

- Kiterjedt, roncsoló sérülések, polytrauma miatt végzett és/vagy szövődményes műtétek, illetve immunszuppresszióval is járó beavatkozások – pl. szervátültetések – külön, a védőoltási szaktanácsadók orvosaival konzultált, egyedi oltási tervet igényelnek.

Az irányelvet az Advance Course on Vaccinology (ADVAC) nemzetközi diplomával igazolt, képesített védőoltási szaktanácsadók állították össze, szponzori tevékenység vagy befolyás munkájukban nem játszott szerepet.

Irodalomjegyzék:

1. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): General recommendations on immunization. MMWR Recomm Rep. 2006 Dec 1;55(RR-15):1-48. Erratum in: MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2006 Dec 8;55(48):1303. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007 Mar 23;56(11):256. Pediatrics. 2007 May;119(5):1008.
2. Budai J, Velkey Gy: Teendő oltások és műtétek egybeesése esetén. Módszertani levél, 2000.
3. Burns, V, Caroll B: Antibody response to vaccination and psychosocial stress in humans: relationships and mechanisms. Vaccine, 2003;21:2523.
4. Robert Koch Insititute: Epidemiologisches Bulletin, No30, 2004.
5. Immunisation against infectious diseases :The Green Book, NHS, 2006.
6. Short JA, van der Walt JH, Zoanetti DC: Immunisation and anesthesia - an international survey. Paediatr Anaesth. 2006 May;16(5):514-22.

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja

A neutropeniás beteg fertőzéseinek megelőzéséről és kezeléséről (1. módosított változat)

Készítette: az Infektológiai Szakmai Kollégium és
a Transzfúziológiai és Hematológiai Szakmai Kollégium

ELŐZMÉNYEK ÉS MÓDSZER

A neutropeniás betegek infekciónak kezelésével foglalkozó szakmai ajánlás korábban 2003-ban, majd átdolgozva 2005-ben jelent meg a Transzfúziológiai és Hematológiai Szakmai Kollégium valamint az Infektológiai Szakmai Kollégium közös protokolljaként.

A vezérfonal jelen frissítését a szöveg időszakos karbantartásán túl elsősorban új nemzeti és nemzetközi ajánlások megjelenése, az epidemiológiai környezetben bekövetkezett változások és a terápiás szemlélet hangsúlyváltozásai indokolják.

Az alábbiakban megfogalmazott megállapítások és ajánlások főként a súlyosan neutropeniás (elsősorban malignus alapbetegség miatt kemoterápiával kezelt) betegcsoportokra vonatkoznak. A gombák okozta megbetegedések tárgyalása során esetenként kitérnek a granulocytaszámtól függetlenül előforduló kórképekre, továbbá azokra az infekciókra, melyek jellemző módon a neutropeniát követő szakaszban alakulnak ki. A hemopoetikus őssejt átültetésben részesülők kezelése annak korai, neutropeniás időszakában, a leírtakhoz hasonló elvek szerint történik. Ugyanakkor e betegek ellátása során számos olyan speciális szempont (kockázati tényező, immunológiai szövődmény, gyógyszerkölcsonhatás) merül fel, melynek részletes ismertetése meghaladja a jelen dokumentum kereteit.

A szerzők felhívják a figyelmet arra, hogy a megfogalmazott ajánlások általános jellegűek, ezért konkrét klinikai helyzetben történő alkalmazásuk során körültekintően kell eljárni. Nem ismert ugyanis olyan kezelési séma, gyógyszer vagy gyógyszer kombináció, mely valamennyi neutropeniás beteg esetében – válogatás nélkül – azonos hatékonyságú volna. A betegek komplex ellátásába célszerű a témában járatos infektológust is bevonni. Az alábbiakban felsorolt

antimikrobás szerek javallatait, ellenjavallatait, mellékhatásait, interakcióit illetően nem mellőzhető az alkalmazási előíratok és a vonatkozó szakirodalom gondos tanulmányozása.

EVIDENCIASZINTEK

Az ajánlás megalapozottsága

- A A rendelkezésre álló adatok a módszer alkalmazását egyértelműen alátámasztják.
- B A rendelkezésre álló adatok a módszer alkalmazását nagyrészt alátámasztják.
- C A rendelkezésre álló adatok a módszer alkalmazását csak csekély mértékben támasztják alá.
- D A rendelkezésre álló adatok nagyrészt a módszer alkalmazása ellen szólnak.
- E A rendelkezésre álló adatok egyértelműen a módszer alkalmazása ellen szólnak.

Az evidencia forrása

- I Egy vagy több, randomizált, kontrollált vizsgálat.
- II Egy vagy több, megfelelően tervezett, nem randomizált vizsgálat.
- III Szakértők, bizottságok véleménye, klinikai tapasztalat.

A LÁZAS NEUTROPENIA JELENTŐSÉGE

A neutrophil granulocyták számának jelentős csökkenésének hátterében különféle tényezők állhatnak: kezeletlen hematológiai betegség okozta csontvelői infiltráció vagy aplasia, nem várt gyógyszer mellékhatás (agranulocytosis), citosztaticus kezelés vagy irradiáció. Súlyos neutropenia kialakulásakor – azaz, ha a keringő neutrophilek abszolút száma 0,5 G/l alatti, vagy 1-0,5 G/l között van, és csökken – az infekciók gyakorisága és a következményes halálozás jelentősen növekszik. Adott beteg esetében súlyos/fatális infekció kialakulásának kockázata az alábbi tényezők függvénye: a neutropenia tartama, mélysége, a neutrophilek számának emelkedő vagy csökkenő tendenciája, az egyidejű barriersérülés (mucositis) mértéke, a kolonizáció és a nozokomiális környezet jellege, az esetleges malignus alapbetegség statusa, és az előforduló kísérő betegségek. Mindenképp fokozott kockázatúnak kell tekinteni a nagy dózisú kemoterápiával kezelt acut myeloid leukaemiás betegeket, illetve a bármely kórkép miatt összejt átültetésben részesülőket.

Gyakran az infekció egyetlen tünete a láz. A lázas, neutropeniás betegek mintegy felében kimutatható, vagy okkult infekció zajlik. Ha az abszolút neutrophilszám $<0,1$ G/l, a betegek ötödében bacteriaemia alakul ki. Hypothermia ritkán fordul elő, rossz prognózisra utal. A neutropeniás beteg lázának egyéb oka is lehet (vérkészítmény, gyógyszer), kérdéses esetben azonban fertőzést kell feltételezni.

KLINIKAI TÜNETEK

A gyulladás klasszikus jeleinek hiányában a neutropeniás betegek fertőzései tünetszegények. A bőr és a lágyrészek bakteriális fertőzéseiben hiányozhat az induratio, az erythaema és a suppuratio, pneumoniában a jellegzetes infiltrátum, meningitisben a liquor sejtzaporulata. A húgyúti infekciók – bár ritkák – pyuria nélkül is kialakulhatnak. Mindezek ellenére keresni kell az infekció bármily diszkrét jelét, különösen a leggyakrabban érintett testtájakon. Ezek: a szájüreg és a garat, az oesophagus alsó szakasza, a tüdő, a gáttájék, a szemfenék, a bőr (különösen a punkciók helyén), az intravascularis műanyag eszközök bemenete és a körömágy.

DIAGNOSZTIKA

Lázás neutropenia észlelésekor az 1. táblázat-ban ismertetett vizsgálatok elvégzése szükséges

KEZELÉS

KEZDETI ANTIBAKTERIÁLIS KEZELÉS

Mivel a neutropeniás betegek infekciói gyorsan progrediálhatnak, megfelelő ellátás nélkül halálozási arányuk magas, klinikai tünetek esetén pedig a fertőzés kizárására biztonságos módszer nem áll rendelkezésre, a neutropeniás láz felléptekor valamennyi beteget azonnal empirikus antibakteriális kezelésben kell részesíteni. A terápia a leggyakrabban előforduló, ezen belül a legnagyobb letalitást előidéző bakteriális kórokozók (*P. aeruginosa*, *Klebsiella* spp., *E. coli*, viridans streptococcusok, *S. aureus*) ellen irányul. Az antibiotikum választás során a baktériumok természetes rezisztenciáján kívül figyelembe kell venni a helyi epidemiológiai és rezisztencia viszonyokat, valamint a betegnél fennálló speciális korlátozó tényezőket (pl. veseelégtelenség, allergia). A perifériás és centralis vénás eszközök (kanülök) használatára, gondozására, esetleges infekcióik nyomon követésére és kezelésére a betegeket ellátó centrumok - a nemzetközi standardok figyelembe vétele mellett - helyi protokollokat dolgoznak ki

Parenterális terápia

A betegek parenterális antimikrobás kezelésére két lehetőség kínálkozik: a béta-laktám monoterápia, és a glikopeptidet tartalmazó kombináció. A hatóanyagok tekintetében részletesen ld. 1. ábrát és 2. táblázatot. A béta-laktám + aminoglikozid kombináció előnyeit az e tárgykörben végzett klinikai tanulmányok metaanalízise nem bizonyította, az aminoglikozidok okozta nephrotoxicitás pedig reális veszélynek bizonyult. Ugyanakkor az utóbbi évek során egyes nosokomiális Gram-negatív baktériumok körében megnőtt a béta-laktám antibiotikumokra kevésbé érzékeny specíesek aránya. Ezt szem előtt tartva, súlyos sepszisben, septicus sokkban illetve rezisztens Gram-negatív baktérium okozta infekció gyanúja esetén a primer kombináció részeként aminoglikozidot is lehet alkalmazni (CIII).

Orális terápia

Számos klinikai vizsgálat bizonyította, hogy megfelelő szempontok értékelésével a felnőtt, lázas neutropeniás betegek körében elkülöníthető egy olyan kis kockázatú csoport, amelyben a súlyos lefolyású vagy fatális kimenetelű infekció kialakulásának esélye elenyésző. Megfelelő feltételek teljesülése esetén ezek a betegek kizárólag orális antibiotikumokkal is eredményesen kezelhetők (A-I). Szintén megfelelő feltételek mellett ellátásuk járóbetegként is történhet: kórházi megfigyelést követően a betegek rövid idő elteltével hazabocsáthatóak. A kockázat megítélésre több értékelési rendszert dolgoztak ki. A klinikai gyakorlatban is validált MASCC pontrendszert a 3. táblázat ismerteti. A felsorolt kritériumok mérlegelésén kívül a beteget az alábbi tényezők fennállása esetén is a nagy kockázatú csoportba kell sorolni: súlyos kísérőbetegség, nem kontrollált alapbetegség, máj- vagy veseelégtelenség, tüdőinfiltrátum vagy az infekcióval összefüggésbe hozható egyéb lokalizált folyamat valamint a kórelőzményben szereplő alemtuzumab terápia. A kis kockázatú csoportban amoxicillin-klavulánsav plusz ciprofloxacinnal adható per os. Ez a terápiás lehetőség természetesen nem alkalmazható, ha a beteg profilaxisként fluorokinolont kapott.

FIGYELMEZTETÉS: A lázas, neutropeniás beteg hazabocsátása illetve ambuláns kezelése csak akkor engedhető meg, ha az alábbi feltételek maradéktalanul érvényesülnek:

1. A kockázat pontos értékelése a kérdésben járatos szakember(ek) által.
2. A beteg képes legyen orális gyógyszer szedésére. A súlyos mucositis, hányás vagy hasmenés az antibiotikumok bizonytalan felszívódása miatt az intézményen kívüli kezelést ellenjavallja.
3. A beteg és az otthoni környezet (család) megfelelő felvilágosítása és beleegyezése. A beteggel egy háztartásban éljen olyan felelős személy, aki állapotromlás esetén intézkedni képes.
4. A beteg megfelelő ítélőképessége.
5. Megfelelő telekommunikáció és szállítóeszköz háttér.
6. Megfelelő gyógyintézeti háttér, mely a nap 24 órájában a beteg rendelkezésére áll telefonon, ambuláns vizsgálattal és szükség szerint kórházi felvétellel.

AZ ANTIBAKTERIÁLIS KEZELÉS FOLYTATÁSA

A kezdeti antibiotikum kezelés hatékonyságának megítélésére neutropeniás beteg esetében rendszerint 3-5 (esetleg több) napra van szükség. Ha a beteg állapota romlik, az infekció tünetei súlyosbodnak, vagy új tünetek jelennek meg, szükség lehet az empirikus terápia korai módosítására. Ilyenkor új szer(ek) hozzáadásával, vagy az antibiotikum kicserélésével a spektrumot olyan irányba kell kiterjeszteni, hogy az azokat a specíeseket is lefedje, melyekre a kezdeti

terápia kevésbé hatásos (pl. glikopeptid hozzáadása). Releváns mikrobiológiai lelet birtokában a kórokozó antibiogramjának megfelelő, leghatékonyabb, célzott terápiára kell áttérni. Gram-negatív illetve Pseudomonas-ellenes hatékonysággal rendelkező vegyület adása még akkor is kötelező, ha a célzott kezelés dokumentált Gram-pozitív infekció ellen irányul. Az empirikus terápia első hetében a klinikai választ illetően az alábbiakat tapasztalhatjuk:

A beteg a terápia 3-5. napján láztalanná válik

(2. ábra)

Ha a kórokozó ismert, a célzott terápiát addig kell folytatni, amíg az infekció tünetei megszűnnek, a hemokultúrák sterilé válnak és az abszolút neutrophilszám meghaladja a 0,5 G/l-t. Ha az utóbbi feltétel nem teljesül, az antibiotikum csak a beteg szoros megfigyelése mellett hagyható el. A kezelés időtartama ne legyen 7 napnál rövidebb.

Amennyiben a láz háttérében kórokozót identifikálni nem lehetett, szervi érintettségre utaló jelek (pl. pneumonia) hiányában a kis kockázati csoportba tartozó, legalább két napja láztalan beteg esetében mérlegelni lehet szekvenciális, orális terápia (amoxicillin-klavulánsav plusz ciprofloxacín) alkalmazását. Egyéb esetben a megkezdett parenterális terápia folytatása ajánlott.

A beteg a terápia 3-5. napján még lázas

(2. ábra)

Ha kórokozó baktériumot nem sikerült kimutatni, a perzisztáló láz háttérében az alábbi lehetőségek merülnek fel: 1. A fertőzés nem bakteriális eredetű. 2. A fertőzést a választott szerrel szemben rezisztens baktérium okozta. 3. Nem megfelelő az antibiotikum koncentráció az infekció helyén (okai: farmakokinetikai tényezők, nem vascularisált területen [kanül, abscessus] zajló infekció). 4. Sejtfal-deficiens baktérium jelenléte valószínűsíthető. 5. A láz nem infekciós eredetű.

A tartósan lázas beteg megelőző és aktuális klinikai tüneteinek, mikrobiológiai és egyéb vizsgálati eredményeinek gondos újraértékelése után az alábbi terápiás döntéseket hozhatjuk:

1. Ha a beteg állapota nem változott (stabil), folytathatjuk a korábban megkezdett antibakteriális terápiát. Ha glikopeptid adásának indikációja nem áll fenn, és a beteg empirikus glikopeptid terápiában részesült, a szert el kell hagyni.

2. Ha az infekció progrediál, szükségessé válik a kezdeti terápia módosítása vagy kiegészítése. A változtatás során szem előtt kell tartani az empirikusan adott szerek antibakteriális spektrumának hiányosságait, és a feltételezett kórokozó várható érzékenységét. Ha a beteg empirikusan nem kapott vancomycint vagy teicoplanint, és a glikopeptid adásának indikációja fennáll, kiegészítésként e szerek valamelyikét választhatjuk (C-III). A perzisztáló láz miatt, ha azt egyéb új tünet nem indokolja, glikopeptid vagy aminoglikozid empirikus adása nem javasolt (DI, CIII)

AZ ANTIBAKTERIÁLIS KEZELÉS IDŐTARTAMA

(3. ábra)

A lázas, neutropeniás beteg empirikus antibakteriális kezelése biztonságosan akkor függeszthető fel, ha az infekció jelei és tünetei elmúltak, és a neutropenia megszűnt (B II). Ha a beteg abszolút neutrophilszáma két alkalommal 0,5 G/l, és legalább két napja láztalan, a terápia abbahagyható. Láztalan, de tartósan neutropeniás beteg esetében a kezelést tovább kell folytatni, kivéve a kezdetben alacsony kockázati csoportba tartozó, klinikailag stabil betegeket, akiknél 5-7 nap után szekvenciális per os terápiára lehet áttérni. Nagyobb problémát jelent, ha a beteg láza 5-7 nap után sem szűnik meg. Ha időközben a neutrophilek száma 0,5 G/l fölé emelkedik, stabil állapotú betegben további 4-5 nap után az empirikus terápiát el lehet hagyni. A láz okának felderítésére (alapbetegség, nem bakteriális fertőzés, gyógyszer indukálta láz) azonban további diagnosztikus erőfeszítéseket kell tenni. A tartósan lázas és továbbra is neutropeniás beteg számára nem könnyű optimális terápiát javasolni. Kétheti kezelés után egyesek az empirikus antimikrobás terápia elhagyását ajánlják. A beteget ezt követően is szoros megfigyelés alatt kell tartani, és szükség esetén az antiinfektív kezelést haladéktalanul újra kell kezdeni.

Az empirikus antibakteriális terápia folyamatát ld. 1. ábrán.

ANTIFUNGÁLIS TERÁPIA

Elhúzódó neutropeniában, különösen onkohematológiai és összejt-transzplantált betegek esetében jelentősen megnő a gombainfekciók kialakulásának kockázata. Az invazív mycosisok döntő többségét (90%) *Candida* és *Aspergillus* speciesek okozzák, de nem elhanyagolható az u.n. „emerging” gombák okozta fertőzések (*fusariosis*, *trichosporonosis*, *scedosporiosis*) jelentősége sem.

A gombák okozta szisztémás kórképek kezelésére növekvő számban állnak rendelkezésre antifungális gyógyszerek. Ezek hazánkban törzskönyvezett indikációit a 4. táblázatban összegezzük.

Candida infekciók

A candidák okozta fertőzések döntő többsége endogén eredetű, elsődleges forrásuk a gyomor-béltraktus. Fluconazol profilaktikus vagy terápiás alkalmazása következtében ritkábban alakul ki véráram fertőzés, és ritkábbá váltak a *C. albicans* és *C. tropicalis* infekciók. A fluconazol kiterjedt használata ugyanakkor hozzájárul a fluconazol rezisztens vagy csökkent érzékenyséű non-*albicans* *Candida* speciesek (*C. krusei*, *C. glabrata*, *C. inconspicua*, *C. norvegensis*, *C. rugosa*) gyakoribb izolálásához. Az intravasculáris eszközök többnyire hematogén úton fertőződnek.

A candidosis felismerése a klinikai jelek észlelésén, igazolása mikrobiológiai vizsgálatokon múlik. Az elváltozások etiológiáját tenyésztésre vett minta, biopsiás anyag feldolgozása tisztázhatja. Kulcsfontosságú a hemokultúra. A steril helyről kitenyészett sarjadzó gombákat a mikrobiológiai laboratórium köteles species szintig identifikálni. A species meghatározása alapján megjósolható az érzékenység, ami segítséget jelent a célzott antifungális kezelésben. Mindemellett az invazív folyamatokból izolált candidák esetében ajánlott in vitro érzékenységi vizsgálat, megfelelő, standardizált módszerekkel történő elvégzése is. Ennek előnye elsősorban az alábbi esetekben igazolható: 1. Ha az alkalmazott terápia mellett nem tapasztalható megfelelő klinikai vagy mikrobiológiai válasz (szepszis illetve infekció tüneteinek visszafejlődése, hemokultúrák sterillé válása) (A II). 2. A kiinduláskor alkalmazott terápia módosításának alátámasztására (B II). 3. Szekvenciális, orális azolterápiára való áttérés előtt (A II).

Oropharyngealis candidosis, oesophagitis

Oropharyngealis candidosis rendszerint a neutropenia idején jelentkezik, de antifungális kezelésben nem részesülő betegekben az immunszuppresszív kezelés következtében bármikor felléphet. Az oesophagitis rendszerint az oropharyngealis folyamat tovaterjedése, de jelentkezhet önmagában is.

Az oropharyngealis candidosis kezelésére lokálisan alkalmazott polién készítmény (amphotericin B orális szuszpenzió), vagy szisztémás hatással is rendelkező fluconazol (napi 100-200 mg) választható (B II, A I). Oesophagitis esetén nem elegendő lokális hatású szereket adni (B-II): elsősorban a 200-400 mg fluconazol i.v. vagy per os (A-I), refrakter esetben 0,3-0,7 mg/kg amphotericin B (B-II) adható infúzióban. A klinikai gyógyulást követően egy hétig illetve a neutropenia végéig kell folytatni a kezelést.

Candidaemia, heveny disseminált candidosis

Candidaemia felléptével a neutropenia idején kell számolni. Az esetek egy részében a candidaemia következtében sokszervi elégtelenség tünetei jelentkeznek. Klinikai jelek alapján, instabil betegnél a candidaemia és a bacteriaemia nem különíthető el. A mikrobiológiai laboratórium jelzése az irányadó, a hemokultúrák 50-90%-ban pozitívak. Heveny disseminált candidosisban érintett lehet a tüdő, kialakulhat központi idegrendszeri folyamat. Steril helyről származó mintából izolált sarjadzó gomba szintén disseminált candidosist bizonyíthat.

Az invazív candida fertőzések preemptív kezelésében az antifungális terápia kiválasztása során tekintettel kell lenni a lokális epidemiológiai viszonyokra, a szervezetet kolonizáló speciesekre, a korábban alkalmazott antifungális vegyületekre és a beteg általános állapotára.

Fluconazol csak klinikailag stabil és azol profilaxisban nem részesülő beteg esetében választható, dózisa első nap 800 mg (12 mg/kg) majd napi 400 mg (6 mg/kg) i.v. (A-I). Ha a beteg állapota stabilizálódott, a kezelés per os fluconazzal is folytatható. Egyéb esetekben az első választás caspofungin (első nap 70 mg, majd napi 50 mg i.v.) (A I) vagy amphotericin B (0,7-1 mg/kg/nap infúzióban) kell legyen. Ha az amphotericin B deoxikolat adása ellenjavallt, vagy alkalmazása során nem tolerálható mellékhatások jelentkeznek, a szer lipid formulációira kell áttérni. Ha lehetséges, el kell távolítani az intravasculáris kanülöket (B-III), különösen ha a kórokozó *C. parapsilosis* (A II).

A vérből izolált *Candida* species szintű identifikálása és/vagy az in vitro érzékenység ismeretében kell dönteni a további kezelésről. A *C. albicans*, *C. tropicalis* és *C. parapsilosis* véráram fertőzések egyaránt kezelhetők amphotericin B deoxikolattal (0,5-1 mg/kg/nap) vagy fluconazzal (12-6mg/kg/nap) (B III). *C. glabrata* fertőzésben csökkent amphotericin B érzékenységgel kell számolni. Azokkal szemben e fajok szintén csökkent érzékenyséűek vagy rezisztensek. A választandó terápia a fentiek értelmében caspofungin (első nap 70 mg, majd napi 50 mg i.v.) vagy 1 mg/kg amphotericin B infúzióban. Voriconazol (első nap 2x400 mg /2x6 mg/kg/, majd napi 2x200 mg /2x3 mg/kg/)

i.v. csak in vitro érzékenység meghatározás után jöhet számításba. A C. krusei fluconazol rezisztens, ezért izolálása esetén a javasolt terápia caspofungin (első nap 70 mg, majd napi 50 mg i.v.), vagy 1 mg/kg amphotericin B infúzióban. Ha az amphotericin B deoxikolát adása ellenjavallt, vagy alkalmazása során nem tolerálható mellékhatások jelentkeznek, a szer lipid formulációira kell áttérni. Az echinocandin csoport másik képviselője, az anidulafungin, jelenleg nem-neutropeniás betegek invazív candida infekcióiban törzskönyvezett szer. Bár neutropeniás betegek candidiasisában alkalmazásáról kevés adat áll rendelkezésre, regionális és nemzetközi ajánlásokban az echinocandin terápia egyik módozataként szerepel (A III – B II). Dózisa az első napon 200 mg, majd naponta 100 mg i.v. Ha a felsorolt szerek ellenjavalltak, vagy nem hozzáférhetőek, voriconazol (első nap 2x400 mg /2x6 mg/kg/, majd napi 2x200 mg /2x3 mg/kg/) i.v. is adható.

Amennyiben a beteg állapota megengedi és a terápia időtartama ezt szükségessé teszi, szekvenciálisan orális szer adására (fluconazol, voriconazol) át lehet térni. Erre azonban csak akkor kerülhet sor, ha az elvégzett in vitro rezisztencia vizsgálat eredménye ezt nem ellenjavallja.

A beteget a neutropenia és az infekcióra utaló tünetek megszűnése, illetve az utolsó pozitív hemokultúra után még két hétig kell kezelni (A-III).

Minden fungaemia esetén a kezelés befejezése előtt ki kell zárni endophtalmitis lehetőségét (A-II). A szemfenék vizsgálata neutropeniás betegek esetében a neutropenia elmúltával javasolt.

Idült disseminált (hepato-splenicus) candidosis

A krónikus disseminált candidosis a neutropeniás időszakban fellépő fungaemia következménye. A klinikai kép a neutropenia elmúltával kerül felismerésre. Perzisztáló láz, jobb bordaív alatti fájdalom, a szérum alkalikus foszfatáz és gamma glutamilsav-transzpeptidáz szintjének emelkedettsége alapján merül fel a kórkép lehetősége. Képző eljárások, CT és MRI erősíthetik meg a gyanút.

Az antifungális kezelésben figyelembe kell venni, ha rendelkezésre áll, a neutropenia alatt vérből izolált Candida spp. érzékenységét. A képző eljárásokkal talált elváltozásokból végzett célzott biopsia ritkán tisztázza az etiológiát. Amphotericin B deoxikolát (0,5-0,7 mg/kg/nap), az amphotericin B lipid formulációi (3-5 mg/kg/nap) és a fluconazol (6 mg/kg/nap) (A-III) egyaránt adható. Súlyosabb állapotú betegek esetében megfelelő választás lehet 1-2 hétig alkalmazott caspofungin (első nap 70 mg, majd napi 50 mg i.v.), melyet per os 6 mg/kg/nap fluconazol tartós adása követ (B III).

A betegek állapota többnyire stabil. A chronicus disseminált candidosis tartós, gyakran több hónapos (egy éves) kezelést igényel. A folyamat gyógyulását az elváltozások eltűnése, vagy elmeszesedése jelzi. Ha a betegek ismételt kemoterápiára szorulnak, vagy összejt transzplantációra kerülnek, az antifungális terápiát tovább kell folytatni a kezelés teljes időtartama alatt (A III).

Aspergillosis

Az acut invazív aspergillosis az alsó és felső légutakat érintő fonalgomba infekció, mely főleg elhúzódoan neutropeniás, súlyos aplasticus anaemiás, allogén hemopoeticus összejt átültetésen, solid szervtranszplantáción átesett, graft-versus-host betegségben szenvedő, corticosteroidokkal, a T-lymphocytákra ható immunszuppresszív szerekkel, tumornecrosis faktor alfa antagonistákkal kezeltékben, továbbá idült tüdőbetegek valamint chronicus granulomás betegség (CGD) miatt csökkent immunitású személyek körében okoz súlyos megbetegedéseket. A hagyományos gombaellenes terápia alkalmazásával, illetve ha a háttérben álló immunhiány nem korrigálható, a következményes halálozás igen nagyarányú.

Diagnózis és definíciók

A betegség fennállása kétséget kizáró módon (bizonyított invazív aspergillosis) csak invazív diagnosztika alkalmazásával, vagyis az érintett szervből, szövetből történő mintavétellel állapítható meg. A biopsia elvégzése azonban számos okból ellenjavallt lehet, vagy megvalósítását technikai korlátok hátráltathatják. Emiatt szükséges a valószínű, illetve lehetséges invazív gombabetegség (aspergillosis) fogalmának bevezetése. E kórképek definíció rendszerét 2002-ben nemzetközi munkacsoport állította össze, majd 2008-ban sor került a meghatározások átdolgozására. Ezek az információk elsősorban tudományos vizsgálatok, illetve klinikai tanulmányok céljait szolgálják, lényegük ismerete azonban elengedhetetlen az érintett betegek gyakorlati ellátásához. Adott beteg esetében mechanikus alkalmazásuk mindezek ellenére nem javasolt és nem pótolja az orvosi gondolkodást. Az alábbiakban a definíciók legfontosabb szempontjait emeljük ki:

1. Bizonyított invazív aspergillosis

a. A normálisan steril szövetből (tű)biopsiával nyert minta histológiai, cytologiai vagy direkt mikroszkópos vizsgálata során jellegzetes morfológiájú gombaelemek kimutatása a következményes szöveti károsodás jeleivel együtt.

Megjegyzés: a módszer önmagában az invazivitást bizonyítja, a gomba pontos meghatározására azonban nem alkalmas. Morphologiai alapon az aspergillosis más fonalgomba infekcióktól nem különíthető el. Ilyenkor célszerű a bizonyított invazív gombabetegség meghatározást használni (mely egyben valószínű invazív aspergillosis).

b. A fenti, normálisan steril anyagból Aspergillus spp tenyészik. Nem bizonyító erejű, ha a gomba bronchusmosó folyadékból (BAL), orrmelléküreg punctatumból vagy vizeletből nő ki. Megjegyzés: a tenyésztés önmagában a gomba jelenlétét bizonyítja, az invazivitást azonban nem.

2. Valószínű invazív aspergillosis (az alábbi kritériumok valamennyi csoportjából legalább egy –egy megléte esetén)

a. Hajlamosító tényezők

i. Neutropenia (<0,5 G/l, 10 napig) a betegséghez időben kapcsolódóan

ii. Allogén őssejt átültetés

iii. Tartós corticosteroid terápia (legalább 0,3 mg/kg/nap prednisonnal egyenértékű szer, > 3 hétig).

iv. T-lymphocytákra ható immunszuppresszív terápia (pl.: cyclosporin, tumornecrosis faktor alfa antagonist, specifikus monoclonalis antitestek [így pl. alemtuzumab] illetve nucleosid analóg kezelés az elmúlt 90 napban

v. Veleszületett immunhiány (CGD, súlyos kombinált immundefektus).

b. Klinikai tényezők

i. Alsólégúti betegségben az alábbi CT jelek közül legalább egy

1. Denz, jól körülírt elváltozás, halo jellel vagy anélkül

2. Légsarló jel.

3. Üregképződés

ii. Tracheobronchitisben

1. Bronchoscopiával exulceratio, nodulusok, álhártya, plakk vagy pörk a tracheában és a bronchusokban.

iii. Az orrmelléküregek érintettsége esetén: sinusitist igazoló képalkotó lelet és az alábbiak közül legalább egy

1. Lokalizált (szembe sugárzó) akut fájdalom

2. Orrnyálkahártyán fekete pörk

3. A csontos határokat áttörő folyamat

iv. Központi idegrendszeri infekcióban: az alábbiak közül legalább egy

1. Képkalkotókkal igazolt fokális elváltozások

2. MR, CT: meningealis kontraszthalmozás

c. Mikológiai tényezők

i. Direkt vizsgálat (cytológia, direkt mikroszkópia vagy tenyésztés): fonalgomba jelenléte a bronchusmosó folyadékban, bronchuskefével vett mintában, sinus aspirátumban melyet az alábbi leletek legalább egyike bizonyít

1. Gombaelemek kimutatása

2. Aspergillus spp. kitenyésztése

ii. Indirekt vizsgálatok (sejtfal alkotóelemek kimutatása)

1. Aspergillosis: galactomannan kimutatása plazmából, szérumból, BAL-ból, liquorból

2. Aspergillosis, vagy más invazív gombabetegség (kivéve cryptococcosis ill. zygomycosis): béta-D-glukán kimutatása szérumból.

3. Lehetséges invazív aspergillosis: csak a hajlamosító és a klinikai tényezők megléte állapítható meg, mikológiai bizonyíték nem áll rendelkezésre.

Az invazív aspergillosis terápiája

Bizonyított vagy valószínű invazív aspergillosis esetén a kezelés célja: lehető legkisebbre csökkenteni az infekció okozta halálozást, megelőzni a fenyegető szervkárosodásokat, javítani, illetve megőrizni az érintett beteg életének minőségét, és szükség esetén biztosítani a fennálló alapbetegség további kezelhetőségét. (5.táblázat). Toxicitás és nem megfelelő hatékonyság miatt nem javasolt az amphotericin B-deoxikolat, illetve az amphotericin B kolloid diszperzió (D-I).

A terápiára vonatkozó fontos megjegyzések:

- A gombaellenes vegyületek alkalmazása során különös figyelmet kell fordítani a mellékhatásokra, a gyógyszerkölcsönhatásokra és orális készítmény esetében a felszívódási viszonyokra. Ez utóbbi megítélésére, ha a feltételek adottak, szérumszint meghatározást lehet végeztetni (posaconazol, voriconazol).
- A kezelés hatékonyságát általában 10-14 nap után kell megítélni. Amennyiben a neutrophil granulocyták megjelenésével párhuzamosan a tüdőinfiltrátumok radiológiai progressziója igazolódik, ez nem jelenti feltétlenül a kezelés ineffektivitását.
- A súlyos, a kezdeti terápiára nem megfelelően reagáló infekciókban az alkalmazott szer kicserélése vagy kiegészítése kínálhat megoldást. Az előbbi esetben elméletileg célszerűnek látszik olyan hatástani csoportra való áttérés, melyet a primer terápia nem tartalmazott. A gombaellenes szerek kombinációjával kapcsolatosan jó minőségű, randomizált vizsgálatokból származó evidenciák nem állnak rendelkezésre. Ugyanakkor klinikai megfigyelésekből gyűjtött adatok szólnak a módszer alkalmazhatósága mellett. Primer terápiában több antifungális szer együttes adása általában nem javasolt. Mentő kezelésként echinocandin + polién (pl. caspofungin + lipid formulációjú amphotericin B), illetve echinocandin + triazol (pl. caspofungin + voriconazol) jön számításba.
- A betegek jelentős része a kórházból való távozás után még fenntartó orális terápiát igényel. Stabil állapotú betegeknél, szekvenciális, fenntartó kezelés céljából per os voriconazol adható.
- Ahol erre lehetőség van, csökkenteni kell az immunszuppresszív hatású szerek, különösen a corticosteroidok alkalmazását (A III).
- A kezelés ideális időtartamát pontosan nem lehet meghatározni. Általánosságban a kezelést addig kell folytatni, amíg klinikai és radiológiai regresszió következik be, a mikrobiológiai leletek (ha voltak ilyenek) negatívvá válnak, és a rizikótényezőket (ha azok befolyásolhatóak) lehetőség szerint kiküszöböltük. Ez rendszerint minimálisan 6-12 hetet vesz igénybe. Ha az immunszuppresszió alkalmazására tartósan szükség van, a gombaellenes terápia folytatása a kockázatos időszak egésze során kedvezően befolyásolja a kimenetelt (A III). A kezelés során a galactomannan antigénaemia mértékének alakulásából következtetni lehet a folyamat gyógyhajlamára.
- Alsólégúti aspergillosisban tüdőműtét indikációját képezi: a/ a jelentős haemoptoe (10%-ban fordul elő), b/ a diagnosztikus mintavétel szükségessége, c/ relapsus megelőzése immunszuppresszió/kemoterápia/transzplantáció előtt, d/ vérzés profilaxis, amennyiben a képzővizsgálatok nagy érzékenységű érintettségét valószínűsítik. e/ a pericardiumra, mellkasfalra terjedő infekció vagy empyema.
- Az orrmelléküregek és a központi idegrendszer betegségeiben a műtét általában javasolt. Annak kockázatát, technikai elvégezhetőségét, a betegre vonatkozóan a kockázat (pl. vérzés) és hasznon arányát egyedileg kell mérlegelni.

Empirikus antifungális kezelés

Ha megfelelő antibakteriális kezelés ellenére a lázas neutropenia 72-96 órája fennáll, számos centrumban empirikus amphotericin B deoxikolat terápia alkalmaznak. Ez a gyakorlat az 1980-as években, kisszámú betegcsoporton végzett tanulmányok eredményére támaszkodik. Az azóta eltelt évtizedek tapasztalatai megmutatták, hogy a kezelés során a betegek jelentős része indokolatlanul kap amphotericin B. A vegyület mellékhatásai ugyanakkor kedvezőtlenül befolyásolják az életminőséget, a kezelés kimenetelét és a költségeket. A későbbiekben az ellentmondás feloldására az ún. preemptív gombaellenes terápia kínált megoldást. Ez a gyakorlatban az immunstatus és klinikai kép folyamatos követése mellett első sorban a szérumszint rendszeres (hetente két alkalommal történő) meghatározását és nagy felbontóképességű mellkas CT vizsgálat elvégzését, a lelet pozitívvá válása esetén pedig haladéktalanul Aspergillus spp.-szel szemben is hatékony terápiát jelent. A kérdést számottevően befolyásolták azok a klinikai vizsgálatok, melyekben kevésbé toxikus szerek hatékonyságát igazolták az elhúzódó lázas neutropenia empirikus antifungális terápiajában. Főként a liposzómális amphotericin B és a caspofungin alkalmazhatósága nyert bizonyítást. Nemzetközi ajánlásokban az amphotericin B egyéb lipid formulációi és a voriconazol is megtalálhatóak.

Mindezek értelmében jelenleg célszerű, ha a kockázati tényezők elemzése után, a kezelés nyújtotta előnyök és a lehetséges mellékhatások értékelése után az adott centrumok döntenek a preemptív vagy az empirikus módszer előnyben részesítéséről. Általánosságban megfogalmazhatjuk, hogy a csökkent immunitású betegeknél a kifejlődőben lévő invazív mycosis ismételt képzővizsgálat, mikrobiológiai és egyéb kiegészítő vizsgálatokkal rendszerint időben fel lehet ismerni. Empirikus antifungális kezelés – mindezek ellenére - indokolt lehet az alábbi esetekben: a/ kiemelkedő kockázatú betegcsoportokban (acute leukaemia indukciós kezelése, allogén őssejt átültetés, magas fokú GVHD, rezisztens vagy relabáló malignus betegség), b/ olyan centrumokban, ahol invazív aspergillosis időszakosan vagy rendszeresen nagy gyakorisággal fordul elő.

Alkalmazható szerek: amphotericin B deoxikolat (B I, veseelégtelenség veszélye esetén azonban ellenjavallt : D I), caspofungin (A I), liposzómális amphotericin B (A I).

EGYÉB EMPIRIKUS INFEKCIÓELLENI KEZELÉS

Neutropenia önmagában, ép T-sejtes immunválasz esetén, nem jelent fokozott hajlamot vírusok és paraziták okozta fertőzések kialakulására. Lázás neutropeniában e kórokozó csoportokra ható terápia alkalmazása ezért csak megfelelő bizonyítékok birtokában indokolt.

A NEUTROPENIÁS INFEKCIÓK MEGELŐZÉSE

Általános profilaxis

A neutropeniás beteg számára, kórházi kezelése során, protektív környezetet kell biztosítani. A neutropenia időtartamára a beteget olyan (optimális esetben egyágyas) kórteremben kell elhelyezni, ahol az esetlegesen betegről betegre átvihető kórokozók terjedésének veszélye minimálisra csökkenthető. Számára, a megfelelő nemzetközi ajánlások figyelembe vétele mellett, standard neutropeniás étrendet kell előírni. A nagy kockázatú beteg spóraszegény levegőjű kórteremben való elhelyezése (HEPA filter alkalmazása) csökkentheti az invazív aspergillozis kialakulásának rizikóját. Amennyiben a gyógyintézményen belül, vagy annak közvetlen környezetében építkezésbe kezdenek, külön intézkedési terv keretében gondoskodni kell a betegek fokozott védelméről (szorosabb kórházi infekció kontroll, az épületrész izolálása, szükség esetén a centrum számára átmenetileg új működési hely kijelölése).

A kórházi infekciókat okozó baktérium és gomba speciesek körében egyre nagyobb gyakorisággal találkozhatunk az antimikróbás szerekkel szemben csökkent érzékenyséű patogénekkkel, Ugyanakkor a károsodott immunitású betegcsoportok ellátása során jelenleg elkerülhetetlennek látszik az antibiotikumok és gombaellenes szerek kiterjedt és tartós használata. A kockázatelemzés és a diagnosztika módszereinek alkalmazásával mindent meg kell tenni e szelektációs nyomás csökkentése érdekében. Mindezek mellett az epidemiológiai folyamatok monitorozásának és a probléma kórokozók által létrehozott infekciók megelőzésének leghatékonyabb eszköze az infekció kontroll rendszer, melynek minden neutropeniás betegek kezelésével foglalkozó intézményben folyamatosan, szervezetten és aktívan működnie kell.

Antimikróbás profilaxis

A neutropenia idején alkalmazott antibakteriális profilaxis ellentmondásos: alkalmazásával csökkenthető a Gram-negatív és részben a Gram-pozitív baktériumok okozta véráram infekciók gyakorisága, a lázas epizódok aránya, az empirikusan adott antibiotikumok felhasználása és a halálozás (A-I). Ugyanakkor rezisztens törzsek szelektálódásának veszélye fenyeget. Nagy kockázatú betegekben, különösen, ha a neutropenia várható időtartama meghaladja a 7 napot napi 2 x 500 mg ciprofloxacin p.o., vagy 1 x 500 mg levofloxacin p.o. profilaktikus alkalmazása javasolt. A profilaxist a neutropenia megszűnéséig, vagy az empirikus antimikróbás terápia megkezdéséig kell folytatni. A profilaxis hatékonyságát rendszeresen monitorozni kell. Ez a véráram infekciók gyakoriságának nyomon követését és azok következményeinek klinikai megfigyelését (lázás epizódok, halálozás, parenterális antibiotikum felhasználás) jelenti. Az izolált törzsek antibiotikum rezisztenciájának alakulását figyelemmel kell kísérni, nemcsak a fluorokinolon rezisztencia, hanem más multirezisztens (ESBL termelő Gram-negatívok, MRSA) kórokozók előfordulása tekintetében is. A kitűzött célok elérése érdekében infekció kontroll rendszert kell működtetni.

Főleg Gram-pozitív baktériumokra ható szerek (különösen vancomycin) profilaktikus adása nem ajánlott.

Az antifungális profilaxis hatékonysága elsősorban a Candida fertőzések megelőzésében bizonyított. Acut leukaemia nagy dózisú kemoterapiás kezelése (C-I), valamint őssejt átültetés során (A-I) napi 200-400 mg fluconazol csökkenti a felszínes és invazív candidosisok előfordulási gyakoriságát. A fluconazol profilaxis kedvezőtlen következménye a fluconazol rezisztens non-albicans Candida speciesek megjelenése a surveillance kultúrákban, elsősorban a székletben. Az invazív aspergillozis incidenciájának növekedtével szükségessé vált az antifungális profilaxis spektrumának szélesítése. Randomizált klinikai tanulmányban igazolták, hogy a posaconazol 3x200 mg p.o. napi adagolás mellett szignifikánsan csökkenti az invazív mycosisok és ezen belül az invazív aspergillozis incidenciáját a hagyományos azol profilaxishoz képest, acut myeloid leukaemiában illetve myelodysplasiában szenvedő betegekben. Mindezek értelmében fokozott kockázat esetén napi 200-400 mg fluconazol i.v./p.o. javasolunk. Ha a centrumban

magas az invazív aspergillosis előfordulási gyakorisága (~10%), ha környezeti faktorok növelik az infekció kialakulásának veszélyét (építkezés), illetve ha a betegnél allogén összejt átültetés tervezett, mérlegelni kell posaconazol 3x200 mg p.o.. profilaktikus adásának lehetőségét.

Ha a beteg anamnézisében invazív gombainfekció, különösen aspergillosis szerepel, a tervezett újabb neutropeniát okozó terápia illetve immunszuppresszív kezelés során másodlagos profilaxis alkalmazása ajánlatos. Az optimális gombaellenes szer kiválasztásához evidenciák nem állnak rendelkezésre. A hatásspektrum és a tolerálhatóság figyelembe vételével elsősorban voriconazol, posaconazol, alternatívaként caspofungin vagy lipid formulációjú amphotericin B jöhet számításba.

Neutropeniás betegek rutinszerű antivirális profilaxisát nem javasoljuk.

KIEGÉSZÍTŐ TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK A NEUTROPENIÁS BETEGEK INFEKCIÓINAK KEZELÉSÉBEN ÉS MEGELŐZÉSÉBEN

Mind a megjelent nemzetközi ajánlásokban, mind a klinikai gyakorlatban eltérő megközelítésekkel találkozhatunk a myeloid növekedési faktorok, a granulocita transfúzió és az intravénás immunglobulin készítmények használatára vonatkozóan.

Myeloid hemopoeticus növekedési faktor (granulocita kolóniastimuláló faktor [G-CSF, pegilált G-CSF]) kemoterápiás kezelést követő, profilaktikus adása indokolt lehet, ha az alkalmazott protokoll mellett a lázas neutropenia kialakulásának kockázata =20%. Mérlegelhető G-CSF alkalmazása 10-20% közötti rizikó esetén is, ha a neutropeniás infekció kialakulásának kockázatát egyéb tényezők (pl. idős kor, műtét utáni állapot, csökkent csontvelői tartalék) növelik. A már kialakult infekció intervenciós kezelésében G-CSF adásának előnyeit nem bizonyították. Alkalmazását ennek ellenére a granulocyták visszatérésének gyorsítása érdekében mérlegelni lehet, ha a neutropeniás betegben pneumonia, szepszis, invazív mycosis vagy egyéb súlyos, progresszív fertőzés alakult ki.

Granulocita transfúzió profilaktikus és terápiás adása - megfelelő evidencia híján - továbbra is experimentális kezelésnek tekinthető, ezért alkalmazásának módját és körét tekintve ajánlás nem fogalmazható meg.

Intravénás immunglobulin rutinszerű adása neutropeniás infekciókban nem javasolt. Használata megfontolható jelentősen hypogammaglobulinaemiás betegek súlyos infekcióiban.

1. táblázat

Lázás neutropeniában szükséges vizsgálatok

Vizsgálat	Feltétel
Fizikális vizsgálat	Minden esetben
Mennyiségi és minőségi vérvkép	Minden esetben
Szérum kreatinin, karbamid nitrogén, transzaminázok	Minden esetben
Hemokultúra (kétszer, perifériás vénából +/- centrális vénás kanül valamennyi lumenéből)	Minden esetben
Kanülkörnyék leoltása + Gram festés	Kanülinfekció gyanúja esetén
Vizelettenyésztés	Klinikai tünetek esetén
Székettenyésztés (enterális patogén baktériumok)	Területen szerzett hasmenés, kórházi járvány gyanúja esetén
Széket Clostridium difficile toxin kimutatás	Klinikai gyanú esetén
Széket protozoon	Egy hétnél hosszabb hasmenés esetén
Liquor vizsgálat	Klinikai tünetek esetén
Bórléziók aspirációja/biopsziája	Klinikai tünetek esetén
Mellkas rtg.	Minden esetben
Mikrobiológiai mintavétel, biopszia egyéb anatómiai régióból	A területet érintő infekcióra utaló klinikai tünetek esetén
Nagy felbontóképességű mellkasi CT	> 5 napig tartó lázas neutropeniában ill. pulmonalis mycosis gyanújakor
Surveillance mikrobiológiai vizsgálatok (orrváladék, garatváladék, rectalis leoltás)	Infekció kontroll céljából (MRSA, VRE, rezisztens Gram-negatív törzs okozta kolonizáció)

2. táblázat

Empirikus, parenterális antibiotikum terápia lázas neutropeniában

Csoport	Vegyületek	Megjegyzés
Monoterápia	ceftazidim VAGY cefepim VAGY imipenem-cilasztatin VAGY meropenem VAGY piperacillin-tazobactam	A ceftazidim G+ törzsek elleni hatékonysága csekély.
Glikopeptid tartalmú kombináció	mint a monoterápiánál PLUSZ vancomycin VAGY teicoplanin	Indikációi: 1.Lágyrész- ill. kanül-infekció. 2.Kolonizáció rezisztens G+ baktériummal (pl. MRSA). 3.Hemokultúrában G+ baktérium, identifikálás folyamatban. 4.Hipotenzió.

3. táblázat

Pontrendszer a felnőtt, lázas neutropeniás betegek kockázati tényezőinek jellemzésére (MASCC pontrendszer)

Jellemzők	Pont	
Tünetek súlyossága (csak egy választható)	tünetmentes	5
	enyhe tünetek	5
	súlyos tünetek	3
Nincs hypotensio		5
Nincs chronicus obstructiv tüdőbetegség		4
Alapbetegség: szolid tumor. Hematológiai alapbetegség esetén: az előzményben nincs invazív gombainfekció		4
Nincs dehidrált állapot		3
A láz kezdetén a beteg nem fekszik kórházban		3
Életkor < 60 év		2

Értékelés: > 21 pontszám esetén a beteg szövődmények tekintetében a kis kockázati csoportba tartozik.

Megjegyzés: Ld. a szövegben a FIGYELMEZTETÉS-t.

4. táblázat

A Magyarországon forgalomban lévő, invazív mycosisokban adható gombaellenes szerek törzskönyvezett indikációi

Vegyület	Indikáció
Fluconazol	Invazív candidiasis, candidaemia, (már gyanújelek alapján is adható). Invazív cryptococcosis. Gombainfekciók megelőzése (kemoterápia, radioterápia mellett).
Itraconazol *	Aspergillosis *. Candidiasis *. Cryptococcosis *.
Voriconazol	Invazív aspergillosis. Candidaemia (csak nem-neutropeniás beteg). Scedosporium spp, Fusarium spp. okozta invazív mycosis.
Posaconazol	Invazív aspergillosis (amphotericin B-re vagy itraconazolra rezisztens vagy ezeket nem toleráló betegek, másodvonalbeli kezelés.) Fusarium spp. okozta invazív mycosis (amphotericin B-re rezisztens vagy azt nem toleráló betegek, másodvonalbeli kezelés.) Invazív gombainfekciók megelőzése (akut myeloid leukaemia, myelodysplasia, hemopoetikus őssejt átültetés esetén).
Amphotericin B (deoxikolát)	Invazív infekciók általában, ezen belül: aspergillosis, candidiasis, cryptococcosis, mucormycosis. Lázas neutropeniában empirikus gombaellenes kezelés céljából.

Amphotericin B (liposzómális)	Invazív infekciók általában, köztük candidiasis, cryptococcosis, mucormycosis (ha a deoxikolát formuláció adása kockázatos vagy nem tolerálható). Lázás neutropeniában empirikus gombaellenes kezelés céljából.
Amphotericin B (kolloid diszperzió)	Invazív infekciók általában, különösen: aspergillosis, candidiasis. Ha a beteg a deoxikolát formulációt nem tolerálja. Lázás neutropeniában empirikus gombaellenes kezelés céljából.
Amphotericin B (lipid komplex)	Első vonalban: invazív candidiasis. Második vonalban: invazív gombainfekciók, ha a deoxikolát formuláció nem elég hatékony, vagy toxicitás miatt ellenjavallt. Második vonalban: invazív aspergillosis, cryptococcosis.
Caspofungin	Invazív candidiasis. Második vonalban: invazív aspergillosis (ha a beteg amphotericin B formulációkra vagy itraconazolra nem reagál, vagy ezeket nem tolerálja). Lázás neutropeniában empirikus gombaellenes kezelés céljából.
Anidulafungin	Candidaemia (nem-neutropeniás betegek).

*Az itraconazol kapszulas kiserelésben, változó biohasznosulása miatt, akut invazív gombainfekciók kezelésére nem javasolt!

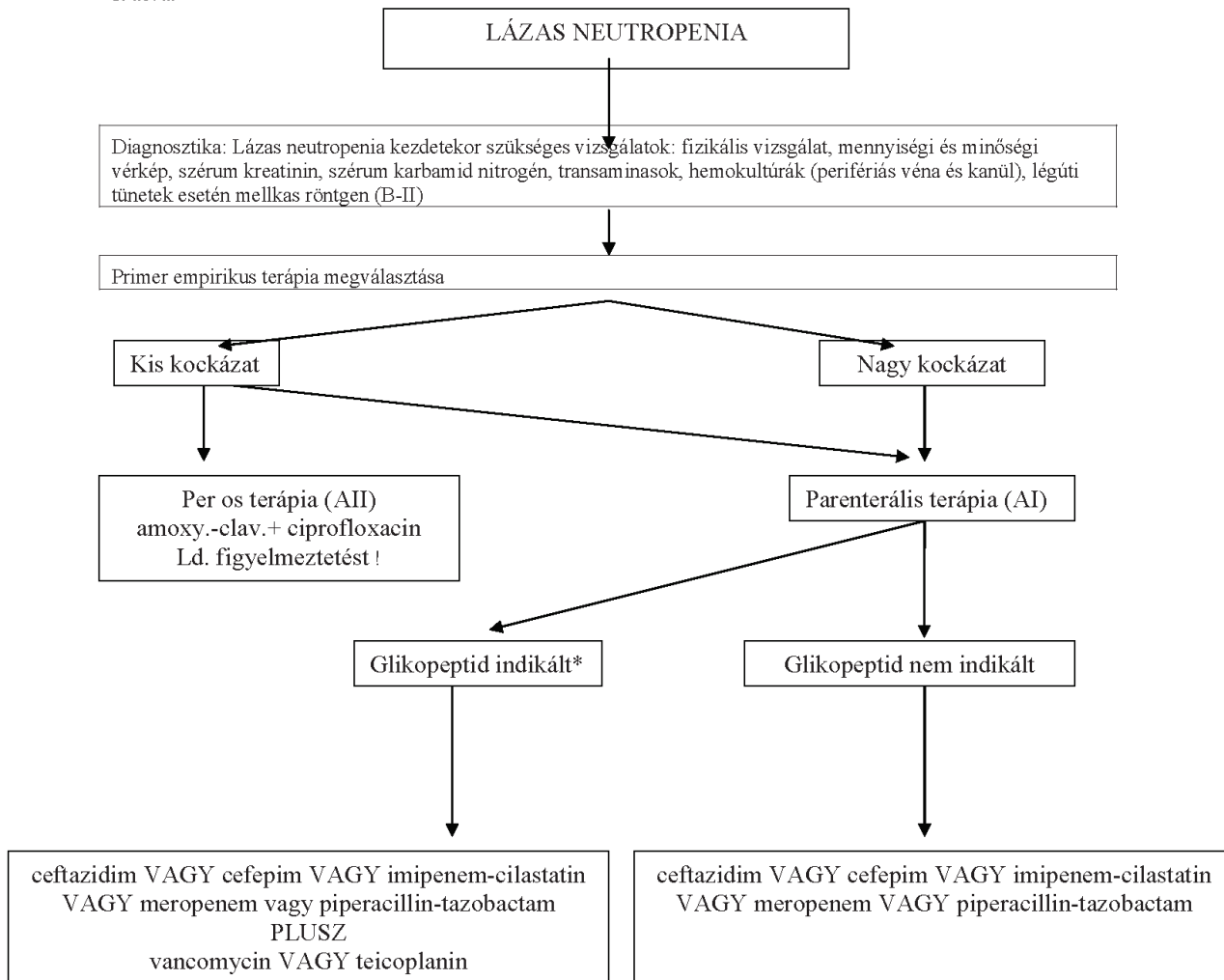
5.táblázat

Az invazív aspergillosis terápiája

Kórkép	Terápia	Alternativa
Invasív pulmonális aspergillosis (bizonyított illetve valószínű)	voriconazol (1. nap: 2x6 mg/kg i.v. majd 2x4 mg/kg/nap i.v./p.o.) (A I)	liposzómális amphotericin B, 3-5 mg/kg/nap, infúzióban (A I)
Invasív pulmonális aspergillosis, ha a primer terápia hatástalan illetve azt a beteg nem tolerálja	caspofungin (1. nap 70 mg/nap majd 50 mg/nap), infúzióban (B-II), vagy posaconazol 4x200 mg p.o.. (B II), vagy amphotericin B lipid formuláció 3-5 mg/kg (B II)	antifungális kombináció (B II)
Heveny orrmelléküreg aspergillosis	Mint fent + műtét	Mint fent + műtét
Központi idegrendszeri aspergillosis	Mint fent + műtét	Mint fent + műtét

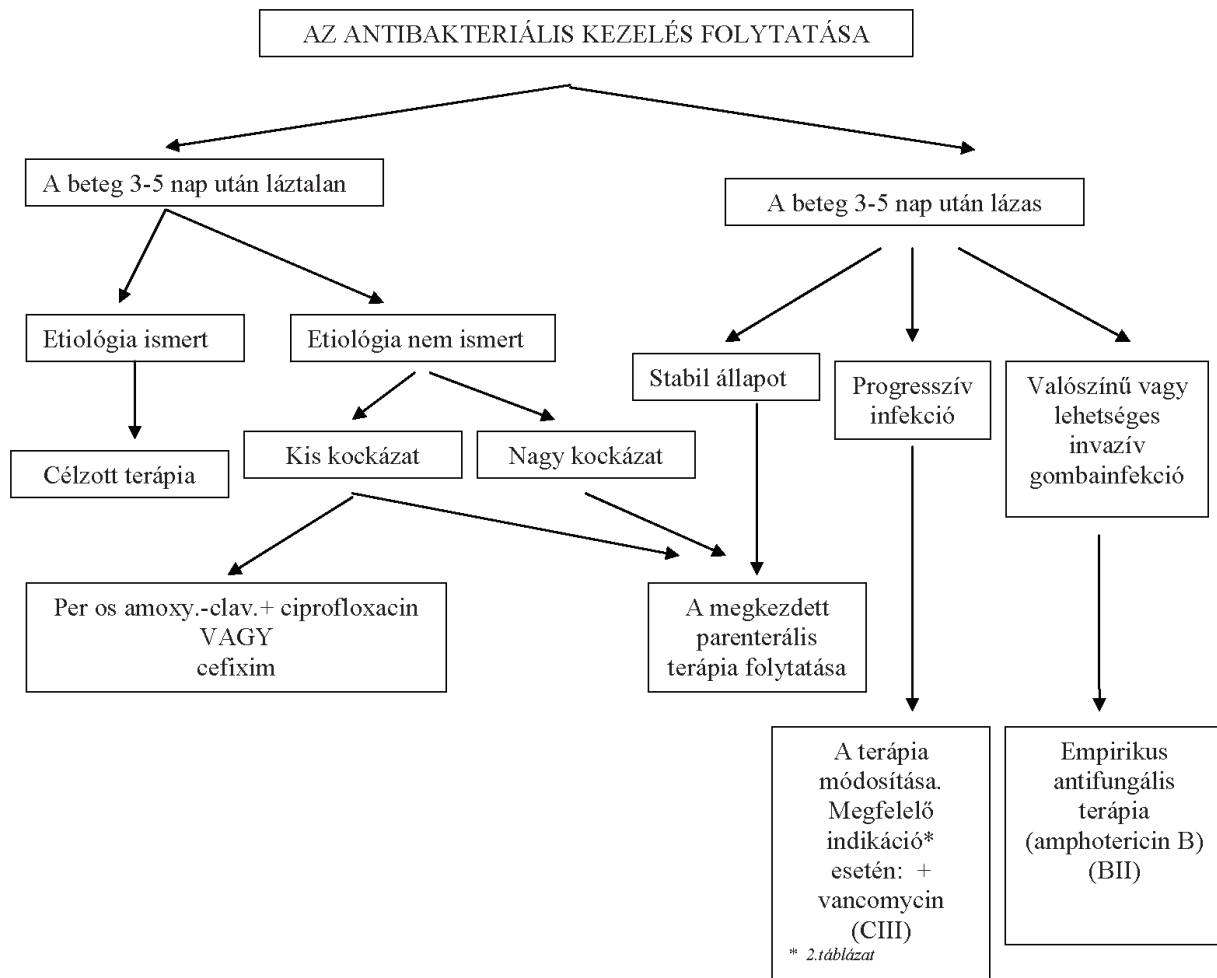
Az egyes szerek alkalmazásának részleteit és korlátait ld. a szövegben ! 1. ábra.

1. ábra.

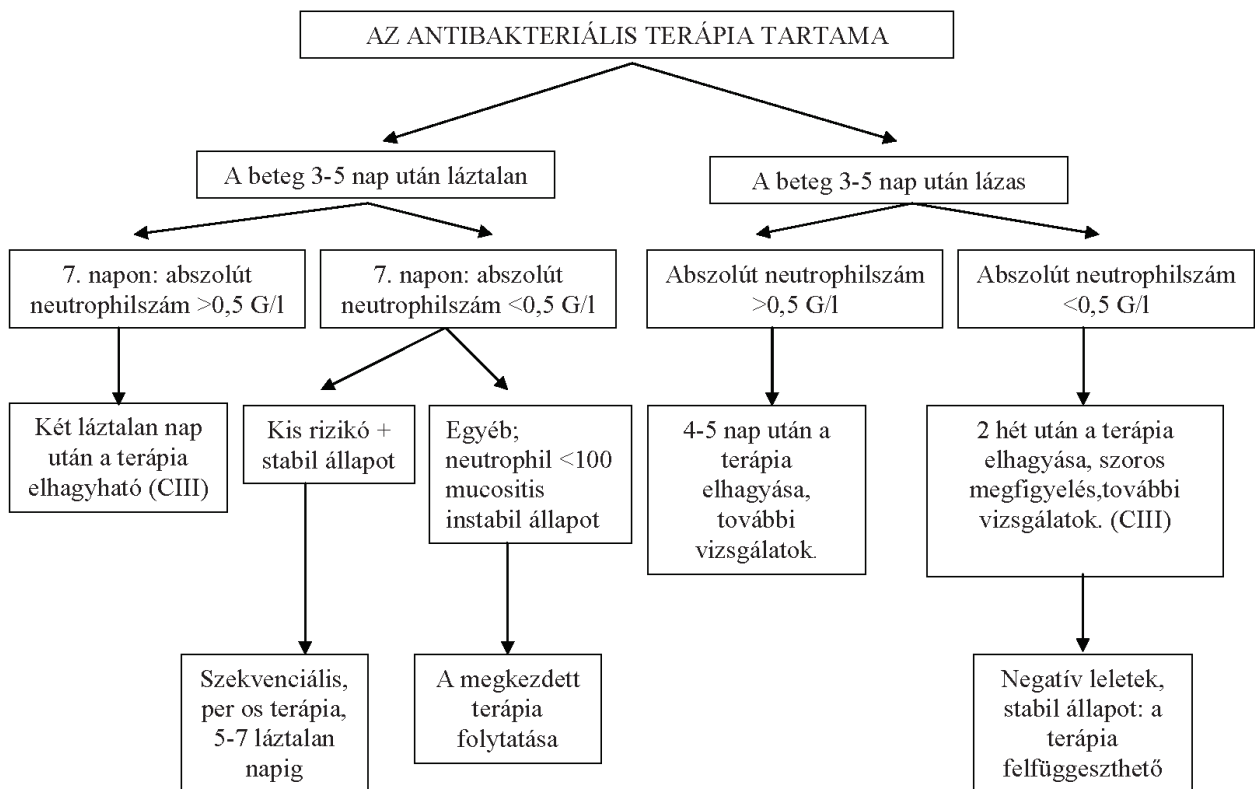


*Indikációkat ld.: 2. táblázatban.

2. ábra.



3. ábra



Irodalomjegyzék

1. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al: 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002;34:730-51.
2. Prevention and treatment of cancer-related infections. In: National Comprehensive Cancer Network ® NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology TM . (Co-chairs: Segal BH, Baden LR.) 2008.v.1, www.nccn.org.
3. Bucaneve G, Castagnole E, Viscoli C et al.: Quinolone prophylaxis for bacterial infections in afebrile high-risk neutropenic patients. Eur J Cancer 2007;Suppl.5:7-12.
4. Drgona L, Paul M, Bucaneve G et al.: The need for aminoglycosides in combination with betalactams for high-risk, febrile neutropenic patients with leukaemia. Eur J Cancer 2007;Suppl.5:13-22.
5. Marchetti O, Cordonnier C, Calandra T: Empirical antifungal therapy in neutropenic cancer patients with persistent fever. Eur J Cancer 2007;Suppl.5:32-42.
6. Maertens JA, Frère P, Lass-Flörl C et al.: Primary antifungal prophylaxis in leukaemia patients. Eur J Cancer 2007;Suppl.5:43-48.
7. Herbrecht R, Flückinger U, Gachot B et al.: Treatment of invasive Candida and invasive Aspergillus infections in adult haematological patients. Eur J Cancer 2007;Suppl.5:49-59.
8. Cordonnier C, Pautas C, Maury S et al.: Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. Clin Infect Dis 2009;48:1042-51.
9. Sinkó J, Ludwig E, Nikolova R, Masszi T, Prinz Gy, Rókusz L, Sréter L, Tímár L: A neutropeniás beteg fertőzéseinek megelőzése és kezelése. Az Infektológiai Szakmai Kollégium és a Transzfúziológiai és Hematológiai Szakmai Kollégium közös szakmai protokollja. In: Útmutató, Klinikai Irányelvek Kézikönyve, Infektológia Medition Budapest, 2007. nov:165-177.
10. Sinkó J, Ludwig E, Masszi T, Prinz Gy, Rókusz L, Sréter L, Tímár L: A neutropeniás beteg fertőzéseinek megelőzése és kezelése. Az Infektológiai Szakmai Kollégium és a Transzfúziológiai és Hematológiai Szakmai Kollégium közös szakmai protokollja. In: Hematológiai betegségek kezelésének módszertana. (Szerk: Lehoczy D) Documed, Budapest, 2004, 161-9.
11. De Pauw BE, Walsh TJ, Donnelly JP et al.: Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis 2008;46:1813-21.
12. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw BE et al: Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. Clin Infect Dis 2002;34:7-14.
13. Pappas PG, Kauffman CA, 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. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW et al: Treatment of Aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008;46:327-60.

A szakmai protokoll érvényessége: 2010. szeptember 30.

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve**A praeimplantációs genetikai diagnosztikáról**

Készítette: a Klinikai Genetikai Szakmai Kollégium és a Humán Reprodukciós Bizottság

I. A PGD meghatározása

A praenatalis diagnosztika alkalmazásával lehetővé vált, hogy azoknál a szülőknél, akiknél a gyermekvállalás során magas a genetikai kockázat, megelőzhető legyen a beteg utód születése. A praeimplantációs genetikai diagnosztika (PGD) a praenatalis diagnosztika legkorábbi formája, a beágyazódás előtti preembrió (előébrény) genetikai vizsgálatát jelenti, amire a megtermékenyüléstől a blastocysta (hólyagcsíra) állapot eléréséig van lehetőség.