

**ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ
ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΕΜΠΥΡΕΤΗ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ
ΚΑΙ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**

Ομάδα εργασίας 1^{ης} έκδοσης

Συντονιστής: Γ. Σαμώνης

Ομάδα Εργασίας: Α. Αντωνιάδου
Γ. Βαρθαλίτης
Π. Γαργαλιάνος-Κακολύρης
Λ. Γ. Δαΐκος
Γ. Ζαββός
Μ. Παγώνη
Π. Παναγιωτίδης
Ό. Πανιάρα
Γ. Πετρίκκος
Γ. Σαρόγλου

Ομάδα εργασίας αναθεωρημένης έκδοσης

Συντονιστής: Γ. Σαμώνης

Ομάδα εργασίας: Α. Αντωνιάδου
Γ. Βαρθαλίτης
Δ. Κοφτερίδης
Γ. Μαργαρίτη
Π. Τσιριγώτης

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

1. ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ

1.1. Εμπύρετη ουδετεροπενία

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

- A. 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 αλλά μη λειτουργικά, όπως μορφολογικά ορίζονται στο επίχρισμα περιφερικού αίματος]).
- B. Πυρετό (ένα κύμα $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ ή κύμα $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ που διαρκεί για ≥ 1 ώρα, ή κύμα $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ που επαναλαμβάνεται μέσα στις επόμενες 12 ώρες). Σημειώνεται ότι ο πυρετός στην ουδετεροπενία μπορεί να οφείλεται και σε μη λοιμώδη αίτια (μεταγγίσεις, φάρμακα, υποκείμενη νόσος).

Η θερμομέτρηση πρέπει να γίνεται από το στόμα. Θερμομέτρηση από το ορθό αποφεύγεται γιατί μπορεί να αποτελέσει πύλη εισόδου μικροοργανισμών, ιδιαίτερα σε ασθενείς με βλεννογονίτιδα, διάρροια, αιμορροϊδοπάθεια ή άλλες τοπικές βλάβες.

Σε υπερήλικες, επί καταπληξίας και σε βαριά ανοσοκαταστολή ο πυρετός μπορεί να αμβλυνθεί. Σημειώνεται ότι στον ασθενή με ουδετεροπενία, η θερμοκρασία $\leq 37,8^{\circ}\text{C}$ θεωρείται απυρεξία.

1.2. Εμπύρετη ουδετεροπενία: Επείγουσα κατάσταση

Η εμπύρετη ουδετεροπενία σε νεοπλασματικό ασθενή αποτελεί επείγουσα κατάσταση. Στο 50% των περιπτώσεων υπάρχει υποκείμενη λοίμωξη χωρίς συμπτωματολογία και στο 25% βακτηριαμία που χαρακτηρίζεται από υψηλή θνητότητα τις πρώτες 24-48 ώρες 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 (στο 5-10%).

1.3. Μικροβιακά αίτια λοιμώξεων ουδετεροπενικών ασθενών

Οι λοιμώξεις των ουδετεροπενικών ασθενών οφείλονται κυρίως σε κοινά μικρόβια και μύκητες, με συχνότερη πύλη εισόδου τον γαστρεντερικό σωλήνα. Εξαιρέση αποτελούν οι υφομύκητες που αποικίζουν και στη συνέχεια χρησιμοποιούν σαν πύλη εισόδου το αναπνευστικό. Οι ουδετεροπενικές λοιμώξεις 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.

2. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

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, γνωστές αλλεργίες ή φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις.

2.2. Κλινική εξέταση

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

2.3. Εργαστηριακός έλεγχος

Ο αρχικός εργαστηριακός έλεγχος ασθενούς με εμπύρετη ουδετεροπενία περιλαμβάνει:

- Πλήρη αιματολογικό και βιοχημικό έλεγχο.
- Δύο καλλιέργειες αίματος πριν από την έναρξη της αντιμικροβιακής αγωγής, με μεσοδιαστήματα 10-15 λεπτών. 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 βακτηριακών στις οδηγίες για ενδοκαρδίτιδες και λοιμώξεις ενδοφλεβίων καθετήρων).

- Γενική ούρων και καλλιέργεια ούρων.
- Καλλιέργειες υλικού από άλλες εστίες (πτύελα, πύον) 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 από ύποπτα κλινικά σημεία και άλλοι επεμβατικοί διαγνωστικοί χειρισμοί (π.χ. βρογχοσκόπηση και BAL) γίνονται εφόσον δεν αντενδείκνυται από την κατάσταση του ασθενούς.
- Καλλιέργειες ρουτίνας των φυσιολογικών χλωρίδων δεν έχουν ένδειξη.
- Αναζήτηση φορέας MRSA (*Methicillin Resistant Staphylococcus aureus*), VRE (*Vancomycin Resistant Enterococcus*), ή πολυανθεκτικών Gram αρνητικών έχει θέση μόνο για λόγους πρόληψης και πρακτικών υγιεινής και πραγματοποιείται μετά σχετική απόφαση της επιτροπής νοσοκομειακών λοιμώξεων στο κάθε νοσοκομείο. Μπορεί επίσης να αποφασισθεί σε περίπτωση επιδημίας ή ενδημίας από πολυανθεκτικούς μικροοργανισμούς (όπως π.χ. οι ανθεκτικοί στις καρβαπενέμες).
- 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 αντιμικητιακής (κατά του ασπεργίλλου) αγωγής κατά την εξέλιξη του εμπυρέτου επεισοδίου. Μπορεί επίσης να συνδυασθεί με την ταυτόχρονη αναζήτηση της β-D-γλουκάνης.
- Η PCR για ασπέργιλλο και άλλους υφομόκητες βρίσκεται ακόμα σε ερευνητικό επίπεδο και δεν υπάρχει τυποποιημένη μέθοδος μέτρησης.
- Η μέτρηση προκαλσιτονίνης και CRP στον ορό, σε καθημερινή βάση, θα μπορούσε να βοηθήσει στην εκτίμηση της βαρύτητας της λοίμωξης και την πρόγνωση της εξέλιξής της, συμβάλλοντας στη στρατηγική της εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής. Ωστόσο, οι εξετάσεις αυτές δεν είναι ακόμα καθιερωμένες σαν σταθεροί κλινικοί δείκτες.
- Ακτινογραφία θώρακος. Αρχικά, αναμένεται αρνητική 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 αντιμικροβιακής αγωγής. Επισημαίνεται ότι με HRCT θώρακος αποκαλύπτεται λοίμωξη σε >50% των ασθενών με φυσιολογική ακτινογραφία.

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

Χαρακτηριστικό	Βαθμός
• Κατάσταση βασικής νόσου	
• Απουσία 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.

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 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 κάλυψη συνεχώς και επί μονίμου βάσεως.

3. ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ

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 δυναμικά 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 είναι σπανιότερες και έχουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά.

3.2. Κριτήρια επιλογής εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής

Η εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή βασίζεται κυρίως στα επιδημιολογικά δεδομένα 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 βλεννογόνο.

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 (σαν 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 της ίδιας ομάδας και την τυχόν παρουσία τοπικών επιδημιών στο νοσοκομείο (π.χ. από *Klebsiella* spp. ή *P. aeruginosa* ή *Acinetobacter* spp. ευαίσθητα μόνο στην κολιμυκίνη, ή από VRE ή MRSA).

3.3. Φάρμακα εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής

Η αρχική εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή περιλαμβάνει συνήθως μονοθεραπεία με μία αντιψευδομοναδική β-λακτάμη όπως ή πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη, ή μία καρβαπενέμη (ιμιπενέμη, μεροπενέμη, ντοριπενέμη). Η κεφεπίμη μπορεί να χρησιμοποιηθεί αν τα τοπικά δεδομένα της αντοχής το επιτρέπουν. Η κεφταζιδίμη στους ασθενείς με βλεννογονίτιδα δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία λόγω της μη δραστηριότητά της έναντι στρεπτοκόκκων. Σε αυτή την περίπτωση συνδυάζεται με αντιβιοτικό έναντι Gram θετικών.

Η χρήση συνδυασμού αντιμικροβιακών (των ανωτέρω αναφερομένων) με προσθήκη αμινογλυκοσίδης δεν έχει αποδειχθεί να υπερέχει βάσει μετα-αναλύσεων. Εντούτοις, μπορεί να χρησιμοποιηθεί τα πρώτα 3-5 24ωρα για ταχεία μικροβιοκτόνο δράση και πιθανή διεύρυνση του φάσματος. Η χορήγηση της αμινογλυκοσίδης γίνεται σε μία 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.

Δεν συνιστάται η χρήση σιπροφλοξασίνης στο αρχικό εμπειρικό σχήμα, εφόσον στο συγκεκριμένο περιβάλλον χρησιμοποιούνται οι κινολόνες ως προφύλαξη. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί αν δεν υπάρχει άλλη επιλογή και εφόσον δεν χρησιμοποιείται ως χημειοπροφύλαξη στο συγκεκριμένο κέντρο, αλλά λόγω της μη δραστηριότητας σε στρεπτοκόκκους πρέπει να συνδυάζεται με αντιβιοτικό έναντι Gram θετικών, ειδικά αν ο ασθενής έχει συμπτώματα βλεννογονίτιδας.

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

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 στις λοιμώξεις του νοσοκομείου, συνιστάται η προσθήκη στο αρχικό εμπειρικό σχήμα κολιστίνης ή τιγκεκυκλίνης, ειδικά αν ο ασθενής έχει σημεία σοβαρής σήψης. Αν δεν απμονωθεί στη συνέχεια παθογόνο που παράγει καρβαπενεμάσες αυτά θα διακόπτονται.

Πίνακας 2. Συνιστώμενη δοσολογία των συχνότερα χρησιμοποιούμενων αντιβιοτικών 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
Ντοριπενέμη (σε 4ωρη έγχυση)	IV	1 g/8ωρο
Μοξιφλοξασίνη	IV/PO	400 mg/24ωρο
Λεβοφλοξασίνη	IV/PO	750 mg/24ωρο ή 500 mg/12ωρο
Σπροφλοξασίνη	IV	400 mg/8ωρο ή 750 mg ή 1 g/12ωρο
Αμικασίνη ^β	IV	15 mg/kg/24ωρο
Γενταμικίνη ^β	IV	7 mg/kg/24ωρο
Τομπραμικίνη ^β	IV	7 mg/kg/24ωρο
Πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη	IV	4,5 g/6ωρο
Βανκομικίνη ^γ	IV	1 g (15-20 mg/kg)/12ωρο
Τεικοπλανίνη ^δ	IV	10 mg/kg/24ωρο
Λινεζολίδη	IV	600 mg/12ωρο
Δαπτομικίνη	IV	6-10 mg/kg/24ωρο
Κολιστίνη (methanesulphonate)	IV	Δόση φόρτισης 9.000.000 και ακολούθως 4.500.000/12ωρο
Τιγκεκυκλίνη	IV	Δόση φόρτισης 100 mg και ακολούθως 50 mg/12ωρο

* Για φυσιολογική νεφρική λειτουργία σε ενήλικα.

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

^β Προηγείται δόση φόρτισης για τομπραμικίνη και γενταμικίνη με 3 mg/kg, για τη, δε, αμικασίνη με 10 mg/kg. Τα ελάχιστα (trough) επίπεδα για γενταμικίνη και τομπραμικίνη πρέπει να είναι <1 μg/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 βανκομικίνη δεν χρησιμοποιείται αν το παθογόνο έχει MIC >1 mg/L.

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

3.4. Εμπειρική θεραπεία έναντι Gram θετικών μικροοργανισμών

Μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες και μετα-αναλύσεις έχουν τεκμηριώσει ότι η μη κάλυψη των Gram θετικών (συνήθως με βανκομικίνη για δράση έναντι σταφυλόκοκκων ανθεκτικών στη μεθικιλίνη) στο αρχικό εμπειρικό σχήμα δεν οδηγεί σε αυξημένη θνητότητα ή νοσηρότητα. Η προσθήκη αντιβιοτικών,

δραστικών έναντι των Gram θετικών, μπορεί να γίνει από την αρχή ή στην πορεία βάσει ενδείξεων. Ενδείξεις για τη χορήγηση της βανκομυκίνης ή γενικά κάλυψης έναντι Gram θετικών μικροοργανισμών αποτελούν:

- Αιμοδυναμική αστάθεια (κίνδυνος σηπτικής καταπληξίας) ή παρουσία άλλων σημείων σοβαρής σήψης.
- Παρουσία κλινικών σημείων λοίμωξης από Gram θετικούς μικροοργανισμούς (ΚΦΚ, μαλακών μορίων, στοματικής κοιλότητας).
- Ενημέρωση από το μικροβιολογικό εργαστήριο για Gram θετικό μικροοργανισμό στο αίμα.
- Παρουσία γνωστού αποικισμού από MRSA ή VRE.
- Παρουσία σημείων σοβαρής βλεννογονίτιδας ειδικά αν έχει προηγηθεί χορήγηση κινολόνης ως προφύλαξη και αν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί κεφαζιδίμη ως εμπειρική θεραπεία.
- Τα γλυκοπεπτιδία (κυρίως η βανκομυκίνη και σε μικρότερο βαθμό η τεϊκοπλανίνη), έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως και είναι αυτά που συνιστώνται, επί ενδείξεων, για θεραπεία λοιμώξεων από Gram θετικούς μικροοργανισμούς. Εναλλακτικά, σε περίπτωση λοίμωξης από MRSA ή VRE μπορούν να χρησιμοποιηθούν η λινεζολίδη και η δαπτομυκίνη. Σημειώνεται η μη δραστηριότητα της δαπτομυκίνης στις λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού και η πιθανή καθυστέρηση ανάπλασης του μυελού που έχει παρατηρηθεί με τη χρήση λινεζολίδης.

3.5. Εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή για ασθενή χαμηλού κινδύνου στο σπίτι

Στον ασθενή που θα χαρακτηριστεί χαμηλού κινδύνου (με συμπαγή όγκο, που αναμένεται να έχει μικρής διάρκειας (<7 ημέρες) ουδετεροπενία, με πυρετό χωρίς εστία λοίμωξης, χωρίς συνυπάρχουσες νοσηρές οντότητες, με σταθερή κλινική εικόνα, χωρίς συμπτώματα από το γαστρεντερικό και με ικανοποιητική φροντίδα στο σπίτι), χορηγείται συνδυασμός αμοξικιλίνης/κλαβουλανικού και σιπροφλοξασίνης. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την εναλλακτική χρήση των νεωτέρων κινολονών (μοξιφλοξασίνη, λεβοφλοξασίνη).

4. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ

4.1. Στρατηγική κατά τη διάρκεια του επεισοδίου (Σχήματα 1,2,3)

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 πολυμορφοκυττάρων ≥ 500 μl .

Αν έχει απομονωθεί παθογόνο, η αγωγή προσαρμόζεται σε αυτό, αλλά αποφεύγεται η αποκλιμάκωση σε στενού εύρους αντιμικροβιακή αγωγή (κίνδυνος επιλοίμωσης).

Αν τεκμηριωθεί βακτηριαμία κεντρικού καθετήρα (εμφυτευμένου), χωρίς φλεγμονή του σημείου εισόδου, μπορεί να γίνει αρχικά προσπάθεια διάσωσης του με κατάλληλη ενδοφλέβια αντιμικροβιακή αγωγή και ταυτόχρονο αντιμικροβιακό «κλείδωμα» (lock therapy) των αυλών του (βλ. κεφάλαιο οδηγιών αντιμετώπισης λοιμώξεων ΚΦΚ).

Αν υπάρχουν σημεία εστιακής λοίμωξης, η διάρκεια αγωγής είναι η ενδειγμένη για τη διαγνωσθείσα λοίμωξη και μέχρι την άνοδο των πολυμορφοκυττάρων ≥ 500 μl (όποιο διάστημα είναι μεγαλύτερο).

4.2. Στρατηγική επί επιμένου πυρετού

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, μεταγίσεων, GVHD, φλεβίτιδας, φαρμάκων, κ.λπ.).

Συνιστάται CT θώρακος και παραρρινίων στο πλαίσιο πρώιμης διάγνωσης πιθανής συστηματικής μυκητίασης.

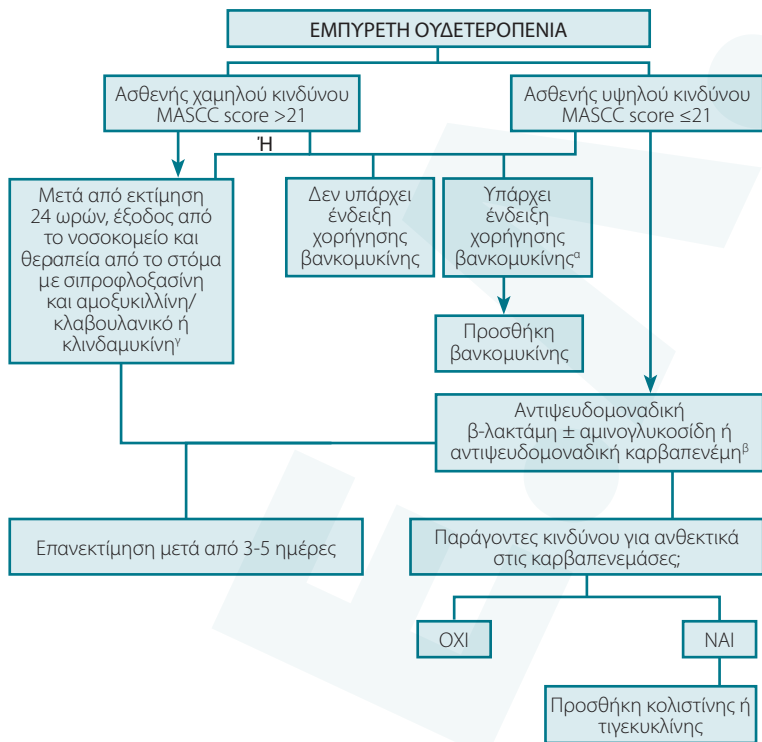
Τυφή αφαίρεση ΚΦΚ, χωρίς σαφείς ενδείξεις συμμετοχής τους στη λοίμωξη, δεν συνιστάται.

Η εμπειρική προσθήκη γλυκοπεπτιδίων δεν συνιστάται.

Εάν ο πυρετός παραμένει «αγνώστου αιτιολογίας» μετά από 5-7 ημέρες, συνιστάται η προσθήκη εμπειρικής αντιμυκητιακής αγωγής, με ή χωρίς αλλαγή του αντιμικροβιακού σχήματος. Διακοπή ή αλλαγή των αντιμικροβιακών δεν συνιστάται. Αν υπάρχει η δυνατότητα μέτρησης γαλακτομανάνης 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 αντιμυκητιακή 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 διαγνωστικά.

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.



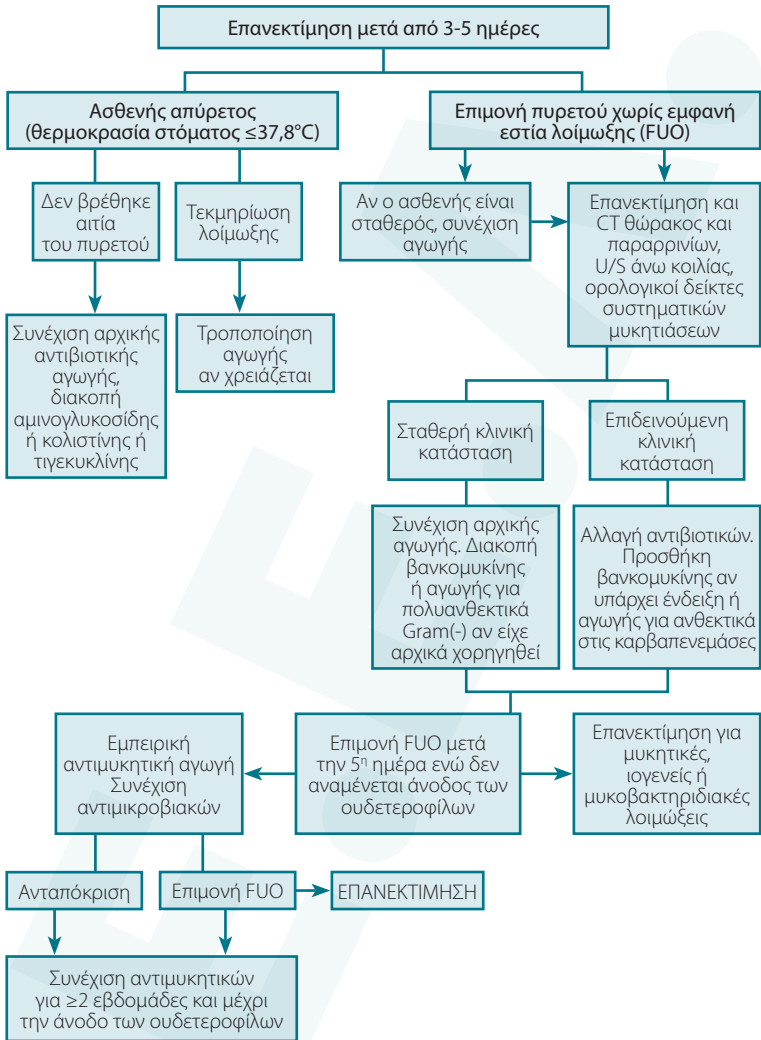
^α Αιμοδυναμική αστάθεια, φορέα MRSA, κλινικά σημεία Gram θετικής λοίμωξης.

^β Ανάλογα με την τοπική επιδημιολογία της αντοχής και την προηγηθείσα χορήγηση αντιβιοτικών.

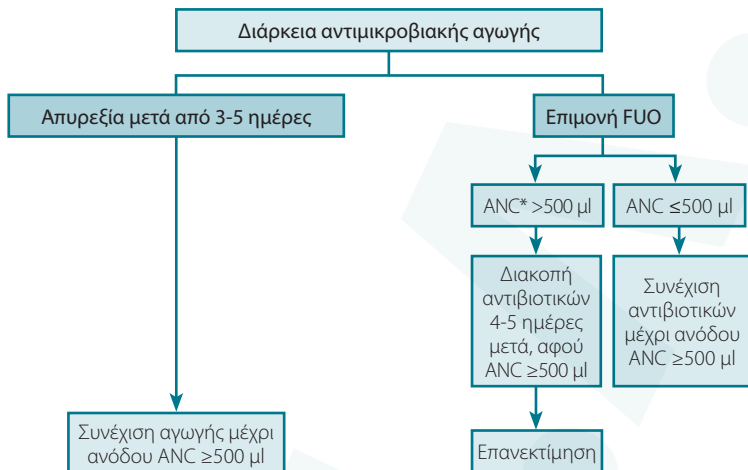
αντιψευδομοναδική β-λακτάμη=κεφταζιδίμη, κεφεπίμη, πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη
αντιψευδομοναδική καρβαπενέμη=ιμπενέμη, μεροπενέμη, ντοριπενέμη.

^γ Απαιτείται δυνατότητα επαρκούς φροντίδας στο σπίτι και ικανότητα ταχείας πρόσβασης στο νοσοκομείο.

Σχήμα 2. Επανεκτίμηση ουδετεροφιλικού ασθενούς επί επιμονής του πυρετού.



Σχήμα 3. Διάρκεια αντιμικροβιακής αγωγής.



* Απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων.

5. ΜΥΚΗΤΙΚΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

5.1. Πιθανότητες και είδος μυκητικής λοίμωξης

Την πρώτη εβδομάδα της ουδετεροπενίας οι προσπάθειες για τη διάγνωση κατευθύνονται σε βακτηριακό αίτιο πυρετού. Με τη χορήγηση αντιμικροβιακών και την παράταση της ουδετεροπενίας προκύπτει κίνδυνος μυκητικών λοιμώξεων με συχνότερα αίτια τα *Candida* spp. (2^η-3^η εβδομάδα ουδετεροπενίας) και τα *Aspergillus* spp. (≥3^η εβδομάδα ουδετεροπενίας). Ουδετεροπενία που διαρκεί ≤1 εβδομάδα συνήθως δεν συνοδεύεται από κίνδυνο συστηματικής μυκητίασης. Οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αλλογενή μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο μυκητικών λοιμώξεων, λόγω παρατεταμένης ουδετεροπενίας και συνύπαρξης άλλων παραγόντων ανοσοκαταστολής (GVHD, κορτικοειδή). Αναδυόμενα παθογόνα αποτελούν τα είδη *Mucor*, *Scedosporium*, *Acremonium*, *Trichosporon*, *Alternaria* κ.ά., όπως και είδη non-*albicans Candidae* και non-*fumigatus Aspergilli*.

5.2. Κριτήρια έναρξης της εμπειρικής αντιμυκητικής 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, αλλά όχι αποδείξεις. Καθυστερήση στη θεραπεία επιδρά άμεσα στην αποτελεσματικότητά της. Έτσι, προκύπτει η ανάγκη χορήγησης εμπειρικής

αντιμυκητικής αγωγής στον πυρέσσοντα ουδετεροπενικό χωρίς εστία λοίμωξης που δεν ανταποκρίνεται στην εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή μετά από 5-7 ημέρες θεραπείας και που η διάρκεια της ουδετεροπενίας αναμένεται να είναι > από 7 ημέρες. Η παρουσία σημείων και συμπτωμάτων όπως η προοδευτική επιδείνωση της γενικής κατάστασης του αρρώστου, η εμφάνιση πνευμονικών διηθημάτων στην ακτινογραφία ή την CT θώρακος (που δεν συνοδεύεται από υποξαιμία), η εμφάνιση ύποπτων δερματικών βλαβών ή φλεγμονής της περιοχής οφθαλμού-κόγχου ή των παραρρινίων ή νέκρωση της υπερώας ή μελανό ρινικό έκκριμα, συμπτώματα από το ΚΝΣ, πιθανά αποστημάτια κατά την απεικόνιση ήπατος και σπληνός, σημαντικός αποικισμός (>10⁴ CFU/ml) περισσότερων των δύο συστημάτων από *Candida* spp., όπως και αυξανόμενοι τίτλοι γαλακτομαννάνης στον ορό, πρέπει να οδηγήσουν άμεσα στην έναρξη αντιμυκητικής αγωγής.

5.3. Σημασία προηγούμενης μυκητικής λοίμωξης

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

5.4. Φάρμακα εμπειρικής αντιμυκητικής αγωγής

Η εμπειρική αντιμυκητική αγωγή περιλαμβάνει χορήγηση αμφοτερικίνης Β ή/και των λιπιδικών μορφών της, ή μίας εχινοκανδίνης (κασποφουγκίνη, μикаφουγκίνη, ανιντουλαφουγκίνη) ή βορικοναζόλης, ιδιαίτερα επί υποψίας ασπεργίλλωσης, οπότε η βορικοναζόλη αποτελεί και θεραπεία εκλογής. Οι λιπιδικές μορφές αμφοτερικίνης Β προτιμώνται έναντι της συμβατικής μορφής της, λόγω μικρότερης τοξικότητας. Η ενδοφλέβιος βορικοναζόλη δεν χορηγείται αν η κάθαρση κρεατινίνης είναι <50 ml/min. Οι λοιμώξεις από *Mucor* εμφανίζουν ανταπόκριση στην αμφοτερικίνη Β και την ποσακοναζόλη, η οποία προς το παρόν υπάρχει μόνο σε από του στόματος μορφή, σε συνδυασμό με χειρουργικό καθαρισμό. Η ιτρακοναζόλη περιλαμβάνει στο φάσμα της και τον ασπέργιλλο, αλλά παρουσιάζει κυμαινόμενη απορρόφηση χορηγούμενη από το στόμα. Τελευταία το φάρμακο αυτό κυκλοφορεί και σε IV μορφή. Σημειωτέον ότι διάφορα είδη *Candida* παρουσιάζουν αυξανόμενη αντοχή στο συγκεκριμένο φάρμακο. Η ενδοφλέβια φλουκοναζόλη αποτελεί φάρμακο εκλογής για συστηματική καντιντίαση σε ασθενείς σχετικά χαμηλού κινδύνου, οι οποίοι δεν έχουν λάβει φλουκοναζόλη στο πλαίσιο χημειοπροφύλαξης και στους οποίους το είδος της *Candida* ταυτοποιείται σε *albicans*, *parapsilosis* ή *tropicalis*. Η *Candida glabrata* παρουσιάζει αυξανόμενα ποσοστά αντοχής στη φλουκοναζόλη και η *Candida krusei* είναι εγγενώς ανθεκτική στη φλουκοναζόλη, ενώ η *Candida parapsilosis* είναι ανθεκτική στις κανδίνες. Ως εκ τούτου, μέχρι ταυτοποίησης του είδους της *Candida*,

η εμπειρική αγωγή συνιστάται να περιλαμβάνει μία εχينوκανδίνη (επί υποψίας *Candida parapsilosis* η κανδίνη πρέπει να αποφεύγεται ή η θεραπεία να αλλάξει σε φλουконаζόλη ή βορικοναζόλη επί ταυτοποίησης *Candida parapsilosis*) ή αμφοτεरिकίνη ή βορικοναζόλη (βλ. Πίνακα 3 για τη δοσολογία αντιμυκητικών φαρμάκων και Πίνακα 4 για τη θεραπεία εκλογής των συχνότερων μυκητικών λοιμώξεων στην Ελλάδα).

Πίνακας 3. Συνιστώμενη δοσολογία των συχνότερα χρησιμοποιούμενων αντιμυκητιακών στην εμπύρετη ουδετεροπενία.

Αντιμυκητιακό	Οδός χορήγησης	Δοσολογία
Αμφοτερικίνη Β (κλασική)	IV	0,6-1 mg/kg/24ωρο
Λιπιδική αμφοτερικίνη Β		
Ambisome	IV	3-10 mg/kg/24ωρο ^α
Abelcet	IV	5 mg/kg/24ωρο
Φλουконаζόλη	IV/PO	200-800 mg/24ωρο ^β
Ιτρακοναζόλη	PO (solution)	200 mg/12ωρο
	IV	200 mg/12ωρο για 2 ημέρες μετά 200 mg/24ωρο
Βορικοναζόλη	IV/PO	4 mg/kg/12ωρο ^γ
Ποσακοναζόλη	PO	200 mg/6ωρο ή 400 mg/12ωρο με φαγητό
Κασποφουγκίνη	IV	50 mg/24ωρο ^δ
Μικαφουγκίνη	IV	100 mg/24ωρο ^ε
Ανιτουλαφουγκίνη	IV	100 mg/24ωρο ^ς

^α Ανάλογα με το είδος της λοίμωξης: Η χαμηλή δοσολογία 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)/24ωρο 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 βάρος σώματος >80 kg.

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

^ς Προηγείται φόρτιση με 200 mg το πρώτο 24ωρο.

Πίνακας 4. Θεραπεία εκλογής και εναλλακτική θεραπεία συχνότερων μυκητικών λοιμώξεων.

Μυκητική λοίμωξη (πιθανή ή τεκμηριωμένη)	Προτεινόμενη θεραπεία	Εναλλακτική θεραπεία
Λοίμωξη από <i>Candida</i> sp. Προ ταυτοποίησης <i>Candida albicans, tropicalis</i>	Εχινοκανδίνη ^α Φλουконаζόλη	Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β ^β Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β ^β Εχινοκανδίνη, Βορικοναζόλη
<i>Candida glabrata</i> <i>Candida krusei</i>	Εχινοκανδίνη Εχινοκανδίνη	Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β ^β Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β ^β Βορικοναζόλη
<i>Candida parapsilosis</i>	Φλουконаζόλη	Λιπιδιακή μορφή αμφοτερικίνης Β ^β Βορικοναζόλη
Ασπεργίλλωση (<i>Aspergillus</i> sp.)	Βορικοναζόλη	Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β ^β Εχινοκανδίνες, ^α Ιτρακοναζόλη, Ποσακοναζόλη
Φουζαρίωση (<i>Fusarium</i> sp.)	Βορικοναζόλη	Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β ^β
Ζυγομυκητίαση/ Μουκορμύκωση (<i>zygomycetes</i> sp./ <i>mucorales</i> sp.)	Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β ^β	Ποσακοναζόλη
Φαιουφομυκώσεις <i>Scedosporium prolificans,</i> <i>Alternaria, Bipolaris, Curvularia</i> <i>Exophiala</i> κ.ά.	Ιτρακοναζόλη + χειρουργικός καθαρισμός	Βορικοναζόλη Ποσακοναζόλη
<i>Scedodporium apiospermum</i>	Βορικοναζόλη	Ιτρακοναζόλη
Νόσος από <i>Penicillium</i> sp.	Λιπιδική αμφοτερικίνη Β ^β	Ιτρακοναζόλη
Σποροτρίχωση Δερματική Διάσπαρτη, μηνιγγική	Ιτρακοναζόλη Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β ^β	Φλουконаζόλη Φλουконаζόλη
Κρυπτοκόκκωση	Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β ^β + φλουοκυτοσίνη (2 εβδ.) Ακολουθως φλουκοναζόλη	Φλουκοναζόλη + φλουοκυτοσίνη (2 εβδ.) Ακολουθως φλουκοναζόλη
Εμπειρική θεραπεία εμπύρετης ουδετεροπενίας	Λιπιδική μορφή αμφοτερικίνης Β ^β Εχινοκανδίνη	Βορικοναζόλη

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

5.5. Διάρκεια της εμπειρικής αντιμυκητικής αγωγής

Αν ο ασθενής είναι απύρετος και τα ουδετερόφιλα έχουν αποκατασταθεί, η θεραπεία μπορεί να διακοπεί.

Αν ο ασθενής είναι απύρετος και κλινικά σταθερός αλλά η ουδετεροπενία επιμένει, η αγωγή μπορεί να διακοπεί μετά από 2 εβδομάδες.

Αν ο ασθενής είναι κλινικά ασταθής και ο πυρετός επιμένει, η αγωγή συνεχίζεται μέχρι υποχώρησης του πυρετού και αποκατάστασης της ουδετεροπενίας.

Σε τεκμηριωμένη συστηματική μυκητίαση, η θεραπεία συνεχίζεται μέχρι πλήρους υποχώρησης των κλινικών και παρακλινικών σημείων της λοίμωξης, διάστημα που μπορεί να παραταθεί για μήνες.

5.6. Συνδυασμός αντιμυκητικών

Η συνδυασμένη αντιμυκητική 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 ασπεργίλλωσης, συνιστάται ο συνδυασμός βορικοναζόλης και 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 συγκεντρώσεων 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. ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

6.1. Ιοί που προσβάλλουν ουδετεροπενικούς

Λοιμώξεις από ερπητοϊούς με σημαντική νοσηρότητα παρατηρούνται σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση προγονικών 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 και 2 (HSV1, HSV2), 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, VZV και CMV) ή και κολίτιδα και αμφιβληστροειδίτιδα (CMV). Ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV) προσβάλλει επίσης ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση που είναι ομοίως ευαίσθητοι και στους ιούς της γρίπης και της παραϊνφλουέντζας.

6.2 Αντι-ϊική Θεραπεία

Η εμπειρική αντι-ϊική 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 ανοσοκατασταλμένους 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 φροσκαρνέτη δίδεται σε περιπτώσεις ανθεκτικής ή επιμένουσας εγκεφαλίτιδας ή αμφιβληστροειδίτιδας από CMV (βλ. Πίνακα 5 για δόσεις κυριότερων αντι-ϊικών φαρμάκων).

Πίνακας 5. Δοσολογία αντι-ϊικών φαρμάκων.

Φάρμακο	Προφύλαξη - Θεραπεία
Ακυκλοβίρη ^ο	<p>Προφύλαξη: HSV οροθετικοί ασθενείς με αυτόλογη ή αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων ή οξεία μυελογενή λευχαιμία 800 mg/12 h (PO)</p> <p>VZV σε ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων 800 mg/12 h (PO)</p> <p>CMV σε ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων 800 mg/6 h (PO)</p> <p>Θεραπεία: HSV λοίμωξη δέρματος - βλεννογόνων: Σε ανοσοκατασταλμένους 5 mg/kg/8 h (IV) για 7 ημ. (έχει αναφερθεί και >14 ημ.) HSV εγκεφαλίτιδα: 10 mg/kg/8 h (IV) για 10 ημ. Έχει αναφερθεί και 15 mg/kg/8 h για 14-21 ημ. VZV λοίμωξη: Σε ανοσοκατασταλμένους 10 mg/kg/8 h (IV) για 7 ημ. Ανεμειολογία: Σε ανοσοκατασταλμένους 10 mg/kg/8 h (IV) για 7 ημ.</p>
Βαλακυκλοβίρη ^ο	<p>Προφύλαξη: HSV ή VZV 500 mg/12 h ή 500 mg/8 h (PO) και CMV σε ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων 2 g/6 h (PO)</p> <p>Θεραπεία: HSV ή VZV 1 g/8 h (PO)</p>
Φαμκυκλοβίρη	<p>Προφύλαξη: HSV ή VZV 250 mg/12 h (PO)</p> <p>Θεραπεία: HSV 250 mg/8 h (PO) και VZV 500 mg/8 h (PO)</p>

Φάρμακο	Προφύλαξη - Θεραπεία
Γανσουκλοβίρη	Προφύλαξη: CMV λοίμωξη: 5 mg/kg/24 h (IV) 5 ημ. την εβδομάδα από την εγκατάσταση των κυτάρων έως 100 ημ. μετά την αλλογενή μεταμόσχευση Έγκαιρη (preemptive) θεραπεία για CMV λοίμωξη: 5 mg/kg/12 h (IV) για 14 ημ. Επί επιμονής CMV: 2 ακόμη εβδομάδες με 6 mg/kg/24 h (IV) 5 ημ. την εβδομάδα Θεραπεία για CMV: Δόση εφόδου: 5 mg/kg/12 h (IV) για 14-21 ημ. Δόση συντήρησης: 5 mg/kg/24 h (IV)
Βαλγκανουκλοβίρη	Προφύλαξη για CMV: 900 mg/24 h Έγκαιρη (preemptive) θεραπεία για CMV: 900 mg/12 h (PO) για 14 ημ. Επιπλέον χορήγηση 900 mg/24 h για 7 ημέρες μετά την αρνητικοποίηση του ορού
Φοσκαρνέτη	Προφύλαξη: CMV λοίμωξη: 60 mg/kg/8 h ή 60 mg/kg/12 h για 7 ημ. μετά 90-120 mg/kg/24 h (IV) έως ημ. 100 μετά την αλλογενή μεταμόσχευση Έγκαιρη (preemptive) θεραπεία για CMV: 60 mg/kg/12 h (IV) για 14 ημ. Επί επιμονής CMV 2-4 ακόμη εβδομάδες με δόση 90 mg/kg/24 h (IV) 5 ημ. την εβδομάδα Θεραπεία για CMV: 90 mg/kg/12 h (IV) για 2 εβδομάδες, και ακολούθως 120 mg/kg/24 h (IV) για ≥2 εβδομάδες Θεραπεία HSV ανθεκτικού στην ακυκλοβίρη: 40 mg/kg/8 h (IV) για 7-10 ημ.
Ριμπαβιρίνη	Θεραπεία RSV: 6 g (aerosol inhalation) για 12-18 h/24 h για 3 έως 7 ημ.
Οσελταμιβίρη ^β	Προφύλαξη Influenza A & B: 75 mg/24 h (PO) για 10 ημ. Θεραπεία Influenza A & B: 75 mg/12 h (PO) για 5 ημ.
Ζαναμιβίρη ^β	Προφύλαξη Influenza A & B: Δύο εισπνοές/24 h (5 mg/oral inhalation) για 10 ημ. Θεραπεία Influenza A & B: Δύο εισπνοές κάθε 12 h για 5 ημ. (5 mg/oral inhalation)

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

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

7. ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ

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 ακόμα 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. Με τη χρήση των αυξητικών παραγόντων, οι μεταγγίσεις ουδετεροφίλων έγιναν σπάνιες και πραγματοποιούνται μόνο επί βαριάς και επιμένουσας ουδετεροπενίας.

7.2. Προφυλακτική χορήγηση αυξητικών παραγόντων

Οι αυξητικοί παράγοντες μπορούν να χρησιμοποιηθούν προφυλακτικά σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με αναμενόμενη μακρά διάρκεια ουδετεροπενίας (≥ 7 -10 ημέρες) και σημαντικό κίνδυνο για εμπύρετο επεισόδιο ($>20\%$). Η χορήγησή τους μπορεί να μειώσει τον απαιτούμενο χρόνο για την αποκατάσταση των ουδετεροφίλων και τη συχνότητα εμφάνισης εμπύρετων επεισοδίων, δεν έχει όμως αποδειχθεί να μειώνει τη συνολική θνητότητα των ασθενών που λαμβάνουν αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία.

8. ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

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 ανοχής. Σημειώνεται όμως, ότι σήμερα υπάρχουν τα βιβλιογραφικά δεδομένα που υποστηρίζουν μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας που σχετίζεται με λοίμωξη, αλλά όχι της συνολικής θνητότητας, με τη χρήση προφύλαξης με κινολόνες σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (πολυμορφοπύρρηνα ≤ 100 για >7 ημέρες). Σημειώνεται βέβαια και η ανάγκη συνεχούς παρακολούθησης της ανοχής όπου αυτή η πρακτική εφαρμόζεται.

Ως εκ τούτου, σε επιλεγμένες ομάδες ασθενών, όπως οι ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων και οι ασθενείς υπό εντατική χημειοθεραπεία για αιματολογικές κακοήθειες, με αναμενόμενη διάρκεια σοβαρής (≤ 100) ουδετεροπενίας >7 ημέρες, δεν μπορεί να αποκλεισθεί όφελος από την αντιμικροβιακή προφύλαξη με χορήγηση κινολονών από το στόμα ή ενδοφλεβίως, με την προϋπόθεση ότι οι κινολόνες και κυρίως η σιπροφλοξασίνη που χορηγείται κατά κανόνα, διατηρούν τη δραστηριότητά τους έναντι των Gram αρνητικών μικροοργανισμών του νοσοκομείου στο οποίο πρόκειται να χρησιμοποιηθούν. Σημειώνεται ότι οι ασθενείς υψηλού κινδύνου για λοιμώδεις επιπλοκές συνήθως παραμένουν νοσηλεύόμενοι κατά το διάστημα της απύρετης ουδετεροπενίας. Η χορήγηση της χημειοπροφύλαξης διαρκεί μέχρι την αποκατάσταση των ουδετεροφίλων (>500 μl) ή μέχρι την εμφάνιση εμπύρετου επεισοδίου.

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 (PCP), στους οποίους περιλαμβάνονται και εκείνοι με αλλογενή μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων, χρόνια λεμφογενή λευχαιμία ή λέμφωμα, χρόνια λήψη κορτικοειδών ή λήψη φαρμάκων, που επί μήνες καταστέλλουν την κυτταρική ανοσία, όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα, τα ανάλογα των πουρινών και οι ταξάνες, συνιστάται η λήψη τριμεθοπρίμης-σουλφαμεθοξαζόλης σε δοσολογία 480 ή 960 mg/24ωρο ή 960 mg/48ωρο. 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. ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΚΗ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

9.1. Προφύλαξη κατά των επιφανειακών μυκητιάσεων και της καντιντίασης

Ο ρόλος της φλουконаζόλης, της μικαφουγκίνης και της βορικοναζόλης στην πρόληψη των μυκητιάσεων και προπαντός της συστηματικής καντιντίασης σε ασθενείς με αλλογενή μεταμόσχευση προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων έχει κατοχυρωθεί και ως εκ τούτου, συνιστάται η χορήγησή του σε όλους αυτούς τους ασθενείς, σε δόση 400 mg/24ωρο η φλουконаζόλη, 50 mg/24ωρο η μικαφουγκίνη και 200 mg x 2/24ωρο η βορικοναζόλη για την περίοδο από την ημέρα της μεταμόσχευσης μέχρι την εγκατάσταση του μοσχεύματος (engraftment).

9.2. Προφύλαξη κατά των υφομυκητιάσεων

Προφύλαξη με ποσακοναζόλη έναντι του ασπεργίλλου (και των υπολοίπων υφομυκητιάσεων), συνιστάται σε ενήλικους ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία ή μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο που λαμβάνουν εντατική χημειοθεραπεία και σε ασθενείς με μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, εφόσον προηγήθηκε και έπεται της μεταμόσχευσης μακρά περίοδος σοβαρής

ουδετεροπενίας (>15 ημέρες). Προσφάτως, και η βορικοναζόλη απεδείχθη αποτελεσματική για πρόληψη υφομυκητιάσεων στον ίδιο πληθυσμό ασθενών. Η απόφαση για χορήγηση προφύλαξης θα πρέπει στηρίζεται και στη συχνότητα των συστηματικών υφομυκητιάσεων στο κάθε κέντρο.

10. ΑΝΤΙ-ΙΙΚΗ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

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 ανοσοκατασταλαμένους λόγω λήψης φλουδαραβίνης κατά τη διάρκεια των κύκλων θεραπείας.

11. ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ

11.1. HEPA φίλτρα

Η παρουσία φίλτρων HEPA (High Efficiency Particulate Air) στα δωμάτια ουδετεροπενικών ασθενών θεωρείται αποτελεσματική για την πρόληψη υφομυκητιάσεων. Συνιστάται σε συνδυασμό με περιβάλλον θετικής πίεσης (>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 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.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bucavene G., Micozzi A., Menichetti F. et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med.* 2005;353:977-987.
2. Chamilos G., Bamias A., Efstathiou E. et al. Outpatient treatment of low-risk neutropenic fever in cancer patients using oral moxifloxacin. *Cancer.* 2005;103:2629-35.
3. Cornery O.A., Maertens J., Winston D.J. et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med.* 2007;356:348-59.
4. Cuenca-Estrella M., Verweij P.E., Arendrup M.C. et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: Diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 7:9-18.
5. Cullen M., Steven N., Billingham L. et al. Antibiotic prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med.* 2005;353:988-998.
6. Freifeld A., Bow E.J., Sepkowitz K.A. et al. Clinical practice guidelines 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-e932.
7. Giamarellos-Bourboulis E.J., Grecka P., Poulakou G. et al. Assessment of procalcitonin as a diagnostic marker of underlying infection in patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2001;32:1718-25.
8. Hirata Y., Yokote T., Kobayashi K. et al. Antifungal prophylaxis with micafungin in neutropenic patients with hematological malignancies. *Leuk Lymphoma.* 2010;51:853-859.
9. Jaksic B., Martinelli G., Peez-Oteyza J. et al. Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2006;42:597-607.
10. Klastersky J., Paesmans M., Rubenstein EB. et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* 2000;18:3038-51.
11. Lyman G.H., Kleiner J.M. Summary and comparison of myeloid growth factor guidelines in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer Treat Res.* 2011;157:145-65.
12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines www.nccn.org (Accessed on February 4, 2011).
13. Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D. et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:503-35.
14. Paul M., Soares-weiser K., Leibovici L. β lactam monotherapy versus β lactam-aminoglycoside combination for fever with neutropenia: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003;327:1111-21.
15. Paul M., Yahav D., Fraser A., Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:176-89.
16. Persson L., Soderquist B., Engvall P. Assessment of systemic inflammation markers to differentiate a stable from a deteriorating clinical course in patients with febrile neutropenia. *Eur J Haematol.* 2005;74:297-303.

17. Plachouras D., Karvanen M., Friberg L.E. et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:3430-6.
18. Siegel J.D., Rhinehart E., Jackson M. et al. Guideline for isolation precautions: Preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am J Infect Control.* 2007;35:s65-164.
19. Singh N., Limaye A.P., Forrest G. et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: A prospective, multicenter, observational study. *Transplantation.* 2006;81:320-6.
20. Toubai T., Tanaka J., Ota S. et al. Efficacy and safety of micafungin in febrile neutropenic patients treated for hematological malignancies. *Intern Med.* 2007;46:3-9.
21. Ullmann A.J., Akova M., Herbrecht R. et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: Adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 7:53-67.
22. Van de Wetering M.D., de Witte M.A., Kremer L.C.M. et al. Efficacy of oral prophylactic antibiotics in neutropenic afebrile oncology patients: A systematic review of randomised controlled trials. *European Journal of Cancer.* 2005;41:1372-82.
23. Vardakas K.Z., Samonis G., Chrysanthopoulou S.A. et al. Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:431-9.
24. Walsh T.J., Anaissie E.J., Denning D.W. et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;46:327-60.