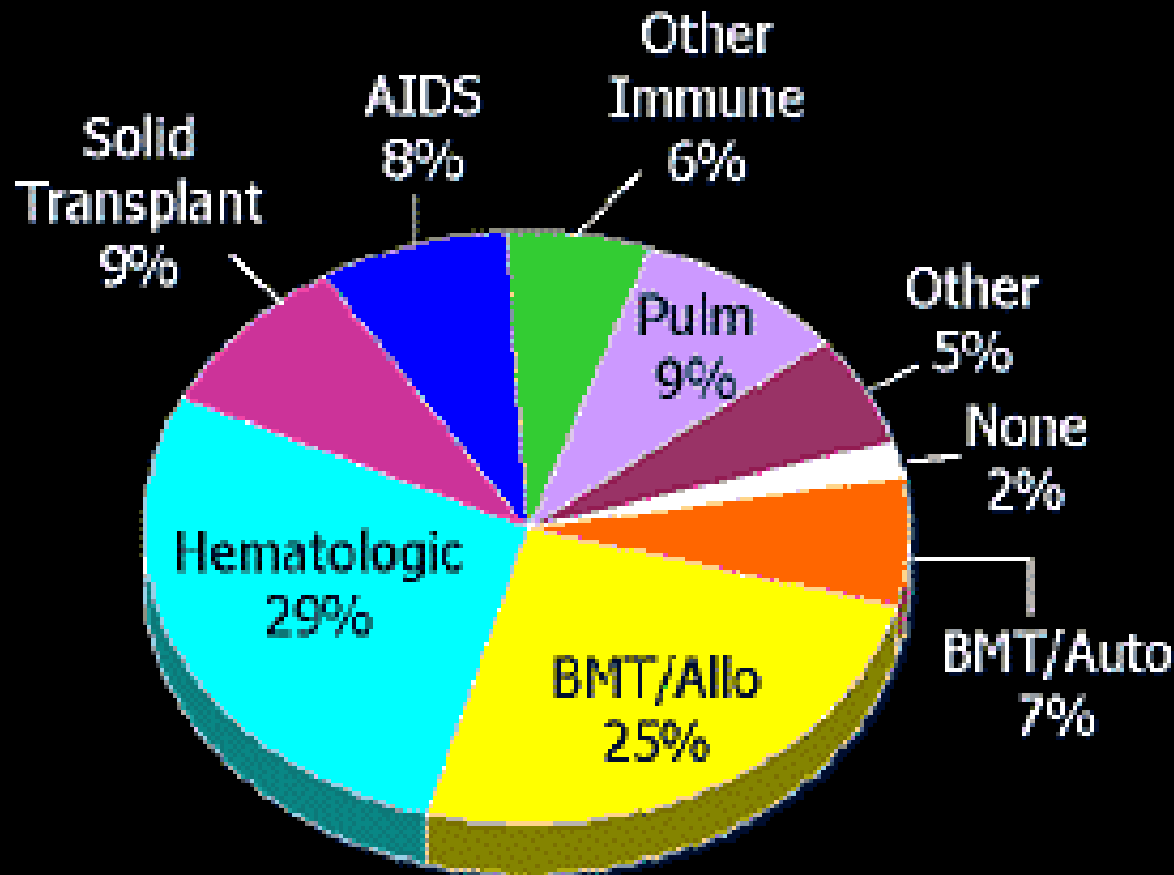
Species Distribution of *Candida* BSIs in United States



Διηθητική ασπεργίλλωση

Υποκείμενες καταστάσεις

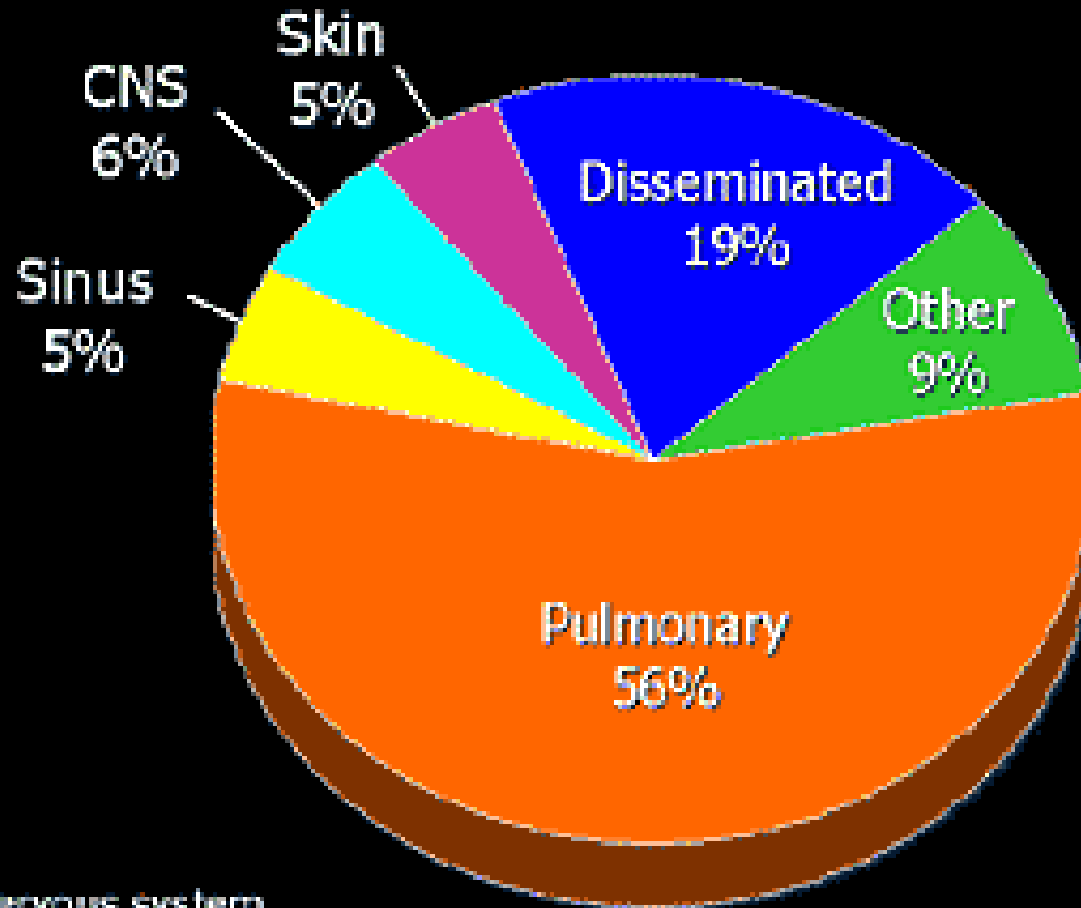
595 Patients



Διηθητική ασπεργίλλωση

Εστία λοίμωξης

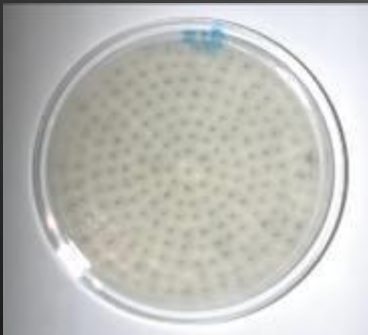
595 Patients



CNS=central nervous system.

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

Heavy excavation!



Ventilation as a source

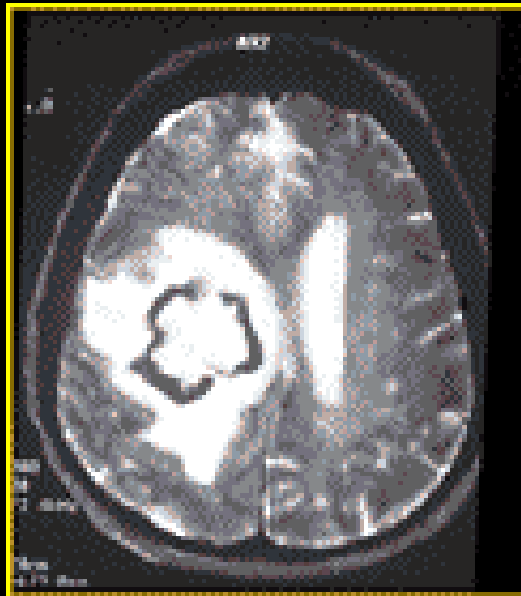


Διηθητική ασπεργίλλωση

Other Clinical Presentations



A. Sino-orbital disease

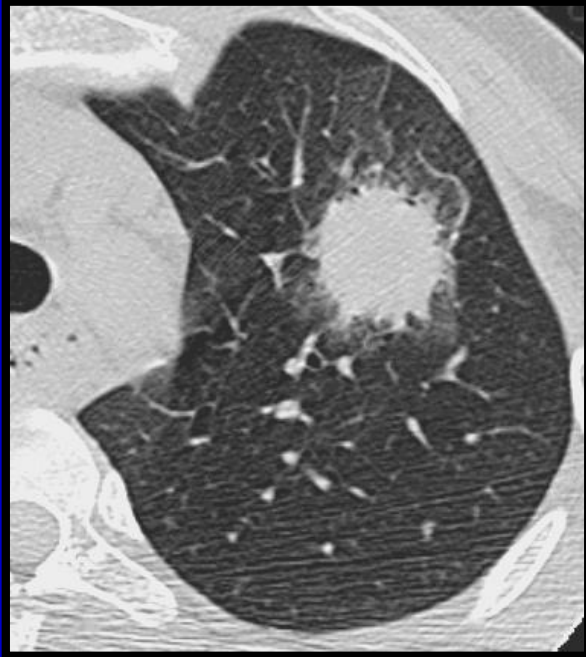


B. Cerebritis



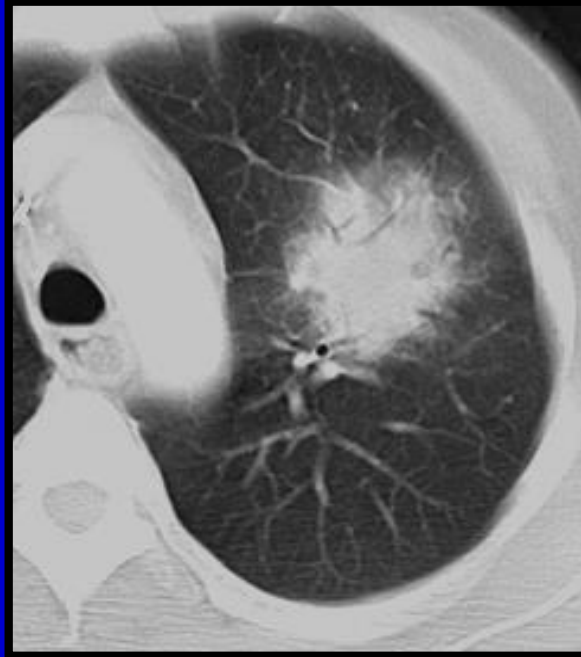
C. Cutaneous infection

Διάγνωση CT SCAN



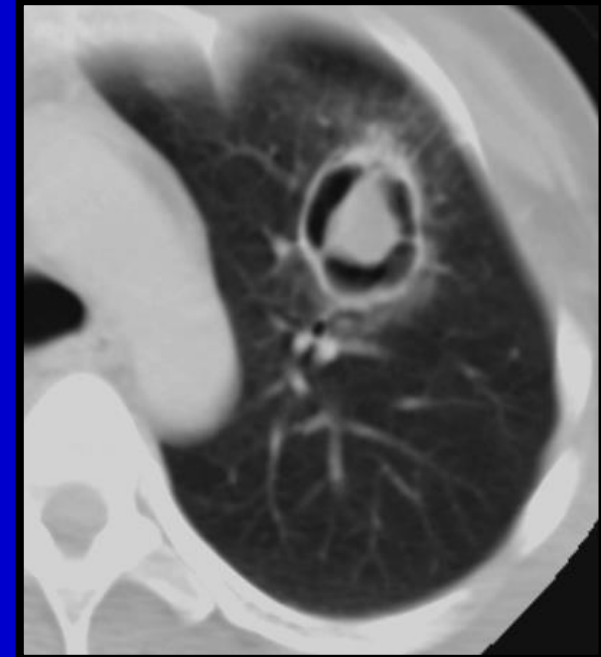
Halo sign

D0 96%
D3 68%
D7 22%
D14 19%



Non-specific consolidation

D0
D3 31%
D7 50%
D14 18%

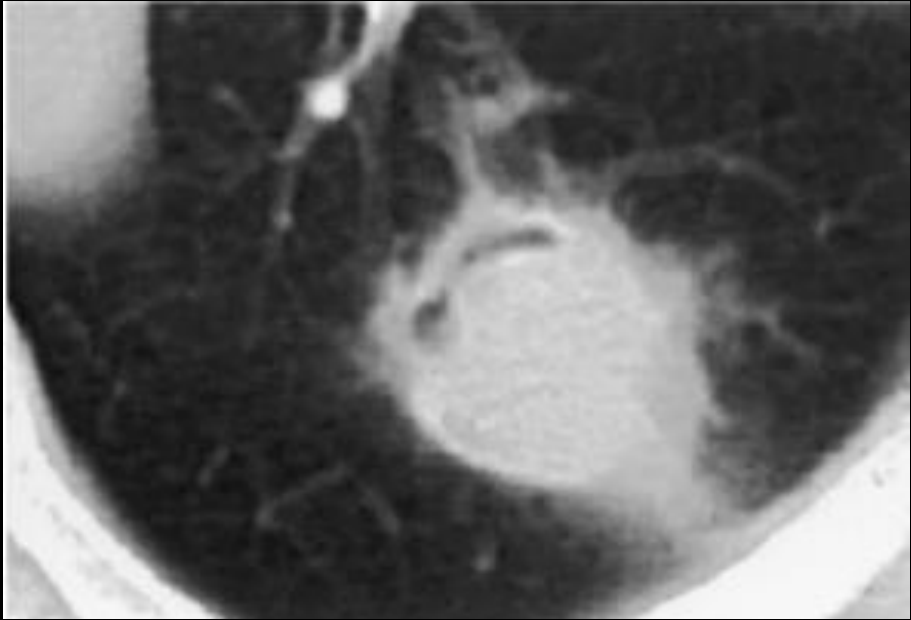
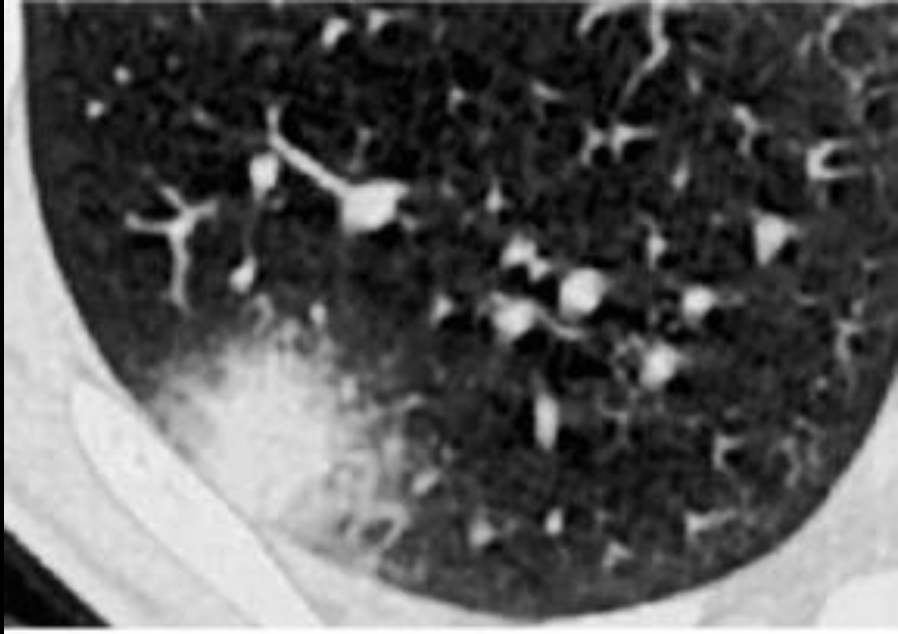


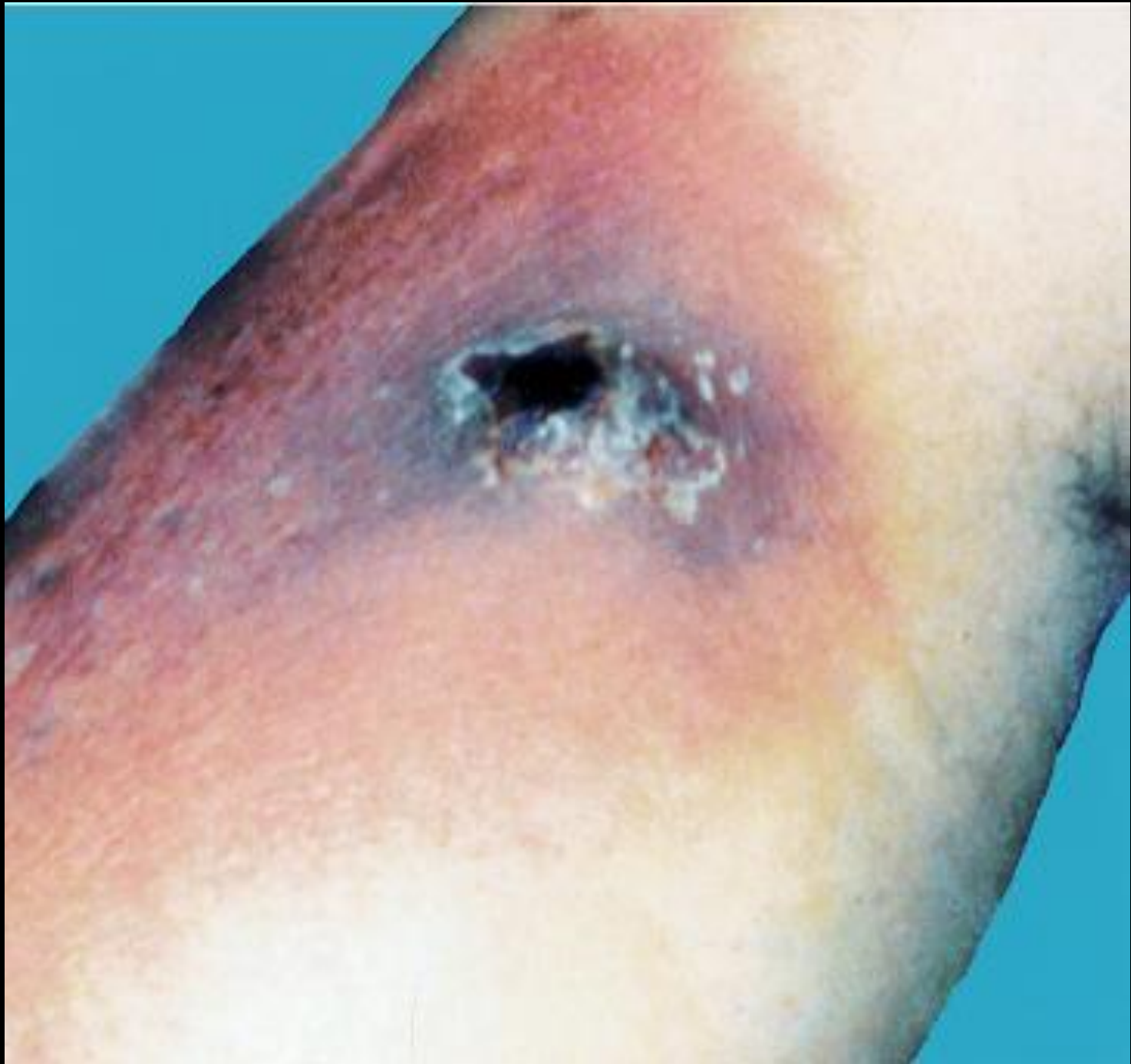
Air crescent sign

D0 0%
D3 8%
D7 28%
D14 63%

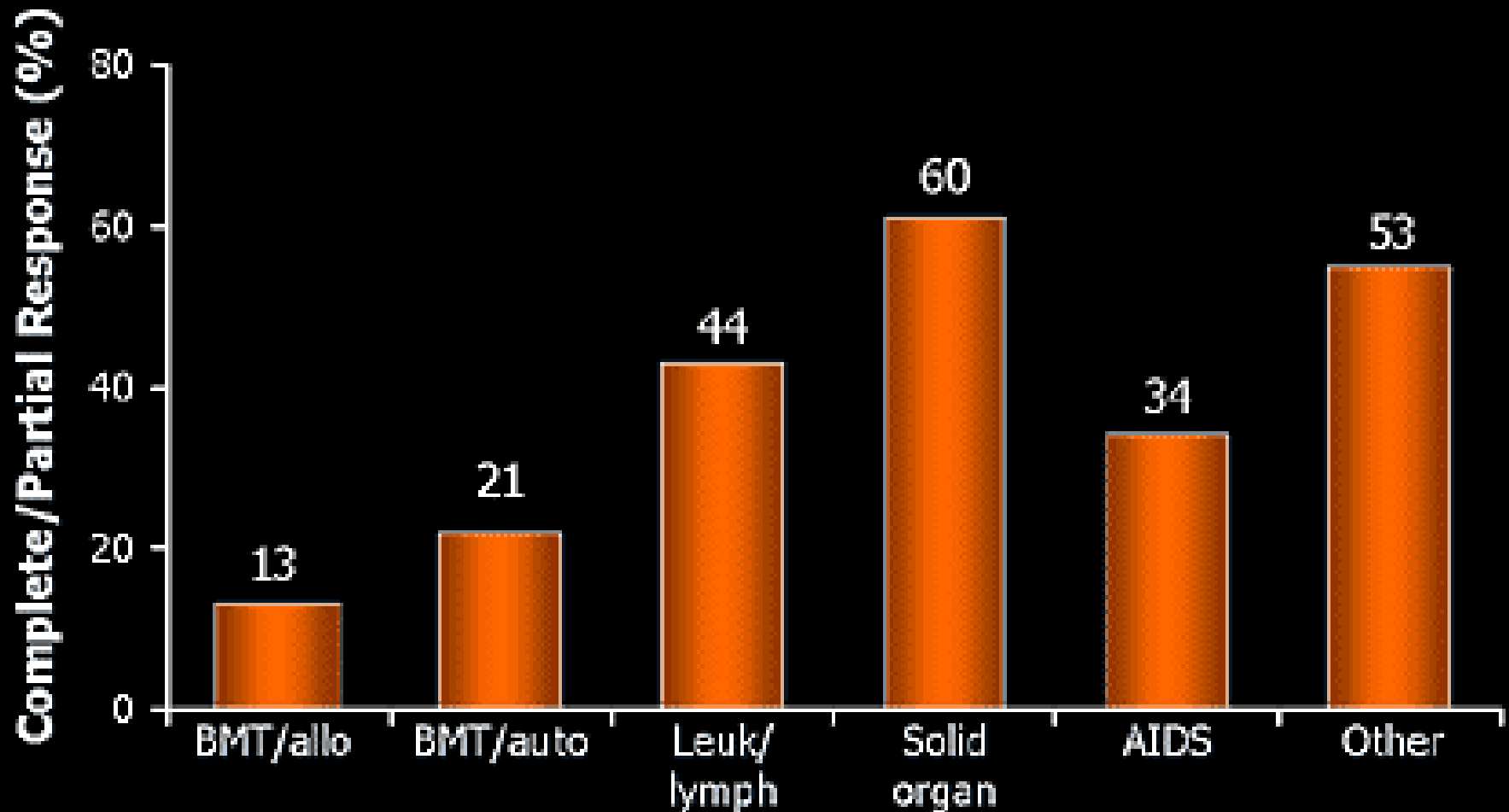






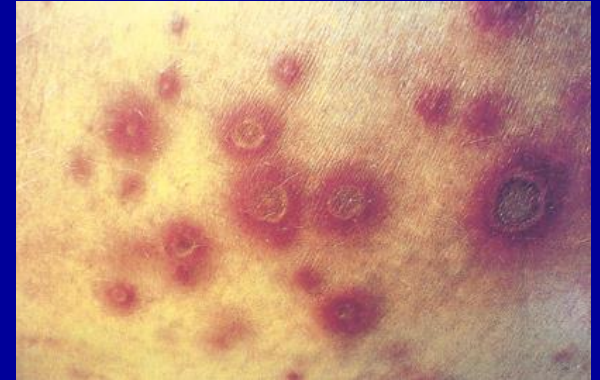


Διηθητική ασπεργίλλωση: απάντηση στην θεραπεία ανάλογα με το υποκείμενο νόσημα



ΛΙΓΟΤΕΡΟ ΣΥΧΝΑ ΕΥΚΑΙΡΙΑΚΑ ΠΑΘΟΓΟΝΑ

- *Alternaria* spp
- *Fusarium* spp →
- *Paecilomyces*
- *Scedosporium* spp



S. apiospermum : Ε σε αζόλες (Vor>pos)
Θνητότητα 55%

S. prolificans: Α σε όλα τα αντιμυκητιασικά
Θνητότητα 90%

- *Zygomycetes*

Invasive fungal infections in transplant recipients

TransNet Surveillance Program 2001-2006

1181 IFI

| Solid organ transplant (n = 292) | | Hematopoietic stem cell transplant (n= 829) | |
|-------------------------------------|-----|---|-----|
| Candidiasis | 53% | Aspergillosis | 44% |
| Aspergillosis | 19% | Candidiasis | 29% |
| Cryptococcosis | 8% | Other moulds | 11% |
| Other moulds | 6% | Zygomycoses | 6% |
| Endemics | 5% | | |
| Zygomycoses | 2% | | |

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ ΑΠΟ ΜΥΚΗΤΕΣ

- Επιμελής κλινική εκτίμηση- αξιολόγηση συμπτωμάτων από το ανώτερο και κατώτερο αναπνευστικό:
συμπτωματολογία παραρρινοκολπίτιδος, πλευροδυνία, αιμοπτύσεις.
- Ακτινολογικός έλεγχος: Υψηλής ευκρίνειας ΑΤ Θώρακος με χαρακτηριστικά παθολογικά ευρήματα: ‘halo’ sign πρώϊμο, ‘crescent’ sign αναπτύσσεται στην συνέχεια.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Καλλιέργειες αίματος , βιολογικών υλικών:

Ζυγομύκητες (Candida): αναπτύσσονται σε 48-72 ώρες.

υφομύκητες (Aspergillus, Zygomycetes): σε \geq 72-96 ώρες,

Απουσία ανάπτυξης θετικής καλλιέργειας (αίματος) ΔΕΝ αποκλείει την ύπαρξη Ενεργού εν τω βάθει Μυκητίασης.

Non-culture approaches to fungal diagnosis

Candida

Cell wall components

Mannans
1,3- β -D-glucans
chitin

Cytoplasmic antigens

Enolase
HSP-90

Metabolites

arabinitol

Genomic DNA sequences

C-14 lanosterol demethylase
Chitin synthase
Actin
Aspartate proteinase
Ribosomal RNA genes

Aspergillus

Galactomannan
1,3- β -D-glucans
chitin

D-mannitol

C-14-lanosterol demethylase
Alkaline protease
Mitochondrial DNA
HSP-90
Ribosomal RNA genes

Detection

LA
ELISA
RIA
Amebocyte lysate assay
Spectrophotometry
ELISA
Immunoblot

GLC
Mass spectroscopy

PCR

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

Galactomannan (συστατικό του τοιχώματος του Ασπεργίλλου):
προσδιορισμός με ELISA.

Ευαισθησία 89.7%

Ειδικότητα 87,5%

Τα επίπεδα **Gal/mannan** επηρεάζονται απο:

- 1) την παρουσία β-λακταμικών Tazobactam, Piperacillin, Augmentin (**ψευδώς + τέστ**)
- 2) την λήψη αντιμυκητιασικής αγωγής (ψευδώς αρν εξέταση)
- 3) την παρουσία Ab έναντι τού Asp.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

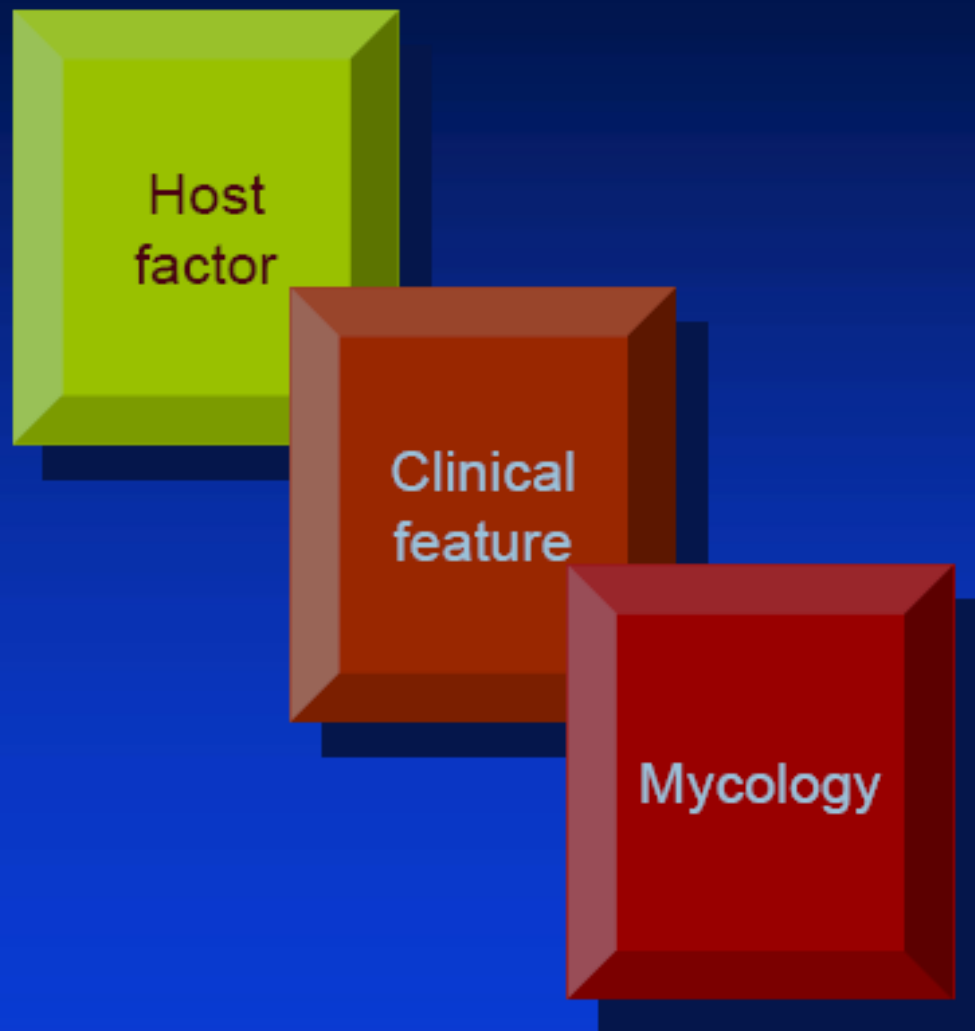
- β-D-glucan test (ELISA) για Asp
- Mannan-antimannan test για candida
- **Μοριακές μέθοδοι:** προσδιορισμός του μυκητιασικού DNA με PCR, real time PCR.

Ευαισθησία (real time PCR) 63.6%

Ειδικότητα 63.5% (53-72.7%)

Neg. predictive value 44%

Κριτήρια για την διάγνωση διεισδυτικής μυκητιασικής λοίμωξης



Παράγοντες του ξενιστού

neutropenia

> 3 weeks corticosteroids

<36°C or > 38°C and

- prior mycosis
- AIDS
- Immunosuppressives
- > 10 days neutropenia

Host
factor

> 4 days unexplained
fever despite broad
spectrum antibiotics

Graft versus Host Disease

Κλινικά χαρακτηριστικά

MAJOR

Lower respiratory tract infection

Halo sign
Air-crescent sign
cavity

Sinonasal infection

Radiological evidence

CNS infection

Radiological evidence

Chronic disseminated candidiasis

Bull's eye lesions in liver or spleen

Clinical
feature

Disseminated fungal infection

Unexplained papular or nodular skin lesions
Chorioretinitis
endophthalmitis

Κλινικά χαρακτηριστικά

MINOR

Lower respiratory tract infection

Cough, chest pain, haemoptysis, dyspnoea
Physical finding of pleural rub
Any new infiltrate not fulfilling major criterion

CNS infection

CSF
No pathogens
no malignant cells
abnormal biochemistry
abnormal cell count

Focal neurological
seizures
hemiparesis
cranial nerve palsy

Mental changes
Meningeal irritation

Clinical
feature

Sinonasal infection

Nasal discharge, stuffiness
Nose ulceration, eschar or epistaxis
Periorbital swelling
Maxillary tenderness
Black necrotic lesions or perforation of the hard-palate

Εργαστηριακά

Culture of mould from tissue, aspirate BAL or sputum

mould seen in sinus aspirate

Mycology

Fungi seen in tissue or sterile body fluids

antigen in BAL, CSF or blood

Ascioglu *et al* 2002
Clin Infect Dis 34:7-14

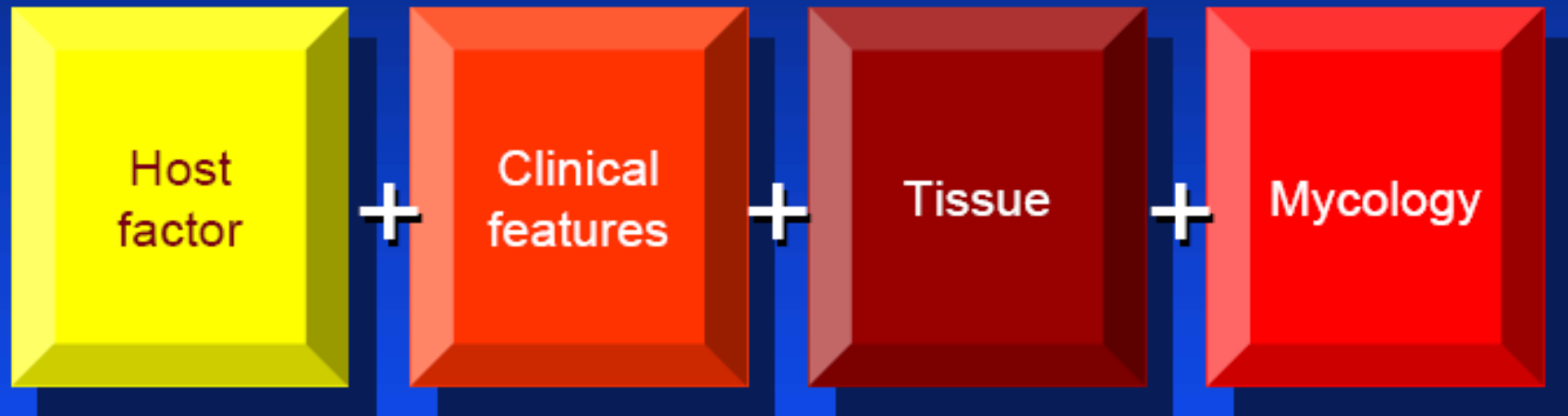
EORTC
European Organization for Research
and Treatment of Cancer

Invasive
Fungal
Infections
Cooperative
Group

MYCOSES
STUDY
GROUP

NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES
NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH

Αποδεδειγμένη μυκητιασική νόσος



Ascioglu *et al* 2002
Clin Infect Dis 34:7-14

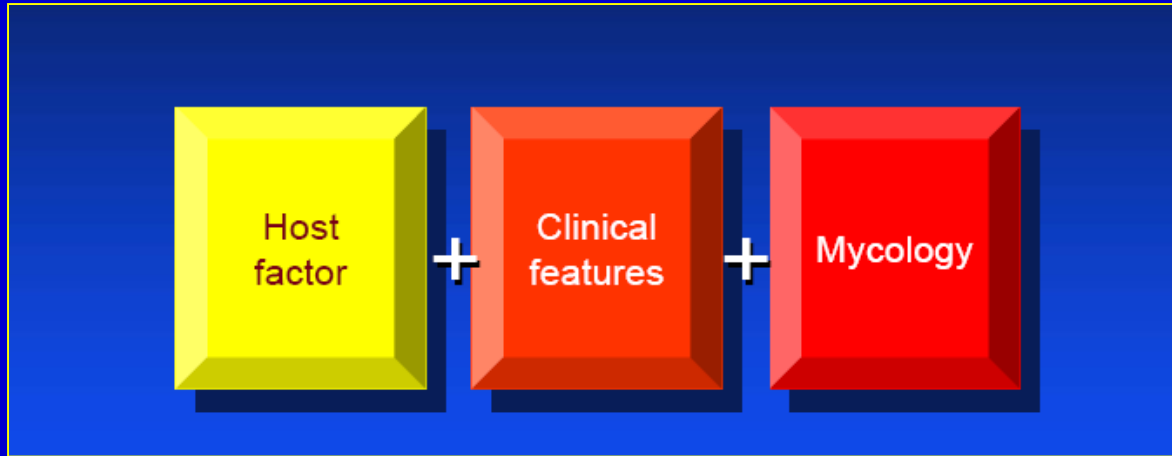
EORTC
European Organization for Research
and Treatment of Cancer

*Invasive
Fungal
Infections
Cooperative
Group*

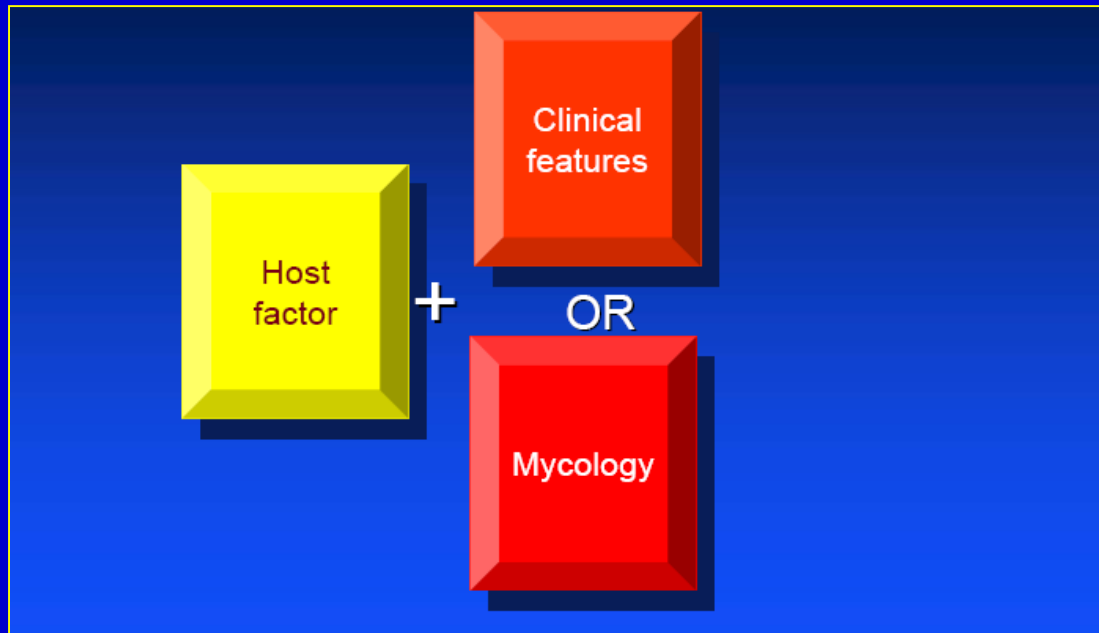
**MYCOSES
STUDY
GROUP**

NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES
NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH

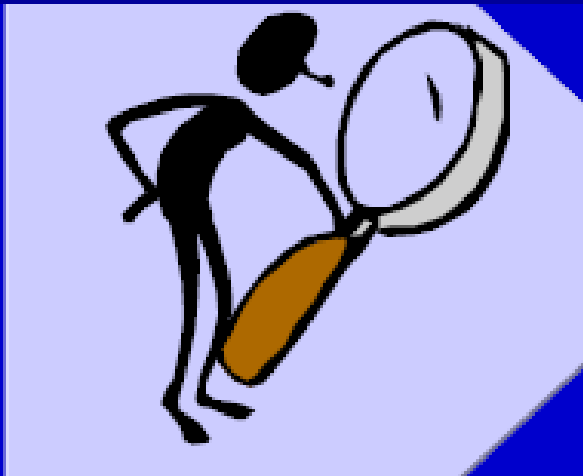
Πιθανή (probable) μυκητιασική νόσος



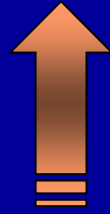
Δυνατή (possible) μυκητιασική νόσος



Πτωχά θεραπευτικά αποτελέσματα



Περιορισμένες
διαγνωστικές μέθοδοι



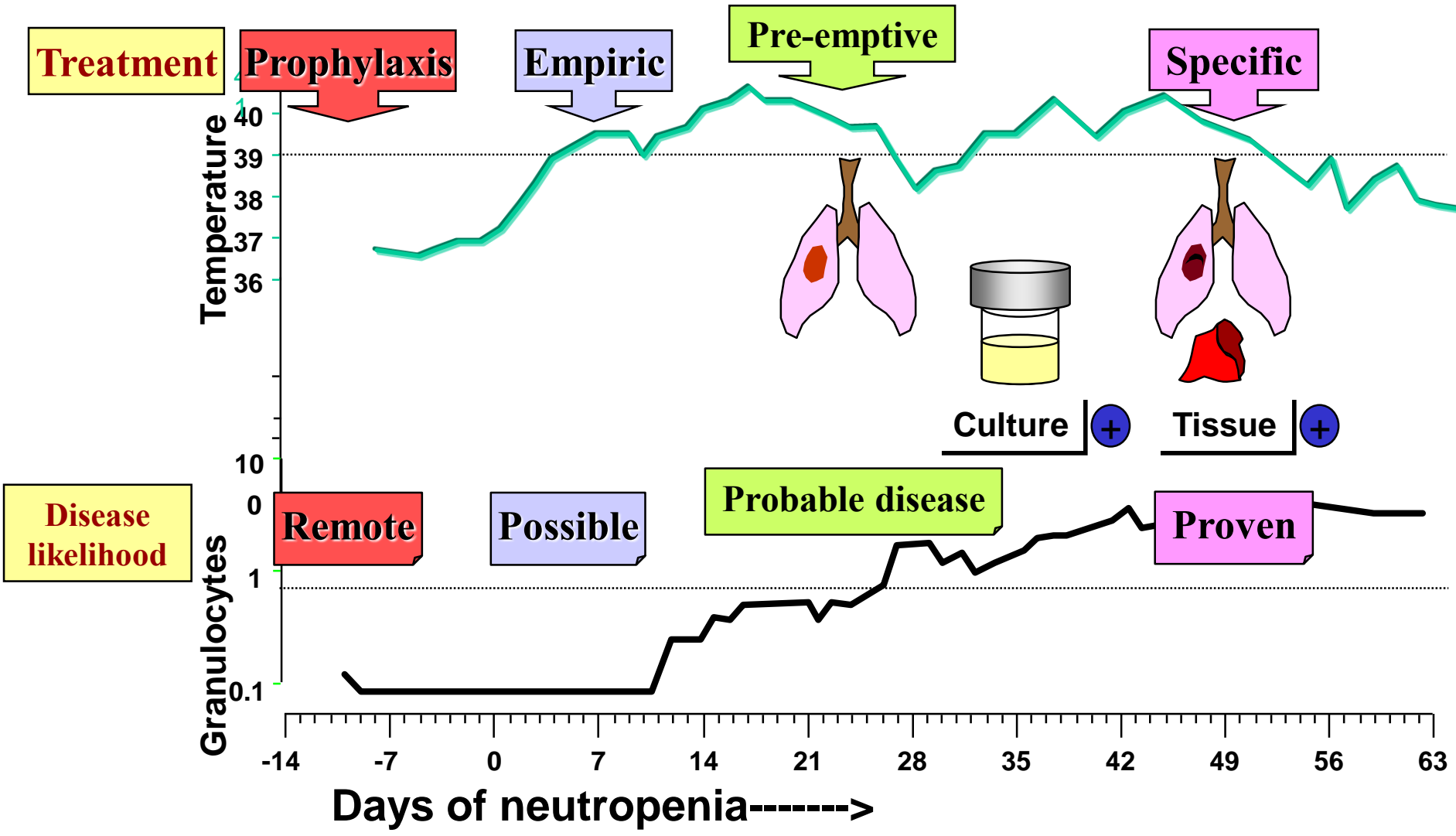
Καθυστέρηση
στην διάγνωση

Μικρές δόσεις
αντιμυκητιασικών



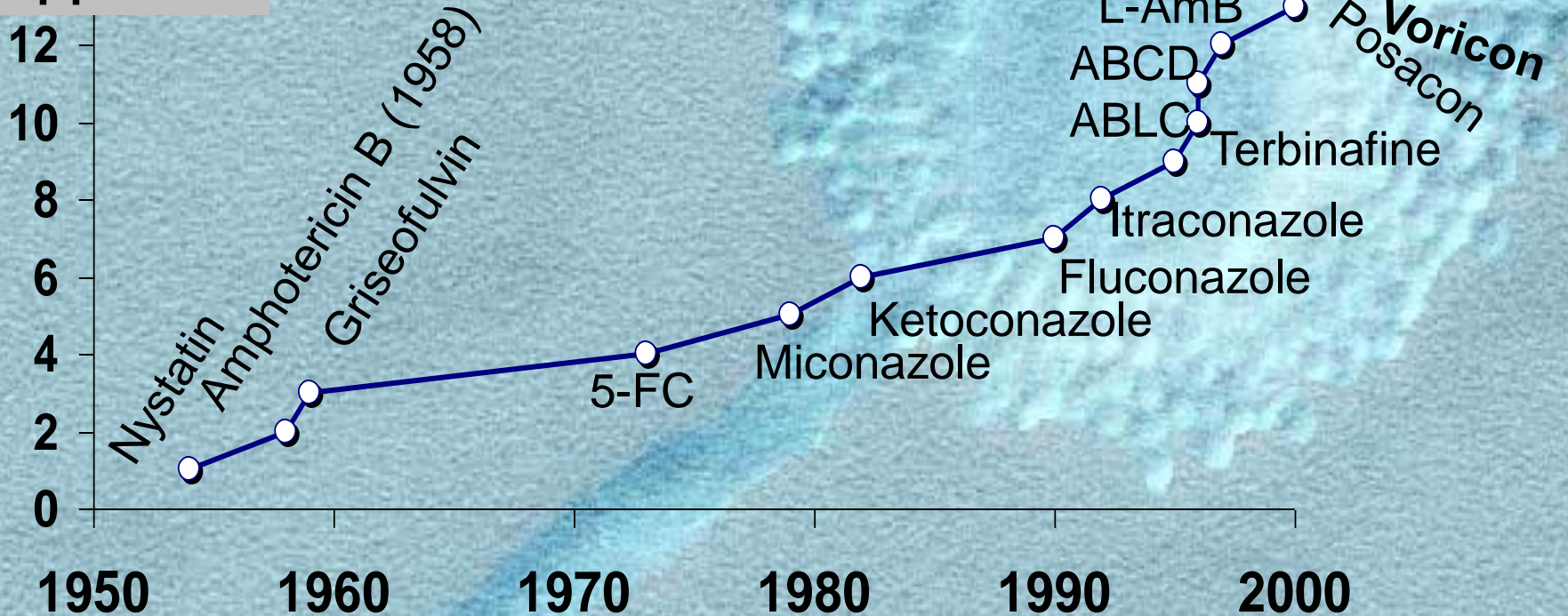
Σχετικά τοξικές θεραπείες
Μεγάλο κόστος

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ



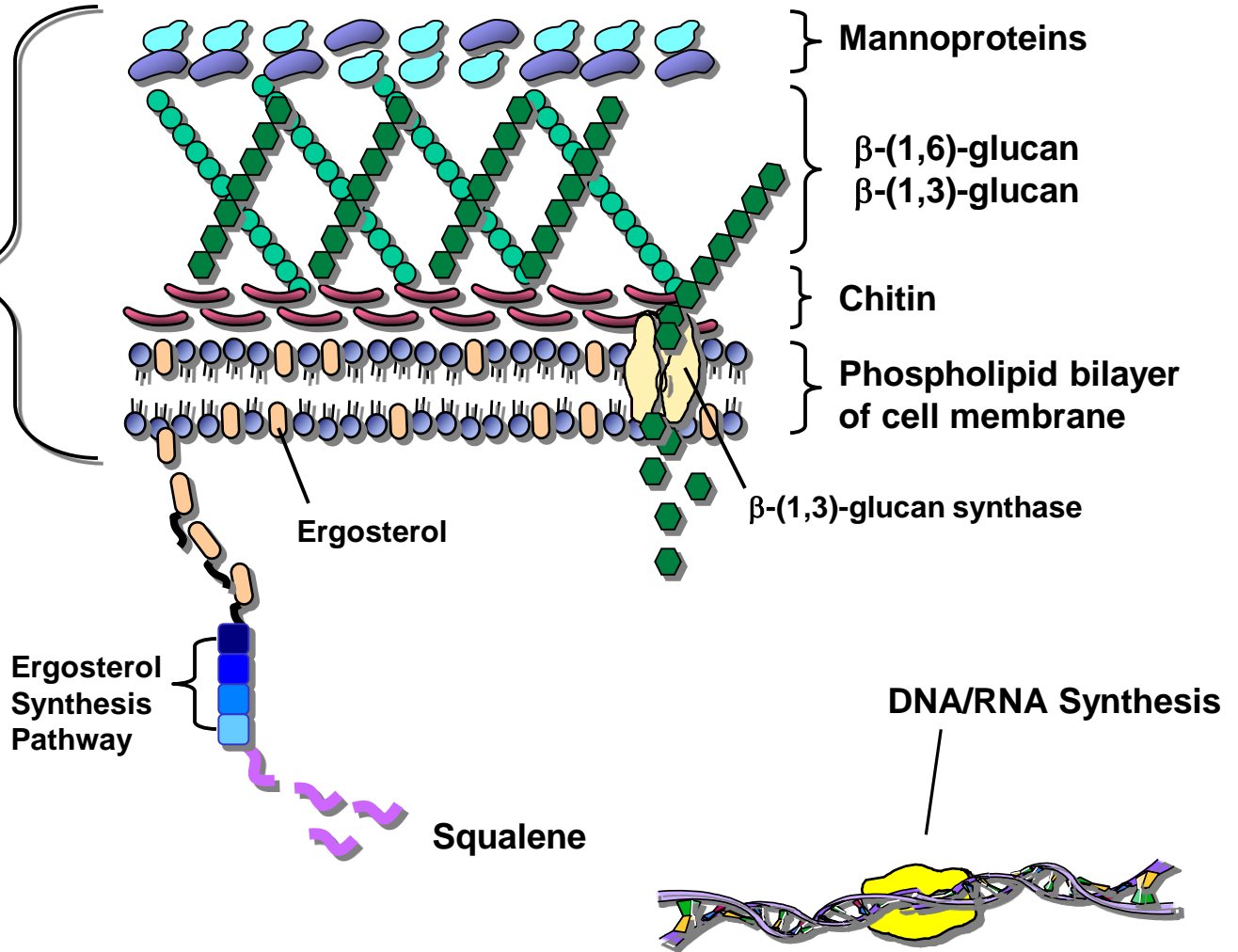
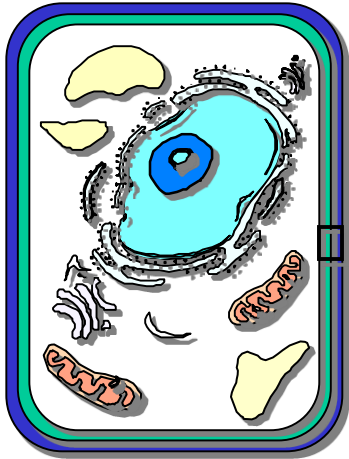
Τα τελευταία 50 χρόνια: αντιμυκητιασικά φάρμακα

φαρμάκων



Fungal cell

Cell membrane and cell wall



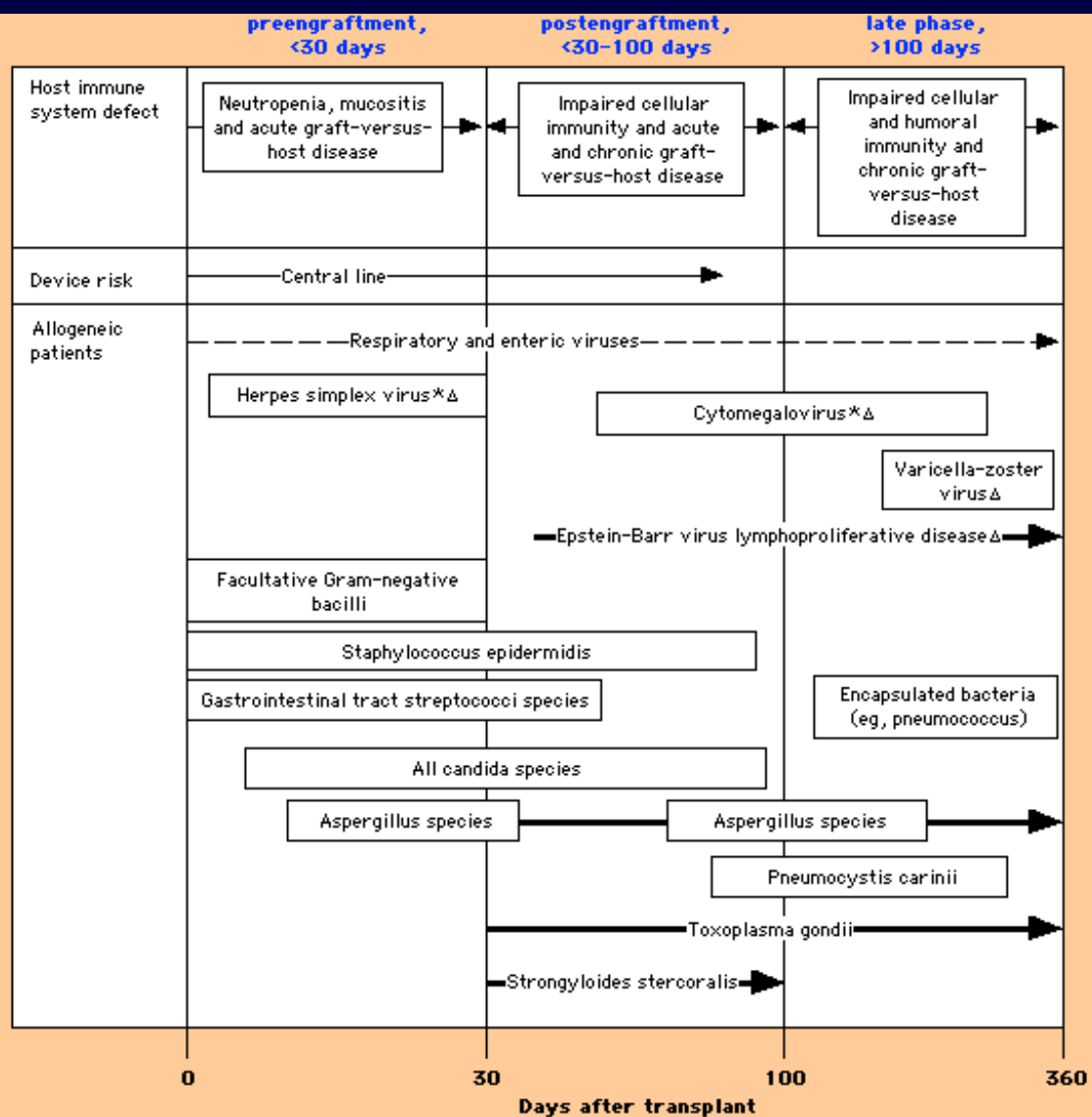
Δραστικότητα αντιμυκητιασικών φαρμάκων

| | Amphotericin B | Fluconazole | Itraconazole | Voriconazole | Caspofungin |
|--------------|----------------|-------------|--------------|--------------|-------------|
| Candida | Yes | Variable | Variable | Yes | Yes |
| Aspergillus | Yes | No | Yes | Yes | Yes |
| Fusarium | Yes | No | No | Yes | No |
| Mucor | Yes | No | No | No | No |
| Cryptococcus | Yes | Yes | Yes | Yes | No |

ΚΕΝΑ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΗ ΚΑΛΥΨΗ

- ❖ Fluconazole *C glabrata* dose-dependent;
C krusei, all moulds
- ❖ Amphotericin B *C lusitaniae*, *Aspergillus terreus*,
Fusarium, *Scedosporium*
- ❖ Caspofungin *Cryptococcus**
- ❖ Voriconazole Zygomycetes

Λοιμώξεις σε Αλλογενή και αυτόλογη μεταμόσχευση



*Without standard prophylaxis

ΔPrimarily among persons who are seropositive before transplant

† Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. MMWR 200; 49(No. RR-10): [1-60].

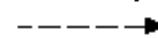
High incidence (≥10 percent)



Low incidence (<10 percent)



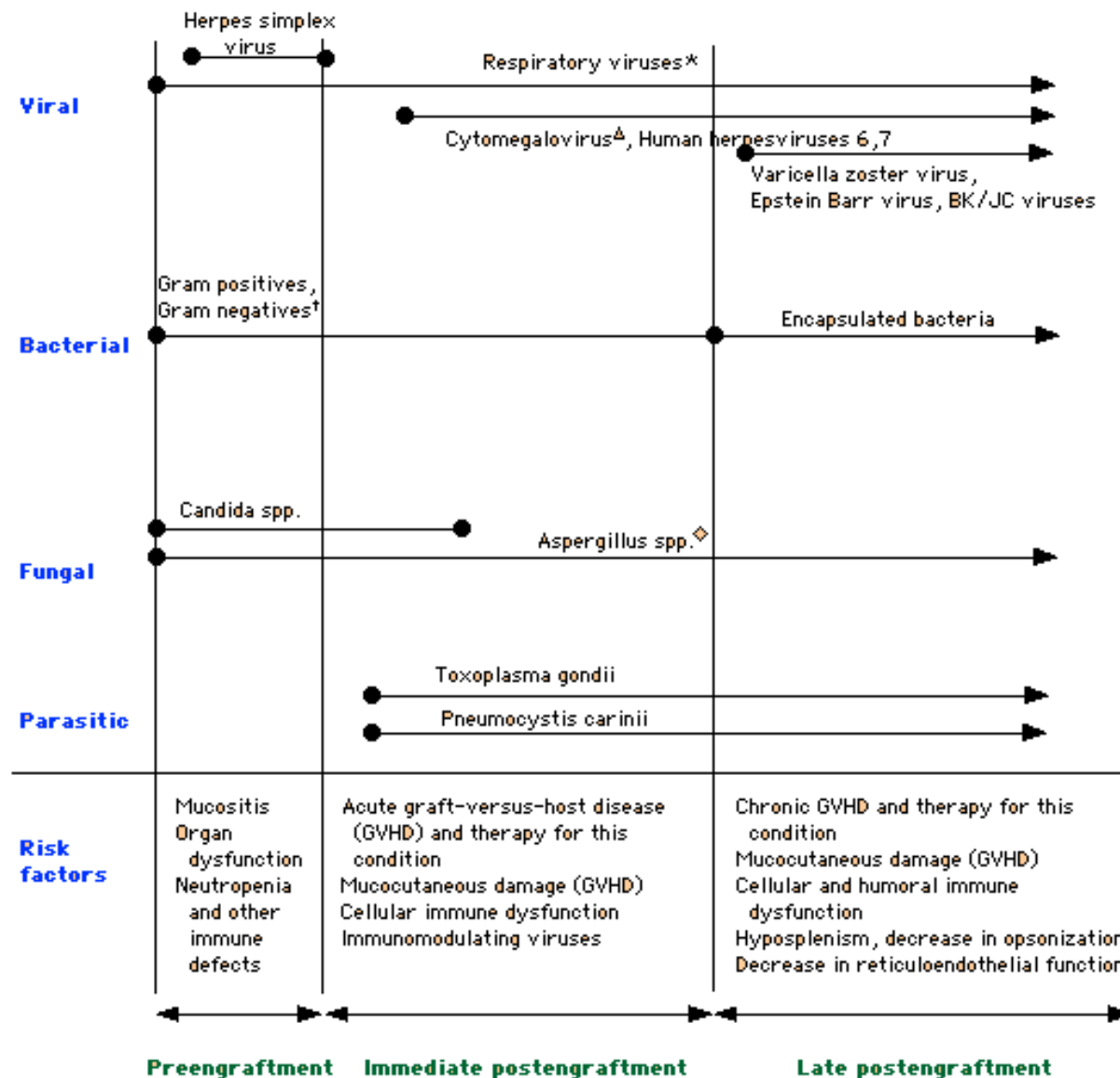
Episodic and endemic



Continuous risk



Λοιμώξεις σε αλλογενή μεταμόσχευση

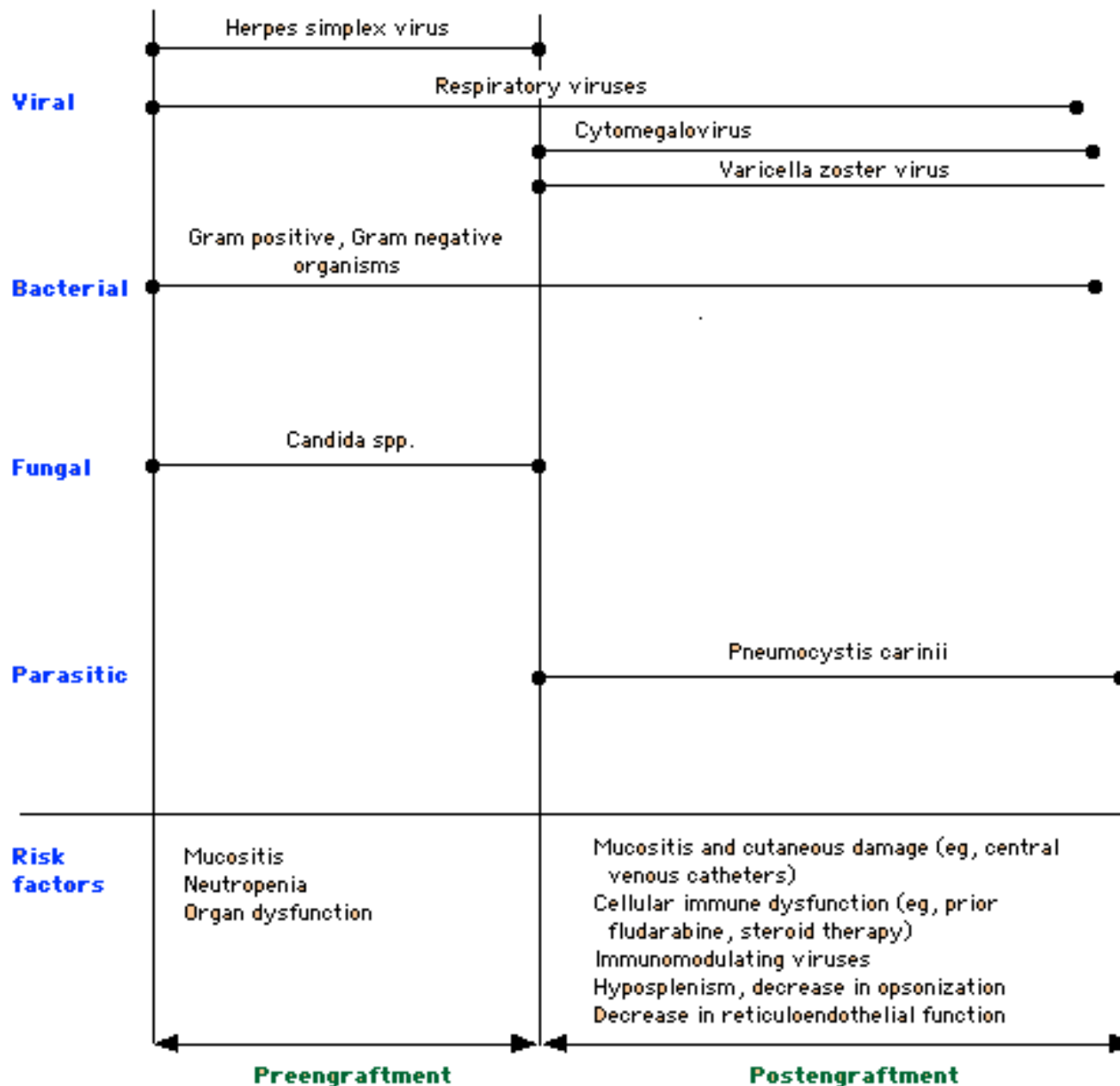


* Respiratory viruses are very common; morbidity associated with these infections is not fully defined.

^Δ Early incidence decreased with preemptive therapy; late CMV infections occur in patients with deficient CMV-specific T-cell immunity.

[†] Pseudomonas aeruginosa accounts for <1 percent of infections; pneumonia associated with GVHD occurs at a median time of 10 months post transplantation.

Λοιμώξεις σε αυτόλογη μεταμόσχευση



Παθογόνα σε λοιμώξεις μεταμοσχευμένων

Preengraftment (<3 weeks)

Bacteria

Gram positive cocci

Coagulase negative
staphylococci
Staphylococcus aureus
Viridans streptococci
Streptococcus pneumoniae
Enterococcus (including
vancomycin resistant)

Gram negative bacilli

Enterobacteriaceae
Escherichia coli
Klebsiella spp.
Enterobacter spp.
Pseudomonas aeruginosa
Stenotrophomonas maltophilia
Legionella pneumophila

Anaerobes

Clostridium spp.
C. difficile
C. septicum

Fungi

Candida spp.

C. albicans
C. parapsilosis
C. tropicalis

Aspergillus spp.

A. fumigatus
A. flavus
A. terreus

Viruses

Herpes simplex virus (HSV)-1,2

Respiratory viruses
Respiratory syncytial virus
Influenza
Parainfluenza
Adenovirus type 1

Immediate postengraftment (3 weeks to 3 months)

Bacteria

Same as above

Fungi

Aspergillus spp.

Viruses

Cytomegalovirus
HHV-6
Respiratory viruses
(as above) >3 mos

Protozoa

Pneumocystis
carinii

Late postengraftment (allogeneic BMT)

Bacteria

Encapsulated

S. pneumoniae
Haemophilus influenzae
Neisseria meningitidis
Klebsiella spp.
S. aureus
P. aeruginosa

Fungi

Same as for the
preengraftment
period

Viruses

Varicella zoster virus
Epstein Barr virus
Respiratory viruses
(as above)

Protozoa

P. carinii

Διαφορική διάγνωση κλινικών συνδρόμων σε μεταμοσχευμένους

| Syndrome | Preengraftment, <3 weeks | Immediate post- engraftment, 3 weeks to 3 months | Late post-engraftment, >3 months |
|---------------------------------------|--|---|---|
| Mucositis | Herpes simplex virus (HSV), streptococci, Candida spp. Conditioning regimen Acute GVHD | HSV, streptococci, Candida spp. Acute GVHD | HSV, Candida spp. Chronic GVHD |
| Pneumonia Localized | Bacteria, molds, pulmonary embolism, hemorrhage | Bacteria, Aspergillus spp., Pneumocystis carinii (PCP), Legionella, Nocardia, Mycobacterium tuberculosis (TB), Mycobacterium avium complex (MAC), tumor relapse | Bacteria, Aspergillus spp., PCP, Legionella, Nocardia, Varicella zoster virus (VZV), Epstein Barr virus (EBV)-associated lymphoma, pulmonary calcinosis |
| Diffuse | Respiratory viruses, HSV, conditioning regimen, acute graft-versus-host disease (GVHD), pulmonary edema, radiation pneumonitis, alveolar hemorrhage, acute respiratory distress syndrome (ARDS), hypersensitivity drug reaction, idiopathic interstitial pneumonitis, leukoagglutinin reaction | CMV, PCP, respiratory viruses, Legionella, Mycoplasma, Cryptococcus spp., adenovirus, TB, MAC, acute GVHD, radiation pneumonitis, idiopathic interstitial pneumonitis, ARDS, hypersensitivity drug reaction, pulmonary veno-occlusive disease (VOD) | Chronic GVHD, EBV-associated lymphoma, ARDS, hypersensitivity drug reaction, alveolar proteinosis, radiation pneumonitis, idiopathic interstitial pneumonitis, bronchiolitis obliterans |
| Sinusitis | Bacteria, molds, respiratory viruses | Bacteria, molds, respiratory viruses | Bacteria, molds, respiratory viruses |
| Bacteremia | Bacteria, Candida spp. | Bacteria (especially coagulase negative staphylococci), Candida spp. | Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis |
| Shock (including septic shock) | Bacteria (eg, alpha streptococci, Pseudomonas aeruginosa), anaphylaxis, adrenal insufficiency, cardiovascular complications | Same as for the preengraftment period | Same as for the preengraftment period |
| Fever without localizing signs | Bacteria, HSV, respiratory viruses, molds, chronic disseminated candidiasis, tumor fever, drug fever, | Bacteria, CMV, adenovirus, PCP, molds, chronic disseminated candidiasis, respiratory viruses, acute GVHD, drug fever | CMV, VZV, EBV, PCP molds, encapsulated bacteria, chronic GVHD, drug fever |

Μονοκλωνικά αντισώματα

Rituximab (mabthera)

- Στόχος το αντιγόνο CD20 των Β-κυττάρων
- Περιορισμένος αριθμός λοιμώξεων – ανταπόκριση στην θεραπεία

Alemtuzumab (mabcampath)

- Συνδέεται στο αντιγόνο CD52 στην επιφάνεια όλων των λεμφοκυττάρων → ↓ και των Τ και των Β λεμφοκυττάρων
- Σε ασθενείς με ΧΛΛ λοιμώξεις από πνευμονοκύστη carinii, ερπητικές λοιμώξεις, μύκητες και CMV (επανενεργοποίηση 20-25%)
- Προφυλακτική αγωγή με τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη ή πενταμιδίνη και αντιική αγωγή

Επιπλοκές από ιούς της κοινότητας σε μεταμοσχευμένους ασθενείς

| ΙΟΣ | Εξέλιξη από λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού σε πνευμονία | Pulmonary Copathogens | Θνητότητα 30 ημερών λόγω πνευμονίας |
|-----------------------------|---|--------------------------|--|
| Respiratory Syncytial Virus | 40% | 2.5%–33% | 25%–45% |
| Parainfluenza | 18%–44% | 53% | 35%–37% |
| Influenza A/B | 18% | 50% | 25%–28% |

CMV και μεταμόσχευση μυελού και συμπαγών οργάνων

Λανθάνουσα CMV λοίμωξη

Ενεργός CMV λοίμωξη

Ποικιλία συνδρόμων

Σύνδρομο που μοιάζει με γρίππη ή λοιμώδη μονοπυρήνωση

Νεφρίτιδα, ηπατίτιδα, πνευμονίτιδα, κολίτιδα, καρδίτιδα αμφιβλ/δα

Κυτταρική δράση

PTLD (σχετιζόμενα με EBV)

Βλάβη μοσχεύματος

Απόρριψη μοσχεύματος

Συστηματική ανοσοκαταστολή

Οξεία

Χρόνια

Οξεία

Ευκαιριακές λοιμώξεις

Αρτηριοσκλήρωση
Αποφρακτική βρογχιολίτιδα
Οξύ σύνδρομο εξαφάνισης των χοληφόρων

Κυτταρομεγαλοϊός (CMV)

Κλινική CMV λοίμωξη

- **Γκανκυκλοβίρη** 5 mg/kg X 2 iv για 2-4 εβδομάδες

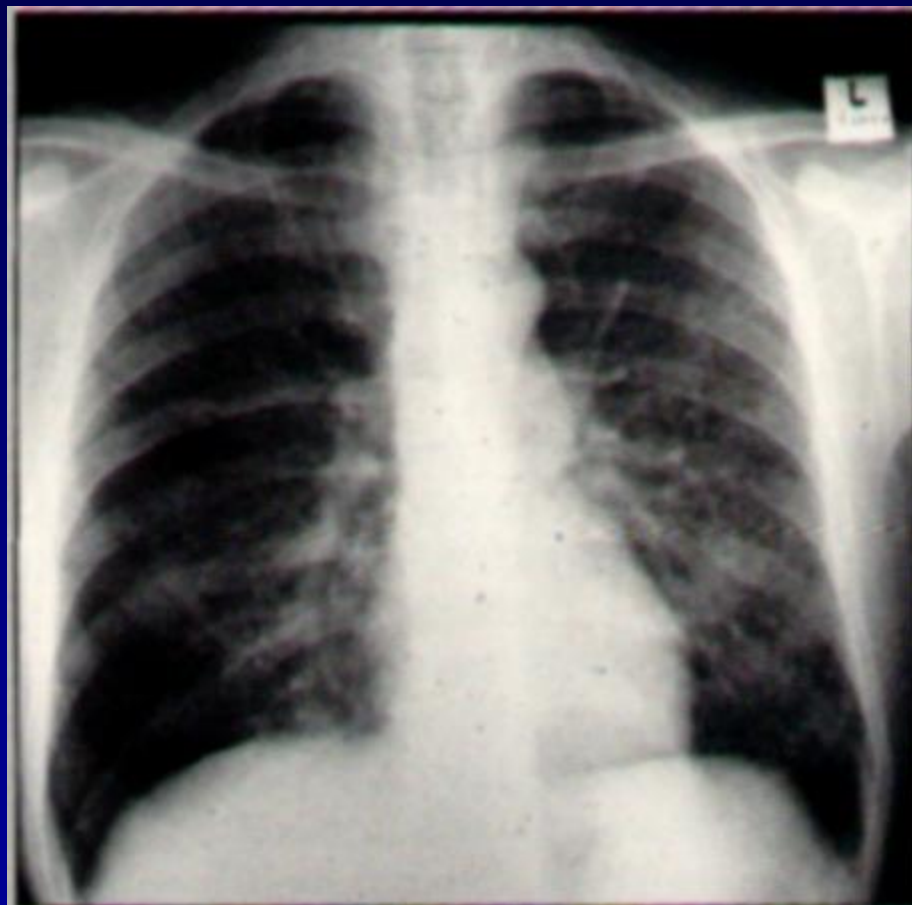
Ελεγχος για εξάλειψη της ιαιμίας πριν την διακοπή της iv
θεραπείας

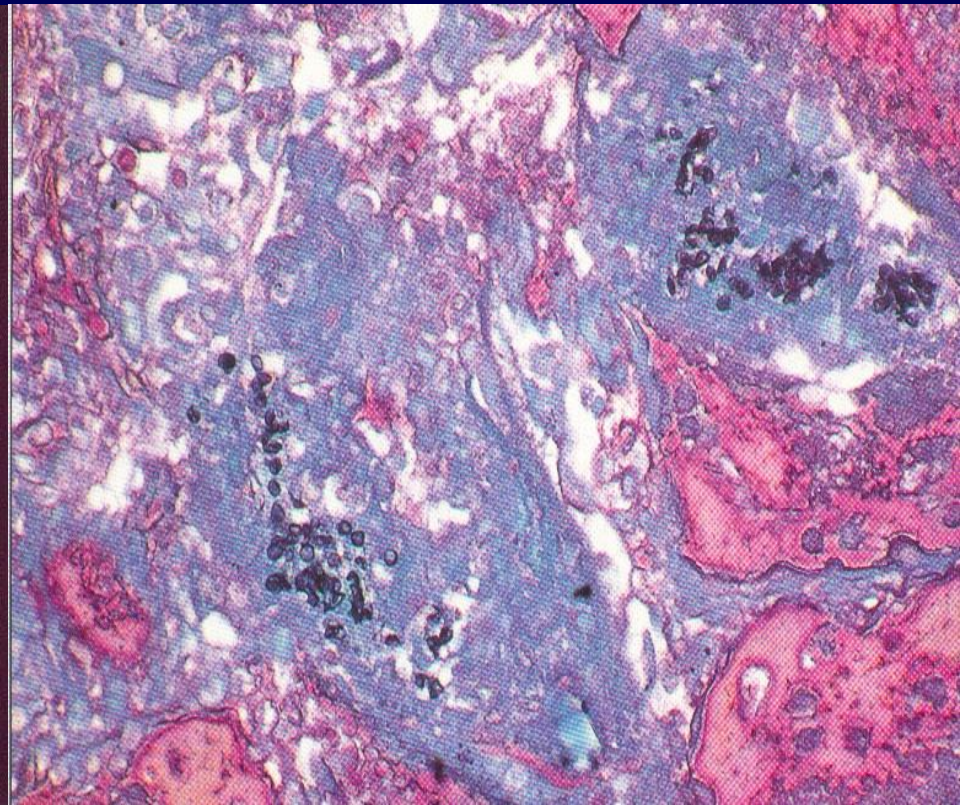
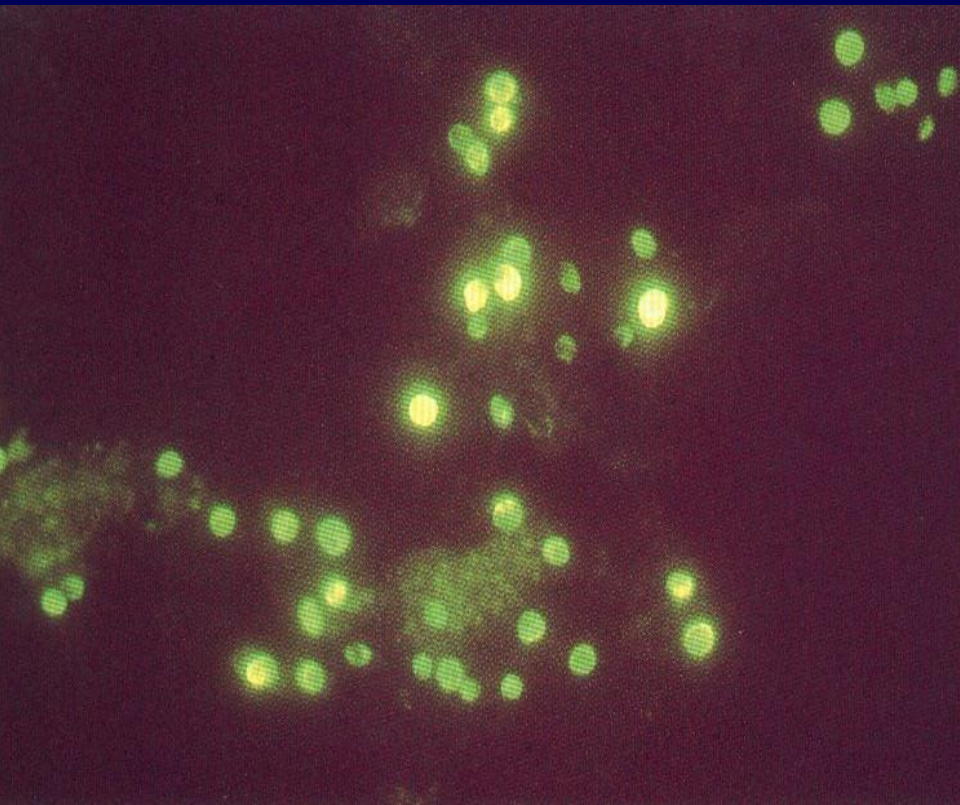
Πρόβλημα ανάπτυξη αντοχής

- **Foscarnet** 60 mg/kg X 3 iv όταν ο CMV είναι ανθεκτικός στην
γκανκυκλοβίρη

Πνευμονία απο *Pneumocystis carinii*

- ΚΕ: Προοδευτικά επιδεινούμενος μη παραγωγικός βήχας, δύσπνοια, πυρετός
- Ρο θώρακος: φυσιολογική ακτινογραφία κατά την έναρξη (5-10%)
άμφω διάμεση πνευμονία ή άτυπα ευρήματα
- $pO_2 < 70\text{mmHg}$ στο 80% και αύξηση LDH
- Απομόνωση του μικροοργανισμού σε προκλητή απόχρεμψη ή BAL
 - Χρώσεις κυτταρικού τοιχώματος
 - Gomori's silver-methenamine, CEV, TOB, Gram
 - Αναζήτηση τροφοζωϊτών / σποροζωϊτών
 - Giemsa, Diff-Quick
 - Εμμεσος / άμεσος ανοσοφθορισμός
 - Μοριακές τεχνικές
 - DNA probes / PCR
- Σπινθηρογράφημα πνευμόνων με Γάλλιο
- Συχνή επιπλοκή ο πνευμοθώρακας





Πνευμονία από *Pneumocystis carinii*

- **Τριμεθοπρίμη + Σουλφαμεθοξαζόλη**

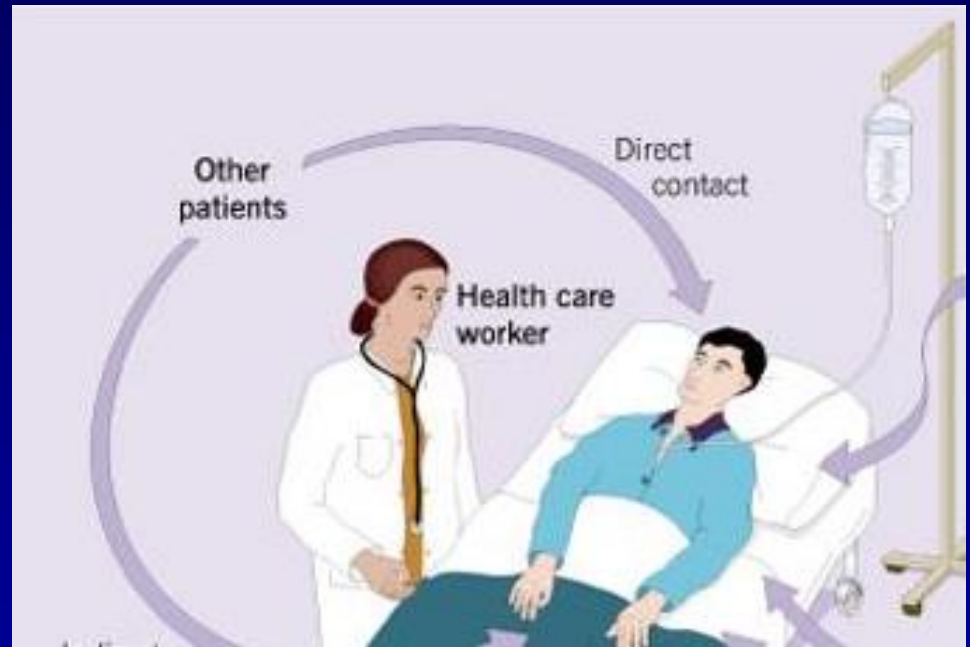
15-20 mg/kg/ημ 75-100 mg/kg/ημ (iv ή po)

ΑΕ: Πυρετός, εξάνθημα, αιμολυτικές διαταραχές, νεφρική προσβολή, αύξηση των ηπατικών ενζύμων, διαταραχές ΓΕΣ

- **Πενταμιδίνη** 4 mg/kg/ημ (iv)

ΑΕ: Υπογλυκαιμία, παγκρεατίτιδα, υπόταση, ηπατική βλάβη, αιματολογικές διαταραχές

Πηγές παθογόνων στο νοσοκομείο



Μικροοργανισμοί στα χέρια επαγγελματία υγείας



Συνθήκες άσηπτης νοσηλείας

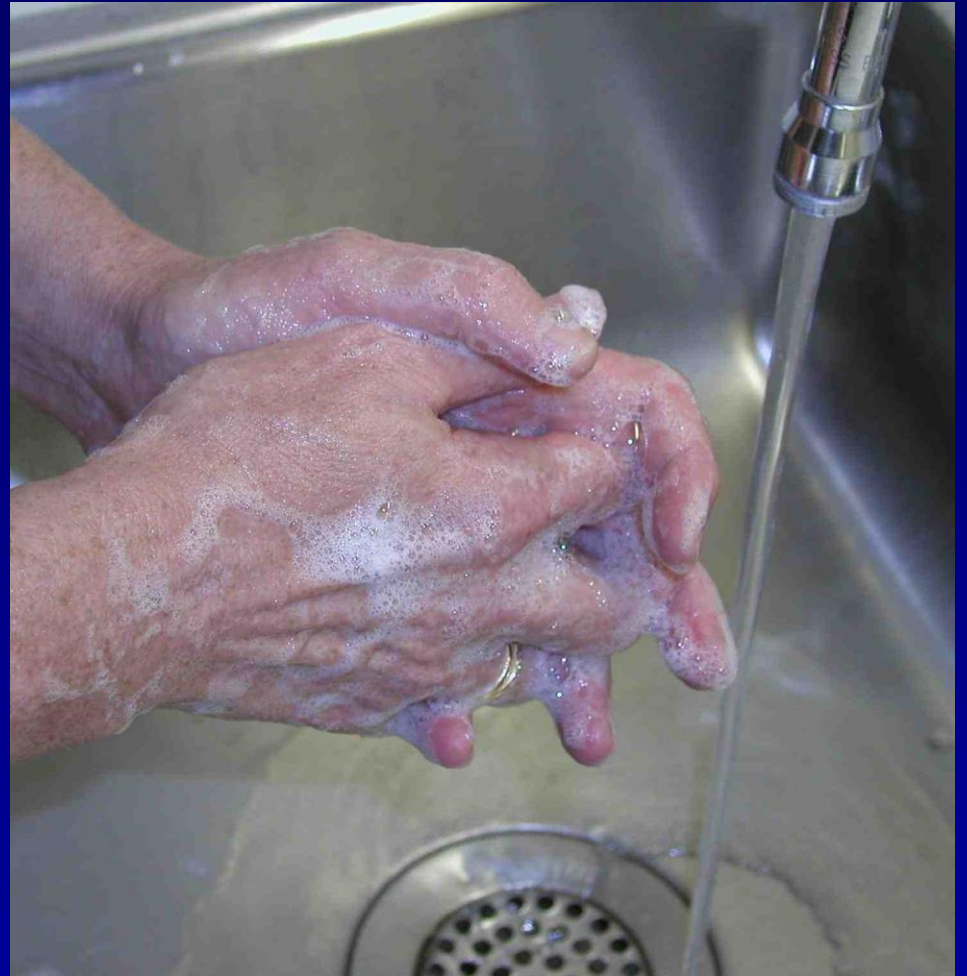
Hospital Infection Control

- Αερισμός δωματίου
 - >12 αλλαγές αέρα /ώρα
 - HEPA (**H**igh-**e**fficiency particulate air) filters
 - Δωμάτια θετικής πίεσης (>2.5 Pa)
 - Εξαίρεση εάν νόσος που μπορεί να μεταδοθεί αερογενώς όπως TB ή ιλαρά
 - Προσοχή στις ανακαινίσεις και κατασκευές
- Μάσκα και γάντια στις μετακινήσεις σε ορισμένες χρονικές περιόδους
- Υγιεινή των χεριών

Συνθήκες άσηπτης νοσηλείας

Hospital Infection Control

- Αποστείρωση και απολύμανση των συσκευών
- Προσοχή στα φυτά και παιχνίδια
- Έλεγχος των επαγγελματιών υγείας και επισκεπτών για μεταδοτικά νοσήματα
- Υγιεινή σώματος και οδόντων
- Περιποίηση των ενδοφλεβίων καθετήρων





Χρησιμοποιήστε αντισηπτικό πριν και
μετά από κάθε επαφή σας με ασθενή.