

Onkohematológiai és őssejt-transzplantált betegek infekcióinak diagnózisa és kezelése

Doktori értekezés

Dr. Sinkó János

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. habil Masszi Tamás, tanszéki csoportvezető egyetemi tanár

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Ludwig Endre kandidátus, tanszéki csoportvezető egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Demeter Judit, MTA doktora, egyetemi tanár

Dr. habil Bodó Imre, főorvos

Budapest
2011

TARTALOMJEGYZÉK

Ábrák és táblázatok jegyzéke	3
Ábrák.....	3
Táblázatok.....	3
RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	5
1. BEVEZETÉS	7
2. CÉLKITŰZÉSEK	18
3. MÓDSZEREK	19
3.1. Infekciós halálokok és az invazív mycosisok diagnosztikájának teljesítőképessége allogén őssejt-transzplantációban.....	19
3.2. Fonalasgomba-ellenes profilaxis alkalmazhatósága allogén őssejt-átültetett betegek különböző kockázati csoportjaiban	22
3.3. A fonalgomba infekcióban szenvedő hematológiai és őssejt-transzplantált betegek optimális ellátási modelljének kidolgozása, nemzetközi együttműködésben.....	24
3.4. A fluorokinolon-rezisztens Gram-negatív baktériumok előfordulása, valamint a fluorokinolon profilaxis hatása a Gram-negatív bacteriaemiák összetételére és kimenetelére	25
4. EREDMÉNYEK	28
4.1. Infekciós halálokok és az invazív mycosisok diagnosztikájának teljesítőképessége allogén őssejt-transzplantációban.....	28
4.1.1. <i>Demográfiai adatok</i>	28
4.1.2. <i>Halálozás és halálokok</i>	29
4.1.3. <i>Invazív gombainfekciók</i>	29
4.2. Fonalasgomba-ellenes profilaxis alkalmazhatósága allogén őssejt-átültetett betegek különböző kockázati csoportjaiban	30
4.2.1. <i>Demográfiai adatok és a profilaxis alkalmazásának módja</i>	30
4.2.2. <i>A pozakonazol profilaxis eredményei</i>	31
4.2.3. <i>Biztonságosság</i>	33
4.3. A fonalgomba infekcióban szenvedő hematológiai és őssejt-transzplantált betegek optimális ellátási modelljének kidolgozása, nemzetközi együttműködésben.....	34
4.3.1. <i>Prevenció</i>	34
4.3.2. <i>Empirikus (nem diagnosztika-vezérelt) ellátási út</i>	35
4.3.3. <i>Diagnosztika-vezérelt ellátási út</i>	36
4.4. A fluorokinolon-rezisztens Gram-negatív baktériumok előfordulása, valamint a fluorokinolon profilaxis hatása a Gram-negatív bacteriaemiák összetételére és kimenetelére	37
4.4.1. <i>Véráram infekciók kórokozójának megoszlása és a letalitást befolyásoló tényezők</i> ...	37
4.4.2. <i>Fluorokinolon-rezisztens Gram-negatív speciestek okozta intestinalis kolonizáció</i> ...	38
4.4.3. <i>Fluorokinolon profilaxis hatása a Gram-negatív bacteriaemiák összetételére, az izolátumok antibiotikum érzékenységére és a halálozási mutatókra</i>	39
5. MEGBESZÉLÉS	43

5.1. Infekciós halálokok és az invazív mycosisok diagnosztikájának teljesítőképessége allogén őssejt-transzplantációban.....	43
5.2. Fonalasgomba-ellenes profilaxis alkalmazhatósága allogén őssejt-átültetett betegek különböző kockázati csoportjaiban	44
5.3. A fonalgomba fertőzésben szenvedő hematológiai és őssejt-transzplantált betegek optimális ellátási modelljének kidolgozása, nemzetközi együttműködésben.....	48
5.4. A fluorokinolon-rezisztens Gram-negatív baktériumok előfordulása, valamint a fluorokinolon profilaxis hatása a Gram-negatív bacteriaemiák összetételére és kimenetelére	50
5.4.1. Véráram fertőzések kórokozójának megoszlása és a letalitást befolyásoló tényezők ...	50
5.4.2. Fluorokinolon-rezisztens Gram-negatív speciestek okozta intestinalis kolonizáció ...	51
5.4.3. Fluorokinolon profilaxis hatása a Gram-negatív bacteriaemiák összetételére, az izolátumok antibiotikum érzékenységére és a halálozási mutatókra	52
6. KÖVETKEZTETÉSEK	55
7.A. ÖSSZEFOGLALÁS.....	58
7. B. SUMMARY.....	59
8. IRODALOMJEGYZÉK	60
9. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE	68
9.1. Az értekezéshez kapcsolódó közlemények	68
9.2. Egyéb közlemények	72
10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	74

Ábrák és táblázatok jegyzéke

Ábrák

1. ábra. Antifungális stratégia és terápia allogén őssejt-transzplantált, lázas neutropeniás betegekben	21
2. ábra. A pozakonazol profilaktikus adagolása egyes kockázati csoportokban.....	23
3. ábra. Gram-negatív baktériumok okozta kolonizáció, véráram-infekció és fluorokinolon-rezisztencia. Vizsgálatok onkohematológiai és őssejt-transzplantált betegekben	27
4. ábra. A pozakonazol profilaxis hatékonysága allogén őssejt-transzplantált betegek különböző rizikócsoportjaiban.....	32
5. ábra. Őssejt-transzplantált betegek gombainfekció-mentes túlélése.....	33
6. ábra. Empirikus antifungális stratégia.....	35
7. ábra. Diagnosztika-vezérelt antifungális stratégia.....	36
8. ábra, a/ Vérből izolált Gram-negatív baktériumok fluorokinolon-rezisztenciájának alakulása a profilaxis alkalmazása előtti és alatti évben.....	41
8. ábra. b/ Vérből izolált <i>E. coli</i> fluorokinolon-rezisztenciájának alakulása a profilaxis alkalmazása előtti és alatti évben.....	41

Táblázatok

1. táblázat. A vizsgált betegek és a transzplantációk megoszlása donor-típus és alapbetegség szerint.....	28
2. táblázat. Halálokok allogén őssejt-átültetett betegekben.....	29
3. táblázat. Invazív mycosisban meghalt őssejt-transzplantált betegek megoszlása a diagnózis megállapításának módja szerint.....	30
4. táblázat. Invazív fonalagomba infekció szempontjából különösen veszélyeztetett betegcsoportok.....	34

5. táblázat. Fluorokinolon-rezisztens Gram-negatív baktérium kolonizáció és következményes véráram-infekciók 38 onkohematológiai betegben.....	38
6. táblázat. A Gram-negatív speciesek megoszlási aránya a profilaxis előtti, illetve a profilaxis alatti év viszonylatában.....	40
7. táblázat. Az antifungális stratégia nevezéktana és háttere.....	50

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ABCD: amfotericin B kolloid diszperzió

ABLCL: amfotericin B lipid komplex

AML: akut myeloid leukaemia

ANC: abszolút neutrophilszám

ARDS: akut respiratórikus disztressz-szindróma

ARR: absolute risk reduction, abszolút kockázat-csökkenés

AUC: koncentráció-görbe alatti terület

BAL: bronchoalveolaris lavage, hörgőmosás

CI: konfidencia intervallum

C_{max}: csúcskoncentráció

CMV: cytomegalovírus

ECIL: European Conference on Infections in Leukemia, A Leukaemiás Betegek Infekcióinak Európai Konferenciája

EIA: enzim-immunoassay

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Európai Rákkutató és Daganatterápiás Szervezet

ESBL: széles spektrumú béta-laktamáz enzim

ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Európai Klinikai Mikrobiológiai és Infektológiai Társaság

FQ-R: fluorokinolon-rezisztens

FQ-S: fluorokinolon-érzékeny

GvHD: graft-versus-host betegség

HEPA: high efficiency particulate air, nagy hatékonyságú levegőszűrő

HLA: humán leukocyta antigén

HR-CT: nagyfelbontású computer tomographia

IDSA: Infectious Society of America, Amerikai Infektológiai Társaság

IM: invazív mycosis

MDS: myelodysplasiás szindróma

MGS: Mycosis Study Group, Nemzeti Allergia- és Infekciókutató Intézet Mycosis Munkacsoportja (USA)

MRSA: methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus*

NCCN: National Comprehensive Cancer Network, Nemzeti Onkológiai Hálózat (USA)

OD: optikai denzitás

OR: odds ratio, esélyhányados

PCR: polimeráz-lánreakció

POSA: pozakonazol

RIC: reduced intensity conditioning, csökkent intenzitású kondicionálás (őssejt-transzplantáció előtt)

RR: relatív kockázat

1. BEVEZETÉS

Az infekció okozta morbiditás és mortalitás jelentősen befolyásolja az onkohematológiai és őssejt-transzplantációs osztályokon kezelt betegek életkilátásait és életminőségét. A rosszindulatú vérképzőszervi betegségek és a fertőzések összefüggéseire egyes szerzők már a múlt század közepén felfigyeltek. [1] A Gram-negatív baktériumok okozta véráramfertőzések esetén neutropeniás betegekben észlelt 90 % feletti halálozás [2] szükségessé tette a diagnosztikus és terápiás gyakorlat mielőbbi megváltoztatását. A keringő neutrophil granulocyták abszolút száma (ANC), valamint az infekciók incidenciája és súlyossága közötti összefüggést elsőként *Bodey* és munkatársai írták le. [3] Bizonyították, hogy $ANC < 1 \text{ G/l}$ érték alatt a fertőzések gyakoribbá válnak, ha pedig az ANC 0.5 G/l alá csökken, a betegek jelentős hányadánál kell súlyos infekciók, elsősorban baktériumok okozta szepszis kialakulására számítani. Az ismeretek bővülése nyomán alakult ki az empirikus antibiotikum kezelés koncepciója. Ennek értelmében, ha a súlyosan neutropeniás betegekben ($ANC < 0.5 \text{ G/l}$) lázas állapot lép fel, pusztán a fennálló kockázat okán – vagyis tapasztalati alapon – antibiotikum terápiát kell indítani. [4] Bizonyítást nyert, hogy a korai empirikus kezelés, mely nem hagyatkozik a több nap késéssel rendelkezésre álló mikrobiológiai leletekre, lényegesen csökkenti az infekciók okozta halálozást. Az Európai Rákkutató és Daganatterápiás Szervezet (EORTC) irányításával 1978 és 1994 között lebonyolított 8 klinikai vizsgálatban a neutropeniás betegek baktériumfertőzéseinek halálozása 21 %-ról 7 %-ra csökkent. [5] A jelentős áttörés hátterében elsősorban a kezelés stratégiájának megváltozása állt. Ugyanakkor ebben az időszakban fejlesztették ki és hozták forgalomba a legtöbb nagy hatékonyságú antimikrobás vegyületet. Kezdetben béta-laktám + aminoglikozid kombinációt alkalmaztak: ceftazidim és amikacin együttes adása számított arany standard kezelésnek. [6] A későbbiekben végzett klinikai tanulmányok eredménye bizonyította, hogy egyes béta-laktám antibiotikumok aminoglikozid nélkül is azonos hatékonysággal rendelkeznek. Ilyenek az imipenem-

cilasztatin [7], a ceftazidim önmagában [8], a meropenem [9], a piperacillin-tazobaktám [10], valamint a cefepim [11].

A neutropeniás betegek infekcióinak rossz prognózisa kezdetben egyértelművé tette, hogy az érintetteket a veszélyes időszak egész időtartama alatt fekvőbeteg gyógyintézetben, szoros megfigyelés alatt, intravénás szerekkel kell kezelni. Az 1980-as évek végére azonban az összegyűlt klinikai tapasztalatok birtokában felmerült annak lehetősége, hogy egyes lázas neutropeniás betegeket rövid kórházi megfigyelést követően, per os antibiotikumok alkalmazása mellett, járóbetegként is el lehet látni. A kutatások azt a célt tűzték ki, hogy a neutropeniás populáción belül biztonságosan megkülönböztethető legyen azon személyek csoportja, akik a súlyos infekciók következmények tekintetében kis kockázatúak, és döntően ambuláns ellátásuk révén mentesíthetőek a hospitalizáció kedvezőtlen hatásaitól (nozokomiális infekciók, költségek, pszichoszociális szempontok). Elsőként *Talcott* és munkatársai dolgoztak ki olyan szempontrendszert, mely alkalmasnak tűnt a rizikó megbecsülésére. Eszerint a nagy kockázatú csoportba sorolták azokat a betegeket akik: a/ a lázas neutropenia felléptekor már eleve kórházi kezelés alatt álltak, b/ akiknél súlyos komorbiditásra utaló tüneteket észleltek, illetve c/ akiknek malignus alapbetegsége nem volt remisszióban. [12] A kockázatelemzést a gyakorlatban is validálták [13], a kezdeti pozitív eredmények azonban a későbbiekben nem bizonyultak reprodukálhatónak. Egyes hazabocsátott betegek súlyos infekciós tünetek miatt újabb kórházi felvételre szorultak, annak ellenére, hogy a rizikó-analízis szempontjai alapján az alacsony kockázati csoportba tartoztak. [14] Részleges sikerességük ellenére ezek a kutatások nagyban hozzájárultak a kockázati tényezők alaposabb megismeréséhez. A későbbiekben *Klastersky* és munkatársai új pontrendszert dolgoztak ki, melynek segítségével a korábbiaknál megbízhatóbban lehetett a veszélyeztetett betegek csoportját megkülönböztetni. [15] Az értékelés során az alábbi szempontokat vették figyelembe: a/ a klinikai tünetek súlyossága, b/ hypotensio, c/ anamnézisben szereplő krónikus obstruktív légúti betegség, d/ szolid tumor mint alapbetegség (kockázatcsökkentő), e/ korábbi invazív mycosis, f/ dehidrált állapot, g/ hospitalizáció, h/ életkor > 60 év. A módszer a gyakorlatban is jól alkalmazhatónak és biztonságosnak bizonyult, használata jelenleg is igen elterjedt. A kis kockázati csoportba sorolt lázas neutropeniás betegek kezelésében a per os alkalmazott ciprofloxacinnal plusz amoxicillin-klavulánsav

kombinációjának hatékonyságát bizonyították. A gyakorlatban kiterjedten alkalmaznak emellett levofloxacin, illetve moxifloxacin monoterápiát is. [16]

Az antibiotikumok hatékonyságát vizsgáló kutatások egyben epidemiológiai adatokkal is szolgáltak. Az 1980-as évek közepéig a lázas neutropeniás betegek vérmintáiban a Gram-negatív baktériumok dominanciája volt megfigyelhető. Leggyakrabban *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. cloacae* törzseket izoláltak. Az ezt követő időszakban az arány megfordult, és a Gram-pozitív baktériumok túlsúlyát észlelték. [17] A hemokultúrák többségéből ekkor már koaguláz-negatív staphylococcusok, zöldítő streptococcusok, *S. aureus* illetve *Enterococcus* spp. tenyésztett. Az epidemiológiai változások hátterét az azóta eltelt évtizedek folyamán sem sikerült egyértelműen tisztázni. Felmerült a érpályába ültetett műanyag kanülök kóroki szerepe, a nagy dózisú kemoterápia alkalmazása nyomán gyakoribbá váló orális mucositis, valamint az ekkorra mind jobban elterjedő antibiotikum profilaxis (ld. alább) befolyásoló hatása is. Az ezredforduló után egyes tanulmányokban ismét a Gram-negatív arány emelkedését tapasztalták. [18] Ha a legtöbb centrumban dominanciáról nem is beszélhetünk, a növekvő tendencia napjainkig befolyásolja a terápiás döntéseket és a kezelés eredményeit. Komoly problémát jelent, hogy a visszatérőben lévő Gram-negatív törzsek tulajdonságai lényegesen különböznek az 1970-es években izoláltakétól. Mind gyakrabban kell szembesülni egyes antibiotikum-csoportokkal szemben ellenálló, sőt multi- illetve panrezisztens képviselőikkel. Az utóbbi években kevés átfogó információval rendelkezünk az onkohematológiai és őssejt-transzplantált betegek baktérium-infekcióinak epidemiológiájáról. Új antibiotikumok és klinikai tanulmányok híján nem került sor multicentrikus adatgyűjtésre, legfeljebb elszigetelt központok adják közre tapasztalataikat. A közeljövőben tekintélyes európai fórumok (European Conference on Infections in Leukemia [ECIL], European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases [ESCMID] célkitűzései között szerepel a bacteriaemiák megoszlásának újbóli feltérképezése.

A Gram-pozitív baktériumok okozta véráramfertőzések relatív gyakorisága felvetette a kérdést, vajon indokolt-e az empirikus terápiát kezdettől fogva nagy hatékonyságú Gram-pozitív-ellenes antibiotikummal, így például vankomicinnel kiegészíteni? A kérdést randomizált klinikai vizsgálatban tanulmányozták, mely egyértelművé tette, hogy vankomicin rutinszerű, empirikus adása nem indokolt. Ha

alkalmazása csak azokra a betegekre korlátozódik, akiknél rezisztens Gram-pozitív infekció igazolódik, ez a gyakorlat nem jelent kockázatot a kezelésben nem részesülő betegek számára. [19]

Az antibiotikumokkal elért sikerek - csökkentve az infekció okozta halálozást - teret engedtek még agresszívebb leukémia-ellenes protokollok alkalmazásának, majd később az őssejt-transzplantációnak. A tartósabb és jelentősebb mértékű immunszuppresszió következtében azonban új, oportunistá fertőzések jelentek meg, köztük mind gyakrabban kellett invazív mycosisok kialakulásával szembesülni. Mivel ezek korai, specifikus diagnózisának megállapításához nem álltak rendelkezésre megfelelő eszközök, az antibakteriális terápia analógiájára megszületett az empirikus antifungális kezelés koncepciója. *Pizzo* és munkatársai amfotericin B-t adagoltak azoknak a neutropeniás betegeknél, akik antibiotikum adása ellenére lázasak maradtak. Bár a vizsgálatba bevont személyek kis száma miatt statisztikailag releváns eredmény aligha születhetett, a szerzők azt a következtetést vonták le, hogy amfotericin B korai empirikus alkalmazásával az invazív mycosisok (elsősorban candidiasis) súlyos következményei megelőzhetőek. [20] Az álláspont megerősítést nyert egy az EORTC által koordinált másik vizsgálat során is. [21] A felsorolt eredmények hatására a hematológiai és transzplantációs centrumokban napi gyakorlattá vált az empirikus gombaellenes kezelés, melynek eszköze akkor – egyéb lehetőség híján – az amfotericin B deoxikolát infúzió volt. Tekintetbe véve a vegyület igen kifejezett toxicitását, különösen az adagolás kapcsán akután fellépő hidegrázást és lázat, valamint a tartós használat mellett gyakran megjelenő hypokalaemiát és veseelégtelenséget, az empirikus terápia gyakorlatát mind több kritika érte. [22] A tartós láz ugyanis rendkívül aspecifikus tünet és végpont. [23] A láz okán indított gombaellenes kezelés sok olyan beteg expozícióját jelenti, akik nem szenvednek invazív mycosisban, és lázas állapotuk hátterében egyéb okok állnak. Az antifungális fegyvertár bővülése nyomán az empirikus terápia lehetőségei ártékelődtek. A nagy hatékonyságú és lényegesen kevésbé toxikus szerek megjelenése ismét vonzóvá tette a pusztán klinikai indikáció alapján megindítható, korai gombaellenes kezelést. Számos jól dokumentált klinikai vizsgálatban bizonyították e vegyületek alkalmazhatóságát. Empirikus antifungális terápia céljára alkalmasnak bizonyult a liposzómális amfotericin B [24] és a

kaszpofungin [25]. Az amfotericin B kolloid diszperzió (ABCD) a hagyományos amfotericin B-vel azonos hatékonyságúnak mutatkozott, kevesebb renális mellékhatás és több infúzióval összefüggő toxicitás mellett. [26] Az amfotericin B lipid komplex (ABLC) hatékonysága megegyezett a liposzómális amfotericin B-ével, az okozott mellékhatások azonban gyakoribban voltak. [27] Egy randomizált klinikai tanulmányban nem sikerült bizonyítani az empirikusan alkalmazott vorikonazol noninferioritását liposzómális amfotericin B-vel szemben. Az ehhez szükséges -10 %-os statisztikai határt a mért -10.6 %-os hatékonyságkülönbség éppen csak, hogy alulmúlta, jóllehet a vorikonazol karban szignifikánsan kevesebb volt az áttöréssel gombafertőzés (p=0.02). [28] Mindezek ellenére a klinikai gyakorlatban és a nemzetközi ajánlásokban egyaránt megtalálható a vorikonazol empirikus alkalmazása.

A flukonazol általános elterjedésével ritkábbá váltak a candidák okozta invazív fertőzések. Fennmaradó hányadukat már nem *C. albicans*, sokkal inkább a flukonazzal szemben csökkent érzékenységgű vagy rezisztens speciesek (*C. glabrata*, *C. krusei*) okozták. A sarjadzógombák visszaszorulásával párhuzamosan előretörték a fonalagombák, különösen az *Aspergillus* spp. Egy 1999-2003 között 18 olaszországi hematológiai osztályon végzett felmérés szerint az összes malignus vérképzőszervi megbetegedés vonatkozásában a fonalagomba infekciók incidenciája 2.9 %, míg a sarjadzógomba fertőzéseké 1.6 % volt. Akut myeloid leukaemiában ez az arány 7.9 % illetve 4.4 % volt. A kórokozó fonalagombák 90%-a *Aspergillus* spp. volt. [29] Egy 2001-2006 között az Egyesült Államokban végzett prospektív multicentrikus surveillance tanulmányban 16 200 őssejt-transzplantált beteg adatait elemezték. A vizsgált betegcsoport tagjai között 875 esetben fordult elő bizonyított vagy valószínű invazív gombainfekció. Autológ transzplantáció esetén az egy éves kumulatív incidenciája 1.2 %, HLA-egyező testvérdonoros allogén átültetésben 5.8 % volt. HLA-egyező idegen donor esetén a gyakoriság 7.7 %, nem-HLA-egyező rokon donor esetén pedig 8.1 % volt. A mycosisok 43 %-a aspergillosis, 28 %-a candidiasis volt. [30] Más felmérések a felsoroltnál nagyobb gyakoriságot találtak. A Fred Hutchinson Cancer Centerben (Seattle, WA, USA) 1998-2002 között az invazív fonalagomba infekciók egy éves kumulatív incidenciája meghaladta a 10 %-ot, az esetek 88%-át *Aspergillus* spp. okozta. A megbetegedések 22%-a a transzplantációtól számított 40 napon belül következett be. További 40%-uk a 40-100 nap között, míg 38 % a 100. nap után lépett

fel. Többváltozós analízisben a kockázati tényezők közül szignifikáns szerepet játszott a neutropenia, a súlyos (\geq grade 3) akut graft-versus-host betegség (GvHD), a nagydózisú (≥ 2 mg/ttkg/nap) kortikoszteroid terápia, a politranszfundált állapot, valamint a cytomegalovírus (CMV) és a parainfluenza-vírus fertőzés. [31]

Az invazív mycosisok letalitása valamennyi érintett betegcsoportban jelentős. Az invazív candidiasis 3 hónapos halálzási aránya őssejt-transzplantált betegekben 48.9 %. [32] Az ezredfordulót megelőző amfotericin B-érában a hematológiai betegek invazív aspergillosisának kezelési eredményei igen kedvezőtlenek voltak. Akut leukaemiában és lymphomában a letalitás 49.3 % volt. Ugyanakkor a transzplantált betegek csoportjában a prognózis ennél is súlyosabbnak bizonyult: a halálzási arány elérte a 86.7 %-ot. [33] Egy 2004-2007 között, Olaszországban végzett multicentrikus felmérés adatai szerint a korszerű antifungális terápia eredményeképpen az akut leukaemiásokban tapasztalt letalitás 27 %-ra csökkent. [34] Ugyanebben az időszakban egy egyesült államokbeli vizsgálatban csökkenést tapasztaltak a őssejt-transzplantált populációban is: a halálzási arány invazív aspergillosisban 35.5 % volt. [32] Egy másik tanulmányban viszont a letalitás ennél magasabbnak bizonyult. A 2001-2005 között zajló adatgyűjtés során 57.5 %-os halálzást igazoltak. Kedvezőtlenül befolyásolta a kimenetelt a neutropenia, a máj- vagy veseelégtelenség, az aspergillosis korai kialakulása, a bizonyított infekció és a metilprednizolon alkalmazása. [35]

Az invazív gombainfekciók diagnózisának időben történő megállapítása a korszerű medicina keretei között is nehéz feladat. Egyes betegek esetében a kórkép fennállását különböző mértékben sikerül bizonyítani. Annak érdekében, hogy a tudományos elemzésekbe és klinikai vizsgálatokba bevont személyeket azonos szempontok szerint lehessen csoportosítani, illetve az eredmények összevethetőek legyenek, megalkották az invazív mycosisok definíciórendszerét. A transz-atlanti konszenzuson alapuló felosztást elsőként 2002-ben publikálták [36], majd hosszas előkészítés után, 2008-ban tették közzé annak átdolgozott változatát [37]. Eszerint az invazív aspergillosis vonatkozásában *bizonyított*nak tekinthető az infekció, ha a fertőzött szervből vett biopsziás anyagban a fonalagomba jelenléte szövettani vizsgálattal kimutatható, továbbá az ugyanonnan származó minta mikrobiológiai vizsgálata során *Aspergillus* spp. identifikálható. *Valószínű invazív aspergillosis*

megállapításához a beteg oldaláról fennálló kockázati tényezők, klinikai kritériumok és mikrobiológiai kritériumok együttes meglétére van szükség. A beteg oldaláról fennálló tényező többek között a tartós, mély neutropenia vagy az allogén őssejt-transzplantáció utáni állapot. Klinikai kritérium lehet például a nagyfelbontású mellkasi CT vizsgálattal igazolt jellegzetes radiomorfológiai eltérés (halo-jel). A mikrobiológiai kritériumok valójában két csoportot alkotnak. A bizonyíték alapulhat egyrészt direkt mikroszkópos kimutatáson vagy tenyésztésen, másrészt támaszkodhat korszerű antigén-detektáló technikákra (galaktomannán, béta-D-glukán) is. *Lehetséges invazív aspergillosisban* a fenti tényezők közül hiányoznak az infekció mikrobiológiai bizonyítékai. Bár az invazív mycosisok definíciórendszerét kutatási célokra hozták létre, nagy hatást gyakorolt és gyakorol a mindennapos klinikai gondolkodásra is.

Mint az a fentiekből is kitűnik, a gombainfekciók kimutatására szolgáló diagnosztikus eszköztár teljesítőképessége korlátozott. Invazív candidiasisban legfontosabb a hemokultúrák vétele, ezek szenzitivitása azonban közel sem optimális (50-80 %). Az invazív aspergillosis bizonyításához szövettani mintavételre van szükség, mely onkohematológiai betegekben a fennálló vérzékenység miatt rendszerint ellenjavallt. A noninvazív diagnosztikus módszerek két pillére a képalkotó vizsgálat és a kórokozó gomba valamely strukturális alkotórészének érzékeny módszerrel történő kimutatása. Akut invazív pulmonalis aspergillosisban a nagyfelbontású mellkasi CT (HR-CT) vizsgálat során macronodularis elváltozások mutathatók ki, melyeket gyakran tejüvegszerű homályos udvar vesz körül (halo-sign vagy dicsfény-tünet). A későbbiekben centrális necrosis alakul ki, ebben gázképződés jelei láthatók (air-crescent-sign vagy levegő-félhold-jel). [38] A nem tenyésztésen alapuló mikrobiológiai módszerek közül a galaktomannán és a béta-D-glukán antigének kimutatása terjedt el. A gomba DNS-ének polimeráz-lánreakcióval (PCR) történő detektálása jelenleg nem standardizált, ezért a diagnosztikus kritériumok között nem szerepel. Neutropeniás betegekben legtöbb tapasztalat az aspergillus-specifikus galaktomannán antigén enzim-immunoassay-vel (EIA) történő kimutatásával kapcsolatban gyűlt össze. A módszer szenzitivitása 78 %, specificitása pedig 81%. [39] Egyaránt alkalmas szűrővizsgálat céljára és a már kialakult infekció bizonyítására is. Kimutatható vérmintából, bronchusmosó folyadékból és liquorból is. A béta-D-glukán többféle

gombainfekcióban, egyebek mellett invazív aspergillosisban is detektálható. Utóbbiban főleg a galaktomannán vizsgálat specificitásának megerősítésére alkalmas.

Az invazív mycosisok kezelése terén jelentős fejlődés tanúi lehettünk az elmúlt másfél évtizedben. Bővült az antifungális fegyvertár, egyidejűleg új terápiás stratégiák kidolgozására is sor került. Invazív candida-infekciókban, illetve candidaemiában - a flukonazolt megelőzve - az echinocandinok játszanak központi szerepet. A kaszpopungin [40], mikafungin [41] és anidulafungin [42] hatékonyságát klinikai vizsgálatokban bizonyították. Invazív aspergillosisban a valódi áttörést a vorikonazol megjelenése jelentette. Alkalmazása szignifikánsan javította a betegek túlélését a hagyományosan választandó amfotericin B-hez képest (70.8 % vs. 52.8 %). [43] Hasonló mértékben eredményesnek bizonyult a liposzómális amfotericin B 3 mg/ttkg/nap adagja is (túlélés: 72%). [44] Mentő terápiaként kaszpopungin [45] vagy pozakonazol [46] alkalmazható. Esetsorozatok kapcsán közölt tapasztalatok és szakértői vélemények a liposzómális amfotericin B és ABLC használatát is támogatják. Nem állnak rendelkezésre adatok a primer vorikonazol terápia hatástalansága esetén alkalmazandó kezeléstről. Elméleti megfontolásokból a véleményformálók többsége ilyenkor más hatástani csoportba tartozó vegyületet javasol, vagyis a mentő pozakonazol adagolást itt nem tartja elfogadhatónak. Gyakran felvetett kérdés az antifungális szerek kombinációjának helye a terápiában. Megfelelően tervezett klinikai vizsgálatok híján a kombinációk első vonalbeli alkalmazását releváns adat nem támasztja alá. Primer terápiára nem reagáló, vagy azt nem toleráló betegekben használatuk megfontolható. [47]

Az egyes gombaellenes szerek terápiás helyének meghatározás mellett azonos fontosságú az invazív aspergillosis ellátásának stratégiája. A már említett empirikus és célzott kezelés, valamint a későbbiekben bemutatásra kerülő antifungális profilaxis mellett az elmúlt évtizedben mind nagyobb hangsúlyt kapott az úgynevezett pre-emptív megközelítés. Ez az ellátási mód arra törekszik, hogy a célzott terápia adta lehetőségeknél korábban avatkozzon be a fertőzéses folyamatba, ugyanakkor specifikusabb mutatók alkalmazása révén az empirikus terápiánál jobban leszűkítse a kezelésbe vont személyek körét. A pre-emptív terápia alapjait egy *Maertens* és munkatársai által közzétett vizsgálatból ismerhettük meg. [48] Aspergillus galaktomannán antigén rendszeres meghatározásával, HR-CT és bronchoalveolaris

lavage (BAL) alkalmazásával a gombaellenes kezelésre szoruló betegek arányát 35%-ról 7.7%-ra lehetett csökkenteni. Ugyanakkor a módszer biztonságosnak bizonyult, mivel valamennyi invazív aspergillosis felismerésre került. Ismert olyan megközelítés is, melyben a HR-CT-t önmagában is eredményesen alkalmazták a terápia vezérlésére. [49] Egy másik tanulmányban a terápia megindítását a PCR vizsgálat pozitív eredményéhez köthették. Itt, változatlan eredményesség mellett, a diagnosztika-vezérelt karban nem csökkent, hanem nőtt az antifungális szerrel kezelték aránya (57.1 % versus 36.7 %). [50] Az empirikus és pre-emptív terápia direkt összehasonlítására egy randomizált, kontrollált vizsgálatban került sor. Az empirikus csoportban nem szignifikáns mértékben kedvezőbb volt a túlélés, különösen indukciós kemoterápiával kezelt betegekben. Ugyanakkor szignifikánsan nőtt a gyógyszerfelhasználás. A pre-emptív (azaz diagnosztika-vezérelt) megközelítés során több bizonyított, illetve valószínű invazív mycosist fennállását igazolták. [51]

Onkohematológiai és őssejt-transzplantált betegekben a megállapított vagy gyanított fertőzések kezelése mellett különféle módszereket alkalmaztak ezek megelőzésére is. Kezdetben a baktériumfertőzések incidenciájának csökkentése érdekében nem-felszívódó antimikrobás szerkombinációk per os adagolása révén törekedtek a bélflóra szupprimálására. A későbbiekben, immár szisztémás profilaxisként, kotrimoxazolt adagoltak. Áttörést a korszerű fluorokinolonok – elsősorban a ciprofloxacín, majd a levofloxacín – megjelenése jelentett. A per os adagolható és jól tolerálható szerek hatásspektruma kiterjedt a legveszélyesebbnek számító, Enterobacteriaceae körébe tartozó, Gram-negatív baktériumokra, valamint a *P. aeruginosa*-ra, sőt egyes Gram-pozitív törzsekre is. Az említett antibiotikumok anaerob spektrumának hiánya miatt remélhető volt, hogy a kolonizációs rezisztencia változatlan érvényesülése megelőzi a súlyosabb gastrointestinalis mellékhatások kialakulását. A kezdeti évek tapasztalatai azonban azt mutatták, hogy a fluorokinolon profilaxis csökkenti ugyan a dokumentált Gram-negatív bacteriaemiák incidenciáját, egyéb, a parenterális antibiotikumok felhasználására és a túlélésre gyakorolt pozitív hatása azonban nem bizonyítható. A profilaxis koncepciójában lényeges változást egy 2005-ben *Gafter-Gvili* és munkatársai által közölt metaanalízis hozott. Ebben a korábbi tanulmányokat statisztikai súlyuknak megfelelően rangsorolták és értékelték. Elemzésük szerint a neutropeniában alkalmazott fluorokinolon profilaxis szignifikáns

mértékben csökkenti az összes halálozást (RR = 0.52). Emellett csökkenti az infekciós halálozást, a lázas epizódok számát, továbbá a klinikailag és mikrobiológiailag dokumentált infekciók incidenciáját is. A kezelt betegekben nő ugyanakkor a fluorokinolon-rezisztens baktériumok előfordulása, és az antibiotikum használattal összefüggő mellékhatások gyakorisága, ezek mértéke azonban a szerzők szerint nem szignifikáns. [52] A rezisztencia növekedését későbbi megfigyelések is alátámasztották. [53] A fluorokinolon profilaxis ezt követően ismét általánosan javasolt és alkalmazott módszerré vált. A rezisztens baktériumok szelekciójára vonatkozó aggodalmakat a klinikai eredmények tükrében másodlagos jelentőségűnek ítélték. [54] [55] A legutóbbi felmérések azonban már arra utalnak, hogy amennyiben a populációban a fluorokinolon-rezisztens *E. coli* hordozás incidenciája 20 % közelébe emelkedik, a profilaxis hatékonysága elvész. [56] Az invazív gombainfekciók megelőzésében elsőként a flukonazol hatékonyságát vizsgálták. Az eredmények azt mutatták, hogy allogén őssejt-transzplantáltakban a profilaxis hatására csökken a mycosisok okozta halálozás. [57] [58] Akut leukaemiában ugyanakkor nem minden esetben sikerült ugyanilyen hatékonyságot bizonyítani. [59] [60] Az itrakonazol protektívnek bizonyult akut leukaemiás és transzplantált betegekben is, alkalmazását farmakokinetikai szempontok és gastrointestinalis mellékhatások korlátozták. [61] [62] [63] Az echinocandinok közül a mikafungin profilaktikus hatását értékelték nagyszámú autológ, illetve allogén őssejt-transzplantációval kezelt betegben. A szer hatékonyabbnak bizonyult a flukonazolnál az invazív gombainfekciók megelőzése terén. Nyílt, randomizált vizsgálatban akut myeloid leukaemiás, illetve myelodysplasisás betegek indukciós kemoterápiája kapcsán a pozakonazol hatékonyabban javította a túlélést és csökkentette az invazív mycosisok incidenciáját a hagyományosan alkalmazott flukonazol/itrakonazol profilaxishoz képest. [64] Egy másik, randomizált, kettősvak tanulmányban a pozakonazol és a flukonazol profilaxis hatékonyságát vetették össze súlyos GvHD-ben. A tanulmány elsődleges végpontja a bizonyított illetve valószínű invazív mycosisok incidenciája volt a randomizálástól a 112. napig terjedő időszakban. Ebben a vonatkozásban a két szer hatékonysága között nem lehetett szignifikáns különbséget igazolni (pozakonazol 5.3 %, flukonazol 9 %, OR: 0.56 [CI] 0.3 – 1.07, p = 0.07). A pozakonazol azonban szignifikánsan nagyobb

eséllyel előzte meg az áttöréssel járó gombainfekciók, különösen az invazív aspergillosis kifejlődését a komparátorhoz képest (2.3 % vs. 7%, OR: 0.30 [CI] 0.13 – 0.75, p = 0.006). [65] A felsoroltakon kívül vannak vizsgálati eredmények, illetve ajánlások a vorikonazol és a kaszpozofungin, valamint a szisztémásan, illetve inhalációban alkalmazott lipid formulációjú amfotericin B profilaktikus adásával kapcsolatban is.

Az onkohematológiai és őssejt-transzplantált betegek fertőzéseinek kezelésére és megelőzésére vonatkozó ismereteket és javaslatokat számos nemzeti és nemzetközi ajánlás és útmutató foglalja össze. Ezek közül kiemelkedő fontosságú az Amerikai Infektológiai Társaság (IDSA) ajánlása a lázas neutropeniás daganatos betegek fertőzéseinek kezeléséről [66], valamint az invazív candidiasis [67] és az invazív aspergillosis [68] ellátásáról. Hasonlóképpen számottevő az a gyakran megújuló útmutató, melyet az egyesült államokbeli Nemzeti Onkológiai Hálózat (NCCN) állított össze és gondoz [16]. A hematológiai betegek infekciónak ellátásával, ezen belül különösen a leukaemia kapcsán jelentkező fertőzések szövődmények kezelésével foglalkozó tanácskozás 2005 óta két évente kerül megrendezésre. A Leukaemiás Betegek Infekcióinak Európai Konferenciája (ECIL) állásfoglalásai a támogató szakmai szervezetek honlapjain találhatóak meg [69], illetve egyes részletei nyomtatásban is megjelennek [70].

2. CÉLKITŰZÉSEK

Munkám során az alábbi kérdések vizsgálatát tűztem ki célomul:

1. Allogén őssejt transzplantációval kezelt betegek halálozásának vizsgálata a boncolással igazolt infekciós halálokok tükrében.
2. A diagnosztikus módszerek teljesítőképességének vizsgálata allogén őssejt transzplantáltak invazív gombainfekcióiban az élőben kimutatott és a boncolással felderített esetek összevetésével.
3. Fonalasgomba-ellenes profilaxis alkalmazhatóságának vizsgálata őssejt-transzplantált betegekben.
4. Nemzetközi együttműködésben algoritmus kidolgozása a fonalagomba fertőzésben szenvedő csökkent immunitású betegek optimális ellátására.
5. A fluorokinolon rezisztencia előfordulásának vizsgálata onkohematológiai betegek Gram-negatív baktériumok okozta kolonizációjában és bacteraemiáiban.
6. A fluorokinolon profilaxis hatásának vizsgálata az antibiotikum rezisztenciára és a Gram-negatív bacteraemia okozta halálra onkohematológiai betegekben.

3. MÓDSZEREK

Vizsgálataimban malignus vérképzőszervi betegség – elsősorban akut leukaemia – miatt kemoterápiával, illetve bármely elfogadott és engedélyezett indikáció miatt őssejt-átültetéssel kezelt felnőtt és gyermekbetegek klinikai, patológiai, mikrobiológiai adatai, továbbá képalkotó vizsgálatainak leleteit elemeztem. A betegek ellátása munkahelyemen a Fővárosi Szent László Kórház – később Fővárosi Egyesített Szent István és Szent László Kórház - Hematológiai és Őssejt-transzplantációs Osztályán történt. A centrum költözése folytán a 2005-2007 közötti időszak adatai az Országos Gyógyintézeti Központ Hematológiai és Őssejt-transzplantációs Osztályáról származnak, ahol a munkacsoport átmenetileg tevékenykedett. A 3.3. pontban vázolt módszertani jellegű tudományos munkától eltekintve valamennyi klinikai elemzés a valós életből vett adatok értékelésével történt. Az alkalmazott kezelési algoritmusok az intézményi, nemzeti és nemzetközi protokollokkal összhangban történtek. A vizsgálati személyek adatainak tudományos feldolgozásán túl valamennyi beteg kezelésében infektológus konziliáriusként napi rendszerességgel részt vettem. Az infekciók megállapítását célzó vizsgálatokkal, a megelőzéssel és kezeléssel, valamint az infekciókontroll stratégiával kapcsolatos döntésekben a munkacsoport tagjaként személyesen részt vettem, illetve mindezeket kezdeményeztem és irányítottam.

Mivel az értekezésemben tárgyalt kutatási témák több kérdéskör köré csoportosíthatóak, ezek módszereit az alábbiakban külön részletezem:

3.1. Infekciós halálokok és az invazív mycosisok diagnosztikájának teljesítőképessége allogén őssejt-transzplantációban

Ebben a vizsgálatban a 2003 január és 2006 október között allogén őssejt-átültetésben részesült 97 felnőtt és gyermekbeteg adatait elemeztem. A végpontok szempontjából fontos antifungális stratégia elemeit az *1. ábra* összegzi.

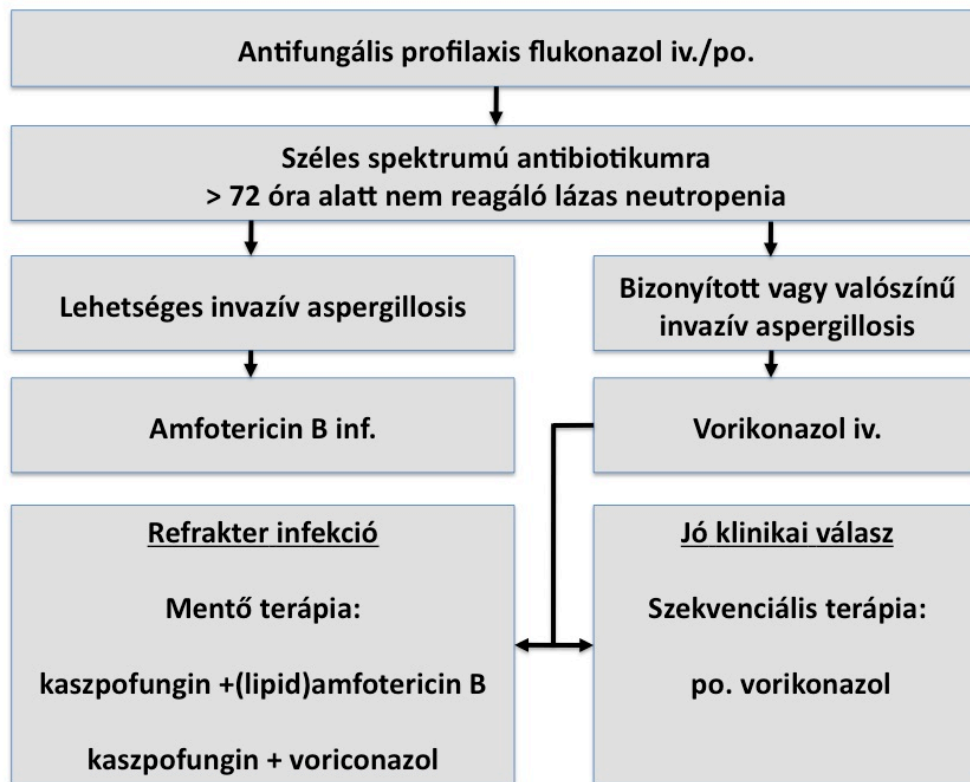
A betegek antifungális profilaxisként napi 200 mg (felnőttek), illetve 3 mg/ttkg (gyermekek) dózisban iv./po. flukonazolt kaptak. Lázás neutropenia esetén,

hemokultúrák vétele után empirikus antibakteriális terápiát alkalmaztunk. Ennek során piperacillin-tazobaktám (4.5 g/dózis [felnőttek] ill. 90 mg/ttkg [gyermekek] naponta háromszor), cefepim (2 g/dózis [felnőttek] ill. 50 mg/ttkg [gyermekek] naponta háromszor) vagy meropenem (1 g/dózis [felnőttek] ill. 20 mg/ttkg [gyermekek] naponta háromszor) intravénás adagolására került sor. A lázas epizódot, illetve az infekciót akkor minősítettem refrakternek, ha > 72 órán át láztalanság nem következett be, és a mikrobiológiai vizsgálatok nem igazoltak baktérium okozta véráram fertőzést.

Az invazív gombainfekció bizonyítottságának meghatározásához az Európai Rákkutató és Daganatterápiás Szervezet Invazív Gombainfekciók Együtműködési Csoportja és az egyesült államokbeli Nemzeti Allergia- és Infekciókutató Intézet Mycosis Munkacsoportja által létrehozott EORTC/MSG kritériumrendszert használtam. [36] Amfotericin B deoxikoláttól, antihisztamin, illetve antipiretikum premedikációt követően, 1 mg/ttkg napi dózist adtunk, legalább 4 órás infúzióban. Az amfotericin B lipid formulációinak adására akkor került sor, ha a deoxikolát készítmény mellett nem tolerálható hidegrázás, láz, keringési elégtelenség, hypoxia lépett fel. Hasonlóképpen változtatást indokolt, ha a szérum kreatinin szintje a normálérték felső határának másfélszeresére nőtt, illetve ha egyidejűleg potenciálisan nephrotoxicus szer (ciklosporin A, aminoglikozid) adása vált szükségessé. Az amfotericin B lipid formulációinak napi adagja 3 mg/ttkg volt, infúzióban.

Az iv. vorikonazol adagja első nap 6 mg/ttkg/dózis volt 1 órás infúzióban 12 óránként. A további napokon 4 mg/ttkg/dózis került beadásra, 1 órás infúzióban, 12 óránként.

Az antifungális kezelést akkor minősítettem eredményesnek, ha a klinikai tünetek enyhültek (köhögés, mellkasi fájdalom, hypoxia), illetve ha a képalkotókon regressio következett be. Nem tekintettem kudarcnak azokat az eseteket, ahol a radiológiai progresszió abban az időszakban jelentkezett, amikor a megtapadás jeleként a granulocytaszám emelkedni kezdett. [71] A po. vorikonazol dózisa 50 kg testtömeg felett napi 2 x 200 mg, ez alatt 2 x 100 mg volt. A kaszopfungint első nap 70 mg, majd 50 mg/nap dózisban adagoltuk, 1 órás infúzióban.



1. ábra
Antifungális stratégia és terápia allogén őssejt-transzplantált, lázas neutropeniás betegekben

A betegek klinikai vizsgálatait anyagait, így a képalkotó vizsgálatok eredményét, a mikrobiológiai (tenyésztés, mikroszkópia, antigén meghatározás), illetve a citológiai vagy hisztológiai leleteket, valamint az endoszkópos (bronchoszkópia) vizsgálati eredményeket összegeztem és értékeltem. Az aspergillus galaktomannán antigén meghatározás 2003-ban latex agglutinációs módszerrel (Pastorex, Bio-Rad, Marnes-la-Coquette, France) történt. Ezt követően 2004-től Platelia, Aspergillus EIA, Bio-Rad módszert vezettünk be. A galaktomannán vizsgálata a neutropeniás időszak egésze során heti két alkalommal vett szérum mintából történt. Pozitívnak tekintettem a vizsgálatot, ha az optikai denzitás indexe egy alkalommal > 0.7 , illetve ha két egymást követő alkalommal > 0.5 volt. A GvHD miatt járóbeteg ellátásban gondozott betegeknél a meghatározás a kontrollvizsgálatok ütemezésének függvényében történt. A transzplantációt követően elhunyt valamennyi beteg holttestét – a hatályos jogszabályi rendelkezéseknek megfelelően – felboncolták. A szekció során az infekcióra

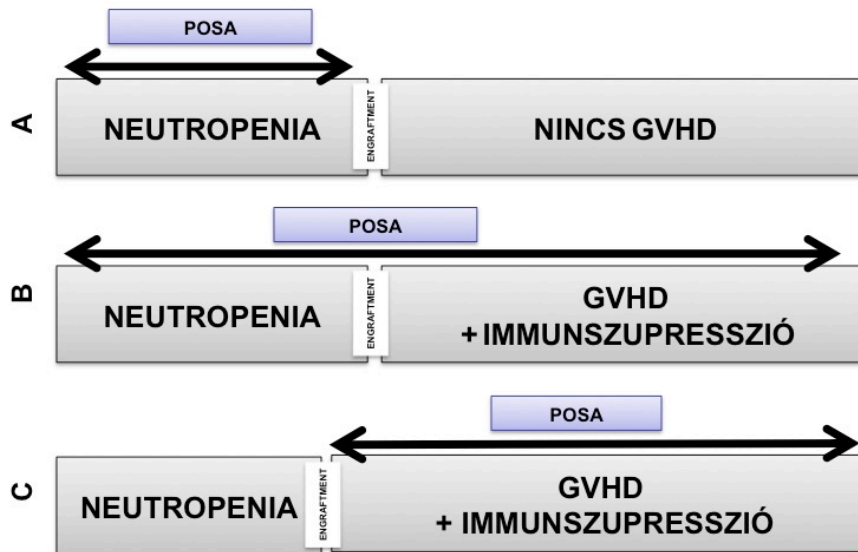
gyanús szövetekből kimetszés, kórszövettani vizsgálat, és – ahol erre lehetőség volt – tenyésztés is történt.

Az adatok birtokában, a boncolási leletekből kiindulva elemeztem a halálos kimenetel hátterében felderített kórfolyamatokat. Etiológiai szempontból megkülönböztettem a nem infekciós és infekciós halálokok csoportját. Utóbbin belül külön értékeltem az invazív mycosisokat, baktérium, vírus illetve protozoon fertőzéseket. Az invazív gombainfekciók vizsgálata további két szempont szerint történt. Egyrészt megállapítottam az egyes gombainfekciók részarányát az összes fertőzőes halálokokra vonatkoztatva, másrészt megvizsgáltam, hány betegben lehetett a mycosis diagnózisát már a halál előtt, klinikai alapon megállapítani.

3.2. Fonalasgomba-ellenes profilaxis alkalmazhatósága allogén őssejt-átültetett betegek különböző kockázati csoportjaiban

A vizsgált időszak során, azaz 2007 novembere és 2008 októbere között, 36 allogén őssejt-átültetéssel kezelt beteget részesült elsődleges, illetve másodlagos antifungális profilaxisban. A betegek megfigyelése során regisztráltam a transzplantációt indokoló alapbetegség jellegét, a donortípus szerinti megoszlást és a kialakuló GvHD súlyossági fokozatát. Elemeztem az alkalmazott immunszuppresszív kezelés agresszivitását és összetételét (immunszuppresszív szerek száma, monoklonális antitestek alkalmazása, legmagasabb kortikoszteroid dózis). Figyelembe vettem továbbá minden egyéb, invazív mycosisra hajlamosító infektológiai eseményt, így a szisztémás baktériuminfekciókat és a CMV reaktiváció előfordulását is.

A betegek egyik csoportja a kondicionáló kezelést követően 3 x 200 mg pozakonazol oldatot kapott per os szuszpenzió formájában. A megtapadás (engraftment) után a profilaxist csak azok a betegek kapták tovább, akiknél GvHD lépett fel („B” csoport), a többi esetben az adagolást felfüggesztettük („A” csoport). A betegek másik csoportja a neutropeniás időszakban nem, csak a GvHD megjelenésétől kezdve kapott pozakonazol profilaxist („C” csoport). (2. ábra.)



2. ábra

A pozakonazol profilaktikus adagolása egyes kockázati csoportokban

A neutropeniás időszakban hetente kétszer, a graft-versus-host betegség (GvHD) ambuláns kontrollja során a vizsgálatok ütemezésétől függő gyakorisággal, szérumban Aspergillus galaktomannán meghatározás történt. Az invazív mycosisok kimutatása érdekében láz esetén hemokultúrák vételére került sor, klinikai gyanú, vagy galaktomannán pozitivitás esetén pedig nagyfelbontású computer tomographiás (HR-CT) vizsgálat történt. A klinikai tünetek monitorozása során külön figyelmet kellett fordítani a felszívódást befolyásoló tényezőkre. Hasonlóképpen kerestem a gyógyszereszedéssel esetlegesen összefüggő toxicitás klinikai és laboratóriumi jeleit. Az allogén őssejt-transzplantált beteg ellátása során használatos helyi protokolloknak megfelelően az alkalmazott immunszuppresszív szerek adagolása a rendszeresen mért vérszintek függvényében történt. A pozakonazol szérumszintjének meghatározására nem volt lehetőség. A betegeket a profilaxis idején, majd azt követően tartósan megfigyelés alatt maradtak az esetleg fellépő gombainfekciók detektálása céljából. Az observatio ideje folyamán elhunyt betegeknél kivétel nélkül kórboncolás történt.

A vizsgálat végpontja a profilaxis sikeressége volt a megfigyelési időszak végén. *Sikeresnek* akkor neveztem az antifungális profilaxist, ha nem alakult ki invazív mycosis, és nem volt szükség más gombaellenes szer adagolására sem. *Módosítással elért sikernek* minősítettem az eredményt, ha a betegben nem igazolódott gombainfekció, azonban ehhez más antifungális szer empirikus adására is szükség volt. *Kudarcnak* minősítettem valamennyi, a megfigyelés során bármikor észlelt, bizonyított vagy valószínű (EORTC/MSG) kategóriába tartozó invazív mycosist. Ahol az antifungális profilaxis kudarcát észleltem, részletesen elemeztem annak lehetséges okait.

A gombainfekció-mentes túlélés Kaplan-Meier analízis alkalmazásával számítottam ki és ábrázoltam (ISCC-Technical University of Denmark).

3.3. A fonalgomba infekcióban szenvedő hematológiai és őssejt-transzplantált betegek optimális ellátási modelljének kidolgozása, nemzetközi együttműködésben

A Nijmegeni Egyetem (Hollandia) 2010-ben *J.P. Donnelly* professzor vezetésével független nemzetközi munkacsoportot alapított abból a célból, hogy a csökkent immunitású betegek invazív fonalgomba infekcióinak ellátási módjait klinikai alapon optimalizálja. A feladatot négy részre bontották: az egyes program-pontokon négytagú bizottság dolgozott. A szakértők egy csoportja a prognosztikával és rizikófaktorokkal, egy másik a diagnosztikával, egy harmadik a terápiával és annak időzítésével foglalkozott. A résztvevők fennmaradó hányada azt a megbízást kapta, hogy a többi csoport munkájának szintéziseként az ellátási utakat közvetlenül kidolgozza. Magam ez utóbbi csoportba kaptam meghívást. A végleges dokumentumot a következő módon szerkesztettük meg: a/ a munkacsoport vezetője, jelen esetben *S. Agrawal* (St. Bartolomew's Hospital, London, Egyesült Királyság), irodalmi áttekintés, valamint a tagok javaslatai alapján munkaanyagot hozott létre, b/ 2010 júniusában, Amsterdamban, két napos szimpózium keretében került sor a fontosabb pontok megvitatására, a többi munkacsoporttal való egyeztetésre, majd a közel végleges javaslatok folyamat-ábrákba való foglalására, c/ az ezt követő szakaszban a kézirat elektronikus úton történő ismételt közreadása révén alakult ki az aktuális változat, d/ majd az ellátási utakra vonatkozó javaslatok közlemény formájában megjelentek.

3.4. A fluorokinolon-rezisztens Gram-negatív baktériumok előfordulása, valamint a fluorokinolon profilaxis hatása a Gram-negatív bacteriaemiák összetételére és kimenetelére

A vizsgálat több éven át, és több szakaszban zajlott. Elsőként 2006-ban a Hematológiai Osztályon kezelt akut leukaemiás betegek véráram infekcióinak összetételét és prognosztikáját vizsgáltam. Meghatároztam a neutropeniás időszakban fellépő bacteriaemia epizódok során izolált kórokozók megoszlását (Gram-pozitív, Gram-negatív és polymicrobás infekciók), és az egyes speciestek által okozott bacteriaemiák letalitását. A kontamináció kiszűrése érdekében a bőrfiórához tartozó speciesteket csak akkor vettem figyelembe, ha azok a vizsgált hemokultúra palackok több mint felében jelen voltak, vagy ha egyidejűleg bőr-lágyrész infekció vagy intravasculáris eszközzel összefüggő fertőzés is megállapítható volt. Vizsgáltam az életkor és a halálozás összefüggését. Ugyanebben az évben egy következő adatgyűjtés kapcsán a hematológiai központba felvett betegek egy csoportját vizsgáltam a bélflóra részeként előforduló, rezisztens, kolonizáló baktériumok vonatkozásában. A Mikrobiológiai Laboratórium munkatársaival együttműködésben meghatároztam a fluorokinolon-rezisztens Gram-negatív speciestek hordozásának arányát. A vizsgálatok az Országos Gyógyintézeti Központ Hematológiai és Össejt-transzplantációs Osztályán történtek. Az intézmény számára egy korábban lezajlott, multirezisztens baktérium okozta esethalmozódás miatt az Állami Népegészségügyi és Tisztiorvosi Szolgálat előírta a felvett betegek kötelező bakteriológiai szűrését. Ez a gyakorlatban azt jelentette, hogy valamennyi az osztályra kerülő betegnél, a felvétel napján surveillance mikrobiológiai leoltás történt. Ennek során orr-torokváladékból, valamint perianalis törlésből vagy székletmintából tenyésztést végeztek. Ez utóbbiból került sor a fluorokinolon-rezisztens Gram-negatív baktériumok kimutatására is. A minta tenyésztését követően az izolált baktériumokban korong módszerrel ciprofloxacin-érzékenység meghatározást végeztek. Ebben az időszakban a vizsgált populáció nem részesült fluorokinolon-profilaxisban, ezért a mikrobiológiai eredmények az adott betegcsoportra jellemző természetes háttér-rezisztenciát tükrözték. Ebből a szempontból figyelembe kellett venni azt a tény, hogy a felvételre kerülő személyek többsége nem az alapellátásból, hanem más fekvőbeteg gyógyintézmény került átvételre. Ennek

ellenére a szűrővizsgálat eredményét relevánsnak tekintettem, mivel az a valós klinikai gyakorlatnak megfelelő helyzetet képezte le.

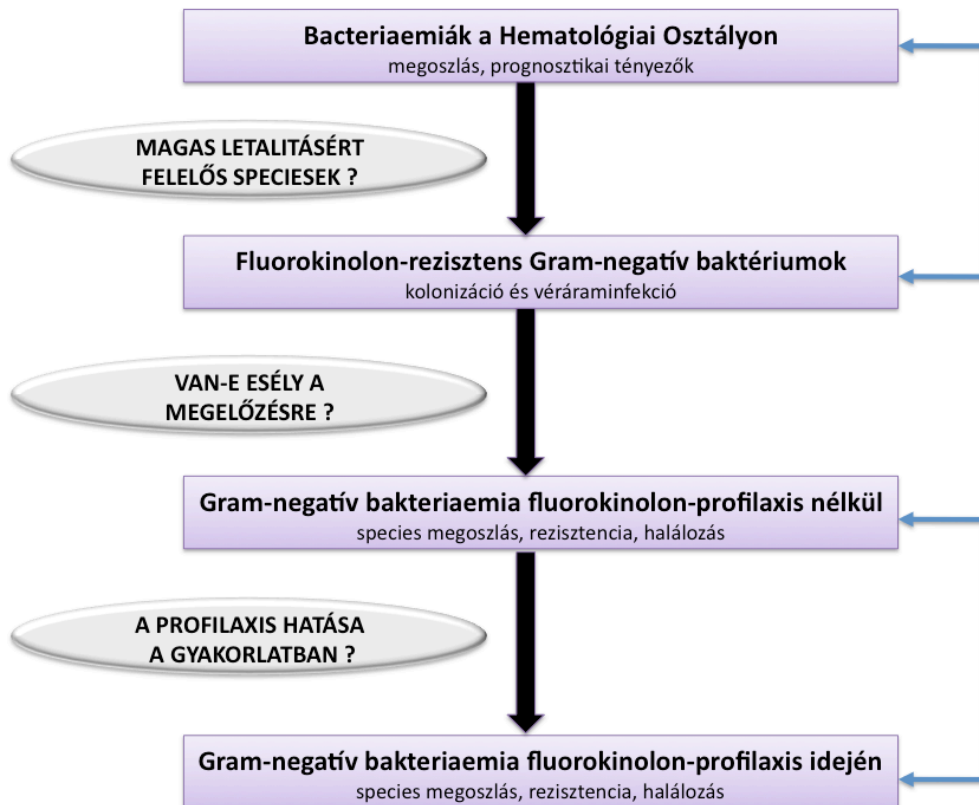
Ugyanekkor vizsgáltam az akut leukaemia miatt kezelés alatt álló betegek dokumentált véráram infekcióinak összetételét, és ezek kimenetelét. A kolonizációs státus megállapítása után a betegek kemoterápiás kezelésben részesültek. Amennyiben a csontvelői aplasia időszakában lázas neutropenia lépett fel, annak kezdetén valamennyi betegnél hemokultúra céljára vérmintavétel történt. Ennek kapcsán a megfelelő higiénés előírások betartása mellett, 20 perces időközzel, két alkalommal, alkalmanként egy aerob és egy anaerob palackba került előírt mennyiségű vérminta (BacT/Alert automatikus hemokultúra rendszer). Amennyiben a beteg centrális vénás kanült viselt, az egyik mintavételi pár a műanyag eszközből származott. A vérből tenyésztő baktériumok vonatkozásában meghatároztam a Gram-pozitív és Gram-negatív izolátumok arányát. Utóbbiak esetében a fluorokinolon-rezisztens törzsek incidenciáját, és ezek összefüggését az intestinalis kolonizációval. A véráram infekcióban szenvedő betegcsoportban vizsgáltam a letalitást, és az ezt befolyásoló prognosztikai tényezőket.

A vizsgálat következő szakaszában a fluorokinolon-profilaxis hatását vizsgáltam onkohematológiai betegekben. A kockázatnak kitett személyek a 2008-as évben továbbra sem részesültek antibiotikum profilaxisban. 2009 január 1-ét követően a nemzetközi ajánlásokat szem előtt tartva [69] (fluorokinolon-profilaxis: A-I evidenciaszint) az aplasiát okozó kemoterápiák befejezése után a betegek napi 500 mg levofloxacint vagy 2 x 500 mg ciprofloxacint kaptak, per os. A profilaxis addig folytatódott, amíg az ANC > 0.5 G/l érték fölé nem emelkedett, illetve amíg lázas neutropenia miatt empirikusan, parenterális antibiotikum adása nem vált szükségessé. A második év leteltével, retrospektív módon hasonlítottam össze a profilaxist megelőző és az alatti időszak mutatóit. Vizsgáltam a Gram-negatív bacteriaemiák incidenciáját, a kórokozók species szerinti megoszlását, a fluorokinolon-rezisztencia alakulását és a véráramfertőzésekkel összefüggésben mutatkozó halálozást. Az egyes adatok összevetésekor figyelembe vettem a betegforgalmi jellemzőket, és a gyakoriság meghatározásakor az értékeket ennek megfelelően korrigáltam.

A halálozás vizsgálatakor nem tettem különbséget a közvetlenül infekciós eredetű vagy más okból bekövetkező esemény között. A 7 napon, illetve 30 napon belül bekövetkező bármely eredetű fatális kimenetelt regisztráltam. Mivel az összejt-

transzplantált betegek, a rájuk vonatkozó kezelési protokoll értelmében, mindkét időszakban levofloxacin-profilaxist kaptak, csoportjukat külön értékeltém. Az adatok statisztikai elemzése Fisher-féle egzakt teszt, illetve khi-négyzet próba alkalmazásával történt. Az abszolút kockázat-csökkenés (ARR) meghatározása CEBM online kalkulátorral történt.

A Gram-negatív baktériumok okozta kolonizációval, véráram-infekciókkal és fluorokinolon-rezisztenciával kapcsolatos vizsgálatok összefüggéseit a 3. ábra mutatja be.



3. ábra
Gram-negatív baktériumok okozta kolonizáció, véráram-infekció és fluorokinolon-rezisztencia. Vizsgálatok onkohematológiai és őssejt-transzplantált betegekben

4. EREDMÉNYEK

4.1. Infekciós halálokok és az invazív mycosisok diagnosztikájának teljesítőképessége allogén őssejt-transzplantációban

4.1.1. Demográfiai adatok

A vizsgált időszakban 97 betegben 103 allogén őssejt-átültetés történt. Ennek magyarázata a szükségessé váló retranszplantációkban rejlik. A betegek medián életkora 31 (1-63) év volt. A nemek aránya: 66 férfi, 31 nő. A donor típus és az alapbetegség szerinti megoszlást az *1. táblázatban* tüntettem fel.

A transzplantációk donor-típus szerinti megoszlása	
HLA-egyező rokon	70
HLA-egyező nem rokon	27
Haploidentikus	4
HLA-egyező testvér köldökzsínórvér	1
Nem rokon köldökzsínórvér	1

A betegek alapbetegség szerinti megoszlása	
Acut myeloid leukaemia	18
Acut lymphoid leukaemia	13
Chronicus myeloid leukaemia	15
Súlyos aplasticus anaemia	10
Myelodysplasiás szindróma	7
Non-Hodgkin lymphoma	8
Chronicus lymphoid leukaemia	6
Myeloma multiplex	6
Hodgkin-kór	6
Egyéb*	8

* Súlyos kombinált immundefektus: 2, adreno-leukodystrophia, essentialis thrombocythaemia, hypereosinophil szindróma, mucopolysaccharidosis, solid tumor, Wiskott-Aldrich-szindróma:1-1

1. táblázat

A vizsgált betegek és a transzplantációk megoszlása donor-típus és alapbetegség szerint

4.1.2. Halálozás és halálokok

Összesen 38 beteg halt meg az átültetést követően medián 125 (14 - 416) nappal. A halálokok megoszlását a 2. táblázat tartalmazza.

Nem infekciós halálok N=23	GvHD	9
	Acut respiratorikus distress	3
	Interstitialis pneumonia	1
	Diffúz alveoláris vérzés	1
	Bronchiolitis obliterans	1
	Tüdővéna thrombosis	1
	Relapsus	3
	Encephalopathia	2
	Veno-occlusiv betegség	1
	Toxicus epidemalis necrolysis	1
Infekciós halálok N=15	Invazív mycosis	10
	Cytomegalovirus (CMV) reaktiváció	2
	Bakteriális pneumonia	2
	Toxoplasmosis	1

2. táblázat.

Halálokok allogén őssejt-átültetett betegekben

4.1.3. Invazív gombainfekciók

A 10 invazív mycosisban meghalt beteg közül 6 invazív aspergillosisban, 2 invazív candidiasisban, 2 pedig mucormycosisban (zygomycosis) szenvedett. Közülük 3 aspergillosis, 1 candidiasis és mindkét mucormycosis csak post mortem került felismerésre. Az élőben bizonyított aspergillosisok kórisméjét galaktomannán antigén vizsgálat (szérum és BAL), HRCT lelet és biopsziás minta (központi idegrendszerből) kórszövettani vizsgálata révén sikerült megállapítani. Az invazív candidiasist hemokultúra, kanülvég-tenyésztés és szövettani minta (légúti) vizsgálata bizonyította.

Post mortem anyagból egy esetben sikerült *Aspergillus fumigatus*-t izolálni és indentifikálni. A betegcsoport részletes adatait a 3. táblázatban tüntettem fel.

	Donor típus	Invazív mycosis	Előben felismert	Diagnosztikus módszerek	Megjegyzés
1	HLA-egyező rokon	Invazív aspergillosis (tüdő)	igen	Galaktomannán antigén (BAL+szérum)	
2	HLA-egyező rokon	Invazív aspergillosis (tüdő+központi idegrendszer)	nem		Egy alkalommal emelkedett galaktomannán
3	HLA-egyező nem rokon	Invazív aspergillosis (központi idegrendszer)	nem		
4	HLA-egyező rokon	Invazív aspergillosis (tüdő)	nem		
5	HLA-egyező nem rokon	Invazív aspergillosis (tüdő)	igen	Galaktomannán antigén (BAL)	
6	HLA-egyező rokon	Invazív aspergillosis (központi idegrendszer)	igen	Galaktomannán antigén, CT, agybiopszia	
7	HLA-egyező nem rokon	Acut disseminált candidiasis	nem		Többszörös candida-kolonizáció
8	HLA-egyező nem rokon	Candida pneumonia	igen	Hemokultúra, kanül, szövet tenyésztése	
9	HLA-egyező nem rokon	Mucormycosis (tüdő)	nem		
10	HLA-egyező nem rokon	Mucormycosis (tüdő)	nem		

3. táblázat

Invazív mycosisban meghalt őssejt-transzplantált betegek megoszlása a diagnózis megállapításának módja szerint

4.2. Fonalasgomba-ellenes profilaxis alkalmazhatósága allogén őssejt-átültetett betegek különböző kockázati csoportjaiban

4.2.1. Demográfiai adatok és a profilaxis alkalmazásának módja

Összesen 36 allogén őssejt-transzplantált beteg adatait elemeztem. Alapbetegség szerinti megoszlásuk a következő volt: akut leukaemia 10, non-Hodgkin lymphoma 6,

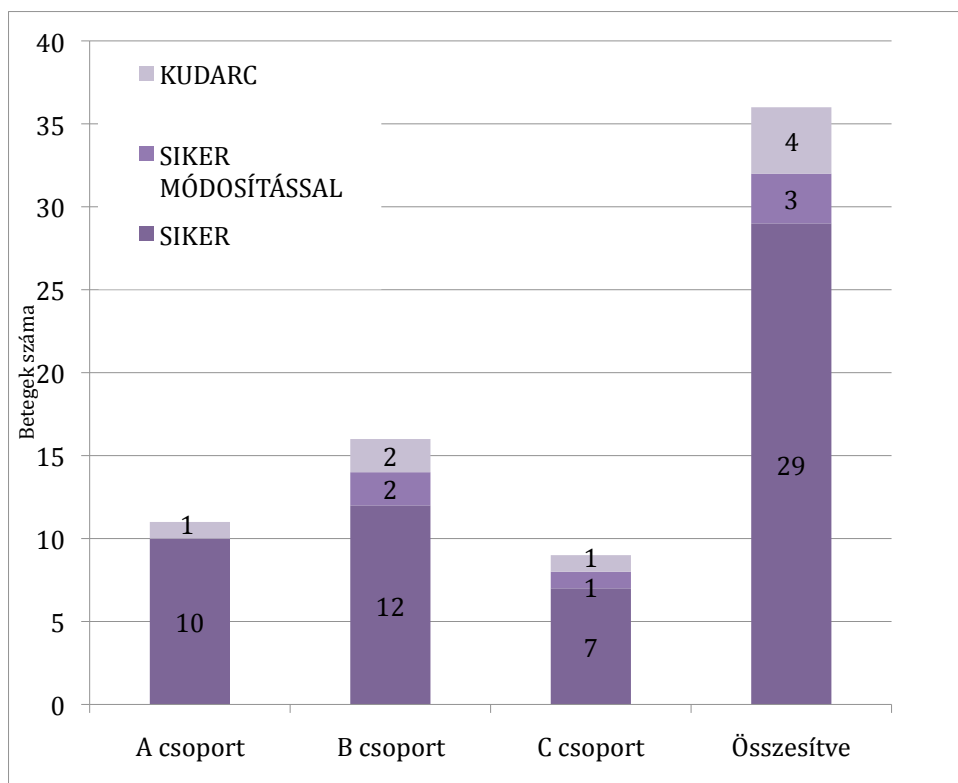
myeloma mutilex 4, Hodgkin-kór és chronicus lymphoid leukaemia 3-3, súlyos aplasticus anaemia, myelofibrosis, myelodysplasiás szindróma 2-2, myeloproliferatív betegség illetve chronicus myeloid leukaemia 1-1, A transzplantációt megelőző kondicionálás 17 esetben myeloablatív, 16 esetben pedig csökkent intenzitású (RIC) volt. HLA-egyező testvérdonortól 19 beteg, HLA-egyező nem rokon donortól 17 személy kapott összejtet.

Másodfokú vagy annál súlyosabb GvHD 22 betegben alakult ki. Három vagy annál több immunszuppresszív szert 7 beteg, monoklonális antitest-terápiát 4 beteg kapott. Metilprednizolonból 2 mg/ttkg/nap dózist 15 személy, ≥ 5 mg/ttkg/nap adagot 4 beteg kapott. Az antifungális profilaxis 31 esetben primer, 5 betegben pedig szekunder volt. Ez utóbbit 2 esetben igazolt, 1-1 esetben pedig valószínű, illetve lehetséges pulmonalis aspergillosis, 1 további esetben pedig az anamnézisben szereplő valószínű pulmonalis mucormycosis tette indokolttá. A profilaxis medián időtartama 81 (11-311) nap volt. A betegeket medián 275 (21-481) napon át követtem. A csak a neutropeniás időszakban profilaxisban részesített betegek száma 11 volt („A” csoport). További 16 beteg mind a megtapadás előtt, mind azt követően a GvHD és immunszuppresszív kezelés alatt kapott pozakonazol („B” csoport). Kilenc beteg csak a GvHD idején részesült profilaxisban („C” csoport).

4.2.2. A pozakonazol profilaxis eredményei

A siker aránya az összes profilaxisban részesült betegre vonatkoztatva 29/36 (81 %) volt. Módosítással elért sikeres profilaxist 3/36 (8 %) esetben, kudarcot 4/36 (11 %) esetben észleltem. A sikeres, módosítás révén sikeres és sikertelen kimenetel aránya az egyes csoportokban a következő volt: „A” csoport: sikeres: 10, kudarc: 1 beteg; „B” csoport: sikeres 12, sikeres módosítással: 2, illetve kudarc: 2 beteg; „C” csoport: sikeres:7, sikeres módosítással: 1, illetve kudarc: 1 beteg. A szekunder profilaxis csoportban tapasztalt eredmények: siker: 4, siker módosítással: 1.

Az eredményeket a 4. ábra mutatja be.



4. ábra

A pozakonazol profilaxis hatékonysága allogén őssejt-transzplantált betegek különböző rizikócsoportjaiban

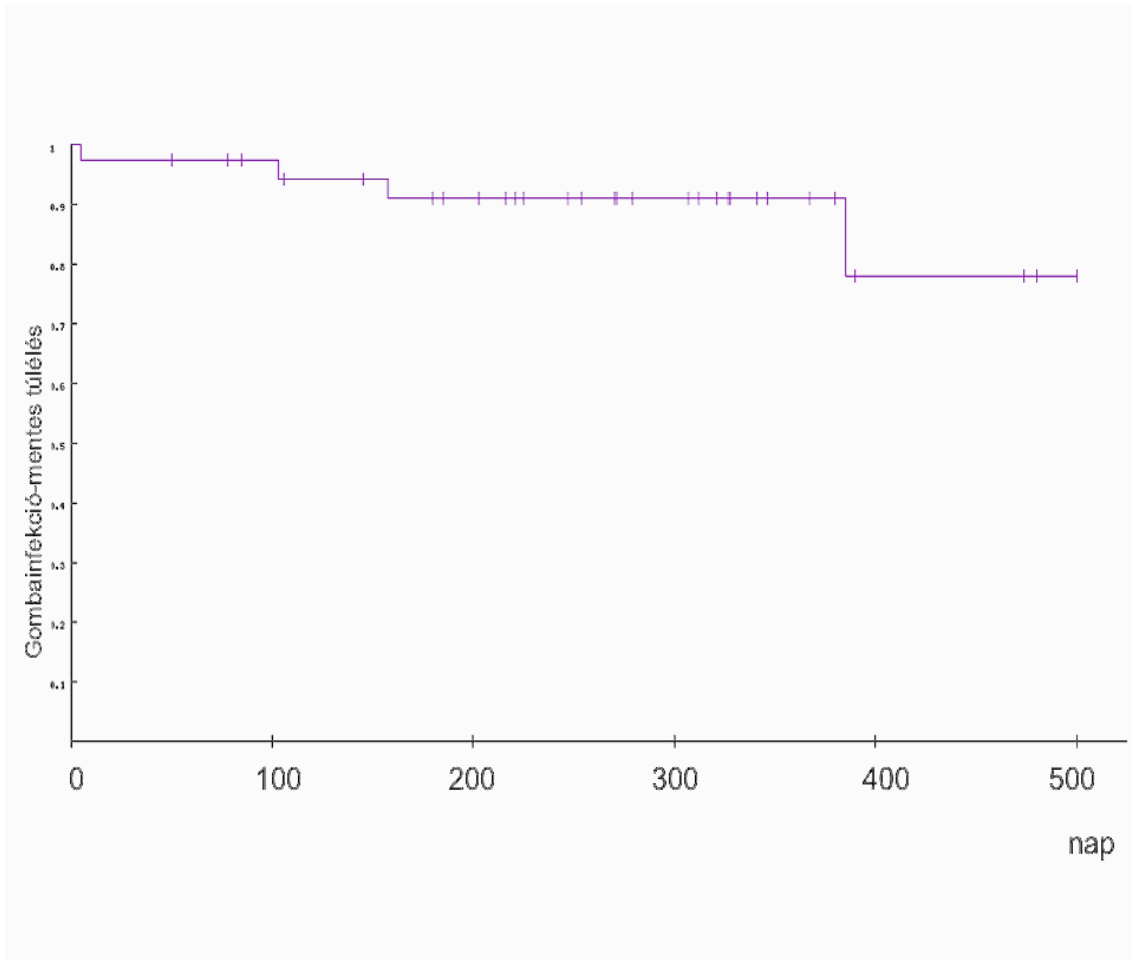
„A” csoport: neutropeniás fázisban pozakonazol profilaxis, megtapadás után nincs profilaxis (nincs GvHD)

„B” csoport: neutropeniás fázisban pozakonazol profilaxis, majd folytatás GvHD miatt

„C” csoport: neutropeniás fázisban nincs profilaxis, majd pozakonazol profilaxis GvHD miatt

A három személy, akiknél kiegészítő terápia vált szükségessé a pozakonazol profilaxis elhagyását követően az alábbi antifungális kezelésben részesült: lipid formulációjú amfotericin B monoterápiát két beteg kapott, kaszopfungin plusz vorikonazol kombinációt pedig egy személynek adtunk. Utóbbi esetben a két szer együttes adását az anamnézisben szereplő invazív aspergillosis indokolta. Itt ugyanis elsősorban az eredeti infekció visszatérésének veszélye fogalmazódott meg, áttöréses mucormycosis lehetősége kevésbé látszott valószínűnek.

A profilaxisban részesülő betegek gombainfekció-mentes túlélését a 5. ábra mutatja be.



5. ábra
Őssejt-transzplantált betegek gombainfekció-mentes túlélése. Kaplan-Meier
analízis, cenzorált.

4.2.3. Biztonságosság

A megfigyelt betegekben bizonyíthatóan a pozakonazol szedésével összefüggő toxicitás nem jelentkezett. Mellékhatások miatt egyetlen betegben sem volt szükség a profilaxis felfüggesztésére. Az immunszuppresszív szerek (takrolimusz, ciklosporin A) adagolását esetenként módosítani kellett, ez azonban külön szervezést vagy

beavatkozást nem igényelt, hiszen ezen vegyületek vérszintjének monitorozása a transzplantált betegek gondozásának standard feladatkörébe tartozik.

4.3. A fonalagomba infekcióban szenvedő hematológiai és őssejt-transzplantált betegek optimális ellátási modelljének kidolgozása, nemzetközi együttműködésben

A fonalagomba infekciók ellátása különös szervezettséget igénylő, multidiszciplináris feladat. Eredményességéhez szükséges feltétel, hogy az egészségügyi rendszer érintett szereplői előre meghatározott és konszenzuson alapuló működési programmal rendelkezzenek, mely tartalmazza a diagnosztika, terápia, ápolás és egyéb kiegészítő alrendszerek pontos feladatait, azok időzítését és feltételeit.

Az alábbi betegcsoportok esetében különösen nagy az invazív fonalagomba infekció kialakulásának veszélye : (4. táblázat)

Kockázati tényezők	Példa
Nem kontrollált malignitás	AML relapsus MDS
Kemoterápia	AML indukciós terápia
Monoklonális antitest	Alemtuzumab
Kortikoszteroid	Prednizolon min. 0.3 mg/ttkg/nap, > 3 hétig
Allogén őssejt-átültetés	Allogén őssejt-átültetés
	GvHD kortikoszteroid kezelése
	GvHD CMV reaktivációval vagy anélkül
Anamnézisben invazív fonalagomba betegség	Anamnesisben valószínű invazív aspergillosis

4. táblázat.

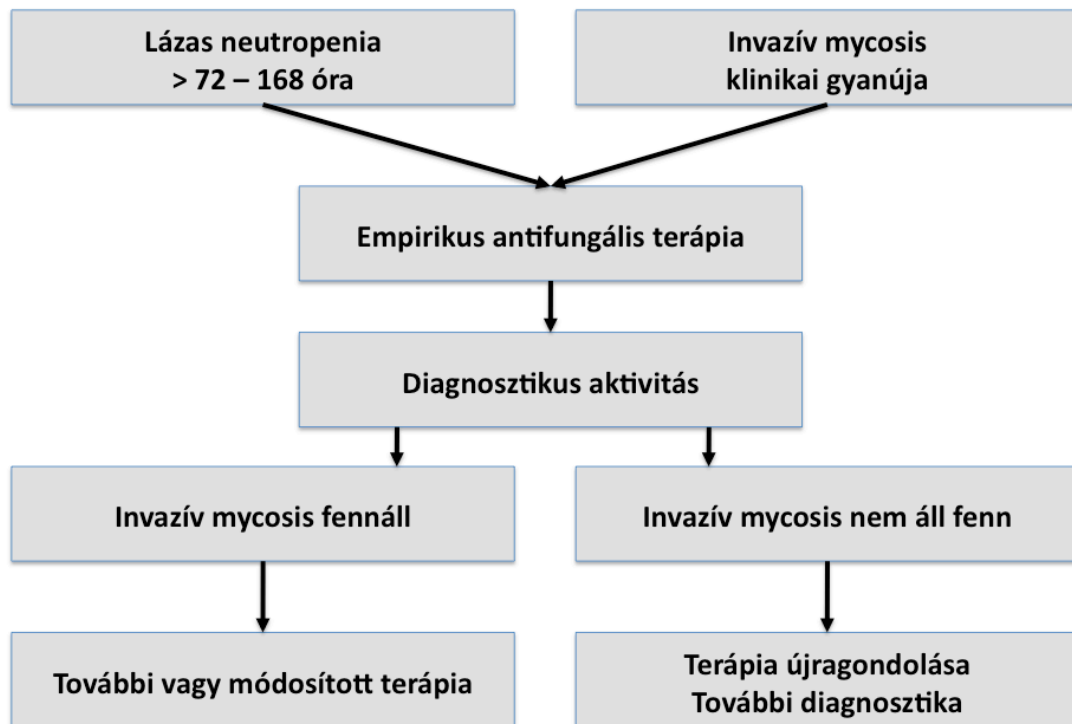
Invazív fonalagomba infekció szempontjából különösen veszélyeztetett betegcsoportok

4.3.1. Prevenció

A stratégia fontos része a megelőzés. Ennek elemei a levegőhigiéné (HEPA filter alkalmazása), a betegek felvilágosítása (környezeti és személyi higiéné), az ápolás feladatok meghatározása (centrális kanülök), valamint a gyógyszeres profilaxis. Ez utóbbi vonatkozásában háromféle stratégia alkalmazható. 1. A profilaxis mellőzése. 2. Fonalasgombára nem ható profilaxis alkalmazása (pl. flukonazol). 3. Fonalasgombára ható profilaxis (pl. pozakonazol). A választást befolyásolja a gombainfekciók incidenciája, a diagnosztikus eszközök elérhetősége és a profilaxis költség-hatékonysága.

4.3.2. Empirikus (nem diagnosztika-vezérelt) ellátási út

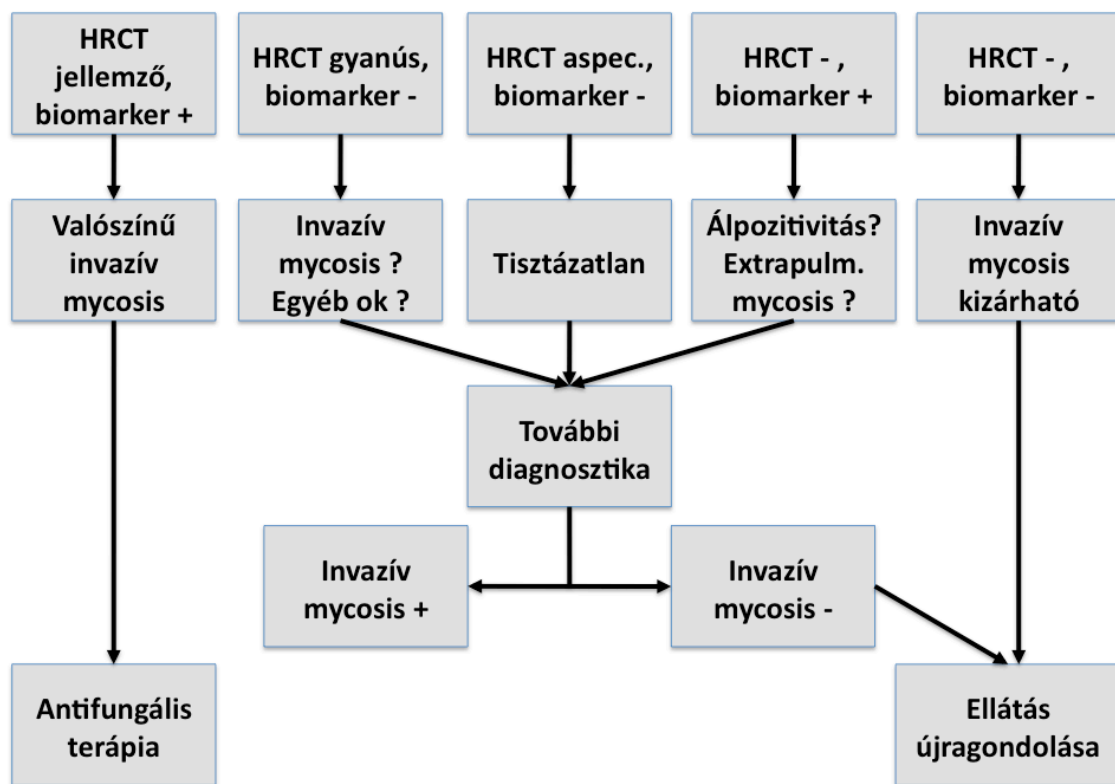
Ez a stratégia nem mellőzi, csak időben későbbre helyezi a diagnosztika eredményeinek felhasználását (6. ábra).



6. ábra
Empirikus antifungális stratégia

4.3.3. Diagnosztika-vezérelt ellátási út

Ez a stratégia az antifungális kezelés megkezdését a klinikai tüneteknél (láz, légúti tünetek) specifikusabb szignálokhoz köti (7. ábra).



7. ábra
Diagnosztika-vezérelt antifungális stratégia

A **biomarkerek** elnevezés az alábbi szűrővizsgálatok alkalmazását jelöli: 1. Hetente két alkalommal végzett szérumból galaktomannán meghatározás. 2. Hetente két alkalommal teljes vérből végzett gomba-DNS kimutatás (PCR). Ez a módszer nincs ugyan standardizálva, de negatív prediktív értéke jelentős. 3. Hetente két alkalommal

végzett béta-D-glukán meghatározás. Segítségével kizárható a galaktomannán-teszt hamis pozitivitása. Önmagában főleg negatív prediktív értéke miatt alkalmazható. A **további diagnosztika** a vizsgálatok kiterjesztését és agresszívebb stratégia alkalmazását jelenti. Amennyiben a kezdeti szakban ilyen nem történt, endoscopia, BAL, képalkotó-vezérelt, vagy sebészi biopszia indokolt. Az **ellátás újragondolása** arra utal, hogy a kórisme pontosítása során számításba kell venni egyéb nem infekciós kórképeket, illetve nem gomba okozta fertőzéseket is. A megkezdett terápia ártértékelése során szóba jön az addig alkalmazott antiinfektív szer(ek) spektrumának és farmakokinetikájának ellenőrzése és szükség szerinti módosítások végrehajtása.

4.4. A fluorokinolon-rezisztens Gram-negatív baktériumok előfordulása, valamint a fluorokinolon profilaxis hatása a Gram-negatív bacteriaemiák összetételére és kimenetelére

4.4.1. Véráram infekciók kórokozóinak megoszlása és a letalitást befolyásoló tényezők

4.4.1.1. Demográfia

Elsőként 2005-2006 között a hematológiai osztályra felvett 93, akut leukaemiában szenvedő beteg adatait vizsgáltam. Közülük 75 akut myeloid leukaemia, 18 pedig akut lymphoid leukaemia miatt állt kezelés alatt. Életkoruk medián 51 (18-86) év volt.

4.4.1.2. Bacteriaemiák és letalitás

A vizsgált populáción belül 49 betegben (53 %), összesen 99 bacteriaemiát észleltem. Az epizódok közül 77-at (78 %) csak Gram-pozitív, 18-at (18 %) csak Gram-negatív baktérium okozott. További 4 (4%) esetben polymicrobás bacteriaemia lépett fel. Gram-pozitív bacteriaemiában a halálozás 4/77 (5.2 %) volt, ugyanakkor Gram-negatív kórokozó esetén ez az érték 3/18 (16.6 %) volt.

4.4.1.2. A halálozási arányt befolyásoló tényezők

Az izolált species függvényében a halálozás az alábbiak szerint alakult: Koaguláz-negatív staphylococcus: 2/61 (3.3 %), Enterobacteriaceae : 1/8, *Enterococcus*

spp.: 4/8, *P. aeruginosa*: 3/7. A 18-40 év közötti korcsoportban a bacteraemia halálózása 1/36 (2.7 %) volt, míg 41-60 év között értéke 5/43 (11.6 %) értékre emelkedett. Az ennél idősebb korcsoportban pedig aránya elérte a 3/20 (15%) értéket.

4.4.2. Fluorokinolon-rezisztens Gram-negatív speciestek okozta intestinalis kolonizáció

Ebben a szakaszban 85, az onkohematológiai és őssejt-transzplantációs osztályra felvételre kerülő beteg adatait vizsgáltam. A betegek közül 41 (48 %) már úgy érkezett az intézménybe, hogy tápcsatornájában fluorokinolonokkal szemben rezisztens baktériumot hordozott. Közülük 18-ban (21 %) fluorokinolon-rezisztens *E. coli* kolonizációt találtam. A vizsgált betegcsoport tagjai közül 38 személyt sikerült követni véráram-infekció kialakulása szempontjából. A kolonizációs státus és a bacteraemia összefüggéseit az 5. táblázatban foglaltam össze.

FQ-R baktériummal nem kolonizált betegek száma		20
Véráram infekció fellépett		3/20
FQ-R bacteraemia	0/20	
FQ-S bacteraemia	3/20	
FQ-R baktériummal kolonizált betegek száma		18
Véráram infekció fellépett		6/18
FQ-R bacteraemia	3/18	
FQ-S bacteraemia	3/18	

5. táblázat

Fluorokinolon-rezisztens Gram-negatív baktérium kolonizáció és következményes véráram-infekciók 38 onkohematológiai betegben. FQ-R: fluorokinolon-rezisztens, FQ-S: fluorokinolon-érzékeny

Ebben a populációban a betegek 76 %-át nem fenyegette bacteriaemia. További 16 %-ukban fluorokinolonnal elméletileg megelőzhető, míg 8 %-ban nem megelőzhető véráramfertőzés lépett fel.

4.4.3. Fluorokinolon profilaxis hatása a Gram-negatív bacteriaemiák összetételére, az izolátumok antibiotikum érzékenységére és a halálozási mutatókra

4.4.3.1. Demográfiai és betegforgalmi mutatók

A fluorokinolon profilaxis nélküli első év során a Gram-negatív bacteriaemiában szenvedő betegek száma 57 volt. Medián életkoruk 51 (18-78) év, a férfi/nő arány 29/28 volt. A fluorokinolon profilaxis alatti, második évben 55 betegnek volt Gram-negatív véráram-infekciója. A medián életkor itt 53 (19-86) év, a férfi/nő arány 28/26 volt. A második évben a hematológiai centrum 16 %-kal több beteget látott el. Egy beteg több alkalommal és több év felmérésében is szerepelhetett.

4.4.3.2. Gram-negatív bacteriaemiák kockázata

A nem őssejt-transzplantált populáció vonatkozásában a Gram-negatív bacteriaemiában szenvedő betegek száma 45-ről 38-ra csökkent. Ez - a betegforgalmi adatokat is figyelembe véve - nem szignifikáns abszolút kockázatcsökkenést jelent (ARR = 0.024 [- 0.027 – 0.076, 95 % CI]). Az *E. coli* okozta bacteriaemiák száma 24-ről 22-re csökkent (ARR = 0.008 [- 0.032 – 0.048, 95 % CI]). A kontrollként szolgáló, és mindkét évben profilaxisban részesülő, őssejt-transzplantált betegcsoportban az érintett betegek száma 12 illetve 17 volt (ARR = 0.002 [- 0.064 – 0.076, 95 % CI]). A különbségek egyik esetben sem szignifikánsak.

4.4.3.3. Gram-negatív izolátumok összetétele species szerint

A véráram infekciókból izolált Gram-negatív baktériumok species szerinti megoszlásában szignifikáns változást nem találtam. (6. táblázat)

	Profilaxis előtt (%)	Profilaxis alatt (%)
<i>Acinetobacter</i> spp	7.4	6.8
<i>E. coli</i>	46.3	54.5
<i>Enterobacter</i> spp	11.1	2.3
<i>Klebsiella</i> spp	14.8	11.4
<i>P. aeruginosa</i>	9.3	15.9
<i>Stenotrophomonas</i> spp	5.6	4.5
Egyéb	5.6	4.5

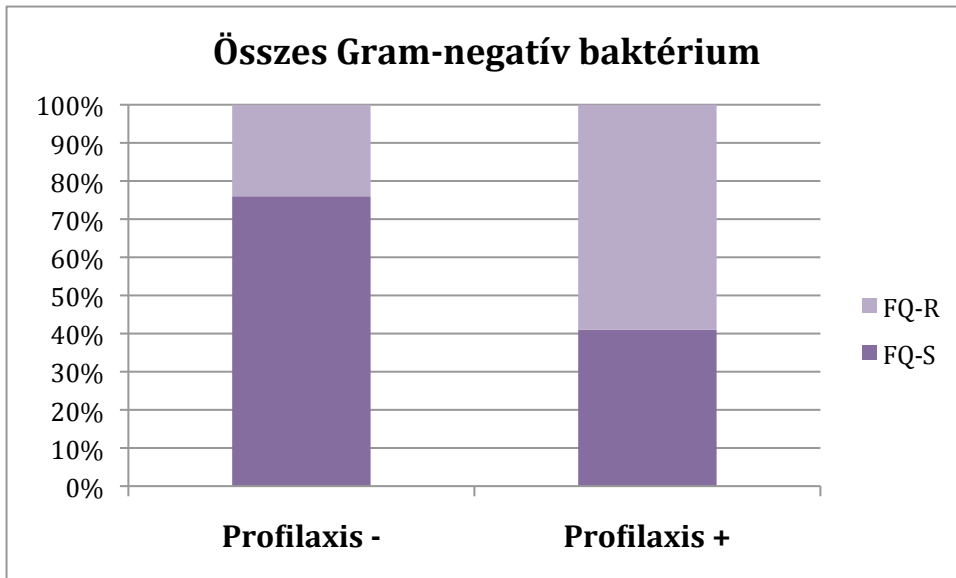
6. táblázat

A Gram-negatív speciestek megoszlási aránya a profilaxis előtti, illetve a profilaxis alatti év viszonylatában. A különbségek nem szignifikánsak.

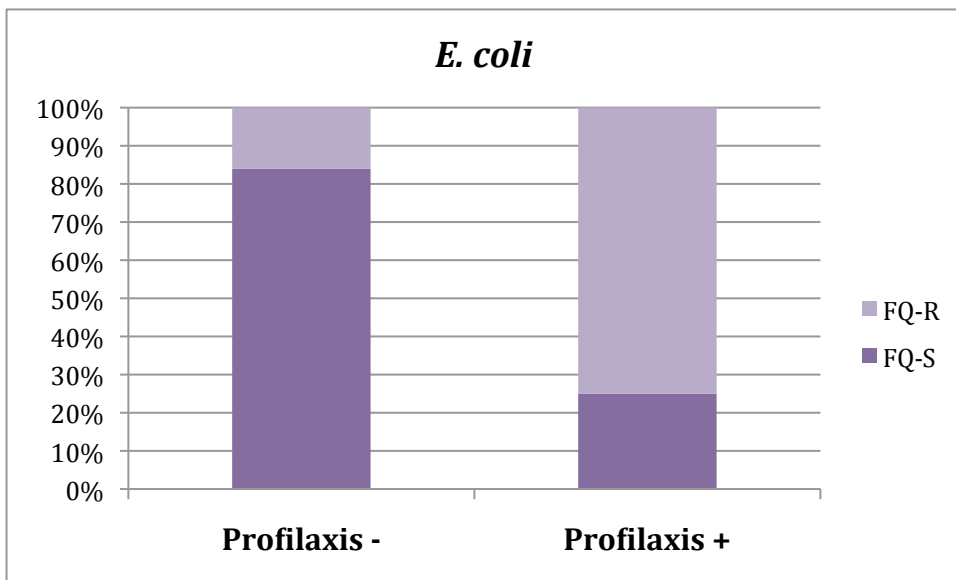
4.4.3.4. Az antibiotikum-rezisztencia alakulása

Az összes Gram-negatív izolátumra vonatkoztatva a fluorokinolon-rezisztens baktériumok részaránya a profilaxis mellett 24 %-ról 59 %-ra nőtt ($p = 0.001$). Még jelentősebb volt a változás *E. coli*-ban, ahol a rezisztencia aránya 16 %-ról 75 %-ra változott ($p < 0.001$). (8. ábra)

A széles spektrumú béta-laktamáz termelő (ESBL+) baktériumok aránya ugyanekkor 7 %-ról 22 %-ra növekedett. Ez utóbbi változás nem szignifikáns. Össejt-transzplantáltak véráram infekcióiban a fluorokinolon-rezisztencia stabilan magas értéket mutatott (64 % illetve 50 %).

**8. ábra**

a/ Vérből izolált Gram-negatív baktériumok fluorokinolon-rezisztenciájának alakulása a profilaxis alkalmazása előtti és alatti évben (FQ-R: fluorokinolon-rezisztens, FQ-S: fluorokinolon-érzékeny)



b/ Vérből izolált *E. coli* fluorokinolon-rezisztenciájának alakulása a profilaxis alkalmazása előtti és alatti évben (FQ-R: fluorokinolon-rezisztens, FQ-S: fluorokinolon-érzékeny)

4.4.3.5 Halálozás

A Gram-negatív bacteriaemiában szenvedők közül bármely okból, 7 napon belül az első évben 5, a második évben pedig 7 személy halt meg. A bacteriaemiát követő 30 napig az első megfigyelési periódusban 7, a másodikban pedig 15 beteg hunyt el. A fluorokinolon profilaxis hatása a Gram-negatív bacteriaemia mellett jelentkező egyhetes halálozásra tehát $ARR = -0.006$ [- 0.029 – 0.017, 95 % CI], a harminc napos halálozásra pedig $ARR = -0.024$ [- 0.054 – 0.005, 95 % CI]. Ezek az adatok nem szignifikáns mértékű halálozás-növekedést mutatnak. A fluorokinolon-rezisztens baktériumok okozta véráramfertőzések letalitása magasabb volt a fluorokinolon-érzékeny speciesek okozta bacteriaemiákban tapasztaltakhoz képest (19 % ill 13 %, a különbség nem szignifikáns).

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. Infekciós halálokok és az invazív mycosisok diagnosztikájának teljesítőképesége allogén őssejt-transzplantációban

A fertőzések, ezen belül az invazív aspergillosis okozta morbiditás és mortalitás jelentős mértéket érhet el allogén őssejt-átültetéssel kezelt betegekben. [72] Bár az elmúlt évtizedek folyamán egyes központokban az infekciók incidenciájának csökkenését figyelték meg [73], változatlanul kiemelt feladat az epidemiológia minél pontosabb felderítése és monitorozása. Ennek hagyományosan egyik legfontosabb eszköze az elhunyt betegek kórbonctani vizsgálata, mely felvilágosítást adhat az élőben fel nem ismert fertőzések gyakoriságáról is. [74] Mivel a szekciók száma világszerte csökkenőben van, felértékelődnek a post mortem adatokon alapuló tanulmányok. Ennek megfelelően az általam végzett adatgyűjtés eredményeinek relevanciáját nagymértékben alátámasztja az a tény, hogy intézményünkben a transzplantáció után elhunyt személyek körében a szekciós ráta 100 % volt. A halálesetek mintegy 40 %-át lehetett infekcióval összefüggésbe hozni, ezek kétharmada invazív mycosis volt. A gombainfekciók körén belül leggyakrabban invazív aspergillosis fordult elő. A kórbonctani vizsgálattal is alátámasztott invazív mycosisok 60 %-ára csak a beteg halála után derült fény. A Minnesotai Egyetem adatai szerint a post mortem felfedezett gombainfekciók aránya az Egyesült Államokban szintén 50 % körül alakult. [74] Vizsgálatunk azt az időszakot ölelte fel, melyben a korszerű diagnosztika eszközei (HR-CT, galaktomannán) már rendelkezésre álltak. Az ellátási algoritmusba empirikus gombaellenes terápia, és az invazív aspergillosisban elsőként választandó vorikonazol is beépítésre került. Mindezek ellenére maradtak felderítetlen invazív mycosis esetek. Magyarózatul szolgálhat, hogy a betegek többsége későn, a +100. poszt-transzplantációs nap után halt meg. Ebben az időszakban gyakran a súlyos fokú GvHD, és az emiatt alkalmazott immunszuppresszió szerepel hajlamosító tényezőként. A betegek megfigyelése pedig a többségében járóbeteg-forgalomban végzett gondozás miatt nem olyan rendszeres, mint a kórházi ellátás folyamán. A mucormycosis (zygomycosis), bár viszonylag ritkán fordul elő, az aspergillosisnál is nehezebben ismerhető fel. Ennek oka, hogy a klinikai

gyakorlatban nem rendelkezünk élőben alkalmazható, standardizált, mucor-specifikus biomarkerrel, így a betegség megállapítása csak CT vizsgálatot követő invazív mintavétellel lehetséges. Egyes megfigyelések a mucormycosis incidenciájának növekedését a vorikonazol és az echinocandinok kiterjedt alkalmazásával hozták összefüggésbe, ezek a szerek ugyanis nem rendelkeznek in vitro hatékonysággal a mucormycosis kórokozóival (*Zygomycetes*) szemben. [75] Bár a kis esetszám miatt messzemenő következtetések nem vonhatók le, a 10 invazív gombainfekció közül előforduló 2 mucormycosis az irodalomban közölnél magasabb előfordulási gyakoriságot sejtet. [30]

5.2. Fonalasgomba-ellenes profilaxis alkalmazhatósága allogén őssejt-átültetett betegek különböző kockázati csoportjaiban

Allogén őssejt-transzplantációban a fonalgomba infekciók – főleg invazív aspergillosis – kialakulásának jelentős esélye, valamint a diagnosztika teljesítőképességének korlátai miatt ésszerű választás lehet széles spektrumú antifungális profilaxis alkalmazása. A kockázati periódus két szakaszra bontható: a kondicionálást követő neutropenia, valamint a megtapadás után esetenként fellépő GvHD idejére. Az elfogadott nemzetközi ajánlások a neutropeniás időszakban flukonazol, és diagnosztikán alapuló aspergillus-ellenes stratégiát (CT és galaktomannán) javasolnak. [69] Egyes centrumokban azonban ehelyett is pozakonazolt alkalmaznak. [76]

A valós klinikai gyakorlat megfigyelésén alapuló tanulmányban mindkét kockázati időszak folyamán vizsgáltam a pozakonazol profilaxis alkalmazhatóságát. Bár az egyes kockázati csoportok viszonylag kis elemszáma statisztikailag releváns következtetések levonását nem tette lehetővé, a betegek többségében (81 %-ában) sikerült megelőzni invazív mycosis kialakulását. A megállapítás súlyát növeli a viszonylag hosszú (275 napos) medián követési idő. A per os adagolható, széles spektrumú azol-profilaxis korlátja a szer biohasznosulásának változékonysága. A transzplantált betegekben mucositisük miatt, később pedig még inkább a tápcsatornát érintő GvHD következtében gyakorta alakul ki igen jelentős fokú hasmenés. A gyorsult peristaltica következtében lecsökkenő intestinalis tranzit-idő befolyásolhatja a vegyület felszívódását. Mivel a pozakonazol parenterális formulációban egyelőre nem áll

rendelkezésre, ilyenkor a beteget ellátó klinikus számára két választási lehetőség marad. Áttérhet más, intravénásan adható profilaktikumra (mikafungin), vagy a pozakonazol szérumszintjének mérésével igyekezik meggyőződni a dozírozás megfelelőségéről. A pozakonazol felszívódását befolyásolja továbbá a táplálék lipid tartalma, és az egyidejűleg alkalmazott protonpumpa bénítók is.

A profilaxis kudarcát 4 betegben tapasztaltam. A betegek főbb jellemzőit, valamint a sikertelen antifungális stratégia háttérében álló tényezőket az alábbiakban foglalom össze:

I. 36 éves férfi. rezisztens Hodgkin-kór miatt HLA-egyező, nem rokon donoros átültetés történt. Ezt követően 4. fokú intestinalis és hepaticus GvHD lépett fel. A tartós, kombinált immunszuppresszió során mikofenolat-mofetilt, takrolimuszt, alemtuzumabot, rituximabot, maximálisan 5 mg/ttkg metilprednizolont kapott. Emellett extracorporalis photopheresis alkalmaztak. Állapotát CMV reaktiváció, *Enterococcus* spp okozta bacteriaemia súlyosította. Invazív *Aspergillus* és *Rhizopus* infekció alakult ki. Ezt előben HRCT, szérum galaktomannán pozitívitas (OD=1.6) is igazolta. Légúti váladékból a fenti specioseket izolálták. Amfotericin B formuláció plusz kaszopofungin kombináció eredménytelennek bizonyult, a beteg a + 112 napon meghalt. Boncolással a gombainfekció disszeminálódását igazolták, érintett volt a tüdő, a szív, a vese és a központi idegrendszer is.

II. 24 éves nő. Fludarabin-refracter CLL miatt HLA-egyező testvérdonoros átültetés történt, majd ezt követő 3-4. fokú GvHD mutatkozott. Ciklosporin A, micofenolat-mofetil, maximálisan 5 mg/ttkg dózisú metilprednizolon adása mellett extracorporalis photopheresis kezeléseket kapott. Szövődményként *Klebsiella* spp okozta bacteriaemia is kialakult, melyet eredménnyel kezeltünk. Újabb láz kapcsán történt mellkasi HRCT kép, szérum galaktomannán pozitívitas (OD = 2.6) alapján valószínű invazív (EORTC/MSG) aspergillosist állapítottunk meg. A kielégítő általános állapot, a GvHD javulása után csökkenthető immunszuppresszió miatt a pozakonazol dózisának emelése mellett döntöttünk (800 mg/nap). A beteg gyógyult, él.

III. 20 éves férfi. Súlyos aplasticus anaemia miatt HLA-egyező testvérdonoros átültetést végeztek. Már a -5. naptól javasolt pozakonazol nem szedte. A +5. napon *C. krusei*

fungaemia lépett fel. Kaszopfungint majd amfotericin B formulációt kapott. ARDS alakult ki. A + 26. napon meghalt. A szekció a szepszis szövődményeként kialakult alverolaris vérzést talált.

IV. 54 éves férfi. Rezisztens NHL miatt HLA-egyező testvérdonoros átültetés történt, majd ezt követő 4. fokú intestinalis GvHD alakult ki. Immunszuppressziója ciklosporin A-t, takrolimuszt, micofenolat-mofetilt, rituximabot és alemtuzumabot, emellett maximálisan 5 mg/ttkg metilprednizolont is tartalmazott. Számos infekciós szövődményt észleltünk. Így ESBL-termelő *E. coli*, illetve *Enterococcus* spp. okozta bacteriaemiát, CMV reaktivációt, BK poliomavírus okozta haemorrhagiás cystitist. Élőben a tüdők aspecifikus bazális kötegezetségén kívül kórjelzöt nem találtunk. A +158 napon meghalt. Post mortem disszeminált mucormycosis igazolódott.

A kudarccal végződött profilaxis esetek elemzése során számos tanulság vonható le. A súlyos, tápcsatornát is érintő GvHD, és a következményes hasmenés kihatással lehetett a gyógyszer felszívódására. Ennél is fontosabbnak tűnik azonban, hogy a betegek prognózisát számos olyan, befolyásolhatatlan rizikófaktor súlyosbította, melyek a gombainfekció eredményes megelőzését, illetve kezelését kilátástalanná tették. Ide sorolható a több támadásponton is alkalmazott immunszuppresszió, illetve az ennek részeként adagolt nagy dózisú kortikoszteroid, valamint a monoklonális antitest terápia (rituximab, alemtuzumab). A CMV reaktiváció hasonlóképpen jelentős kockázati tényező. Az emiatt bevezetett ganciclovir terápia neutropeniát okozó mellékhatása önmagában is növeli a mycosisok kialakulásának kockázatát.

Egy beteg esetében az együttműködés hiánya vezetett a kezelés eredménytelenségéhez. A szérumszint mérése a compliance vonatkozásában is informatív lehet. Ugyanakkor a hatékonyság és mért koncentrációk pontos összefüggéseit dokumentált tanulmányokban még nem bizonyították megfelelően.

Bár kis számban, de a vizsgált betegek között szerepeltek olyan személyek is, akik másodlagos antifungális profilaxisban részesültek. Tekintettel az invazív fonalagomba infekciók súlyos prognózisára, mely különösen kifejezett allogén őssejt-transzplantáltakban, sokáig tartotta magát az a nézet, hogy az anamnézisben szereplő mycosis az átültetés abszolút ellenjavallatát jelenti. Az 1990-es évek első felében jelentek meg az első közlemények invazív aspergillosist követően sikeresen elvégzett transzplantációkról. [77] A betegség kiújulásának megelőzése több tényező

függvénye. A kondicionálás típusa (myeloablatív vs. csökkent intenzitású), az őssejt-forrás (perifériás vs. csontvelői vagy köldökvér), valamint a GvHD, illetve a CMV reaktiváció fontos prognosztikai faktor. [78] A csökkent intenzitású kondicionálás (RIC) biztonságosabb megoldásnak tűnik. [79] Klinikai vizsgálatban a vorikonazol hatékonyságát igazolták allogén transzplantáltak másodlagos profilaxisában. [80] Ahol arra lehetőség van, a gyógyszeres profilaxis megkezdése előtt célszerű a súlyosan érintett tüdőszövetet (lebenykét vagy lebenyt) sebészileg eltávolítani. [81] Pozakonazollal végzett másodlagos profilaxisra utaló adat az irodalomban nem szerepel, ilyet az *Ullmann* és munkatársai által közölt klinikai vizsgálat [65] sem említ.

A széles spektrumú azol-profilaxis hatékony stratégia a fonalasgomba infekciók megelőzésében, azonban alkalmazása nehézségekkel is jár. Használata ugyanis kedvezőtlenül befolyásolja a biomarkerek – így a galaktomannán meghatározás – teljesítőképességét. Ha pedig áttöréses gombainfekció lép fel, vagy a klinikai helyzet empirikus antifungális kezelés megkezdését indokolja, nem rendelkezünk egyértelmű útmutatóval arra vonatkozóan, hogy a választható alternatívák közül melyik gombaellenes vegyület adására térjünk át. Mivel ebben a tárgykörben eddig randomizált vizsgálatok nem történtek, csak szakértői véleményeken alapul az álláspont, mely szerint az azol-profilaxist követően eltérő hatástani csoportba tartozó szert, leggyakrabban az amfotericin B valamely lipid formulációját helyes választani. Két beteg esetében mi is ezt a megoldást választottuk. Egy személy, akinek az anamnézisében tüdőaspergillosis és lobectomia szerepelt, tartós láza miatt vorikonazol plusz kaszopfungin terápiában részesült.

Megfigyeléseim szerint a pozakonazol biztonságosan adagolható őssejt-transzplantált betegek számára. Intolerancia, a kezelés felfüggesztését igénylő toxicitás egyetlen betegben sem lépett fel. *Ullmann* és munkatársai pozakonazollal végzett profilaxis vizsgálatukban a transzplantált betegek 36 %-ában észleltek valamilyen nem kívánt hatást.[65] Ez azonban csaknem kivétel nélkül olyan gastrointestinalis tünet (hányinger, hányás, hasmenés), vagy májenzim aktivitás-fokozódás volt, amely az adott populációban azolok szedése nélkül is igen gyakori. A vorikonazolnál tapasztaltakhoz hasonló vizuális toxicitás vagy neuropszichiátriai mellékhatás nem jelentkezett. A pozakonazol használata a vorikonazolhoz képest lényegesen kevesebb, klinikailag szignifikáns interakcióval fenyeget. A vegyület a hepatikus citokróom P450 rendszeren

belül a CYP3A4 enzim inhibitora, így ennek szubsztrátjaival kölcsönhatásba lép. Azok a szubsztrátok, amelyek QT-idő megnyúlást okoznak, pozakonazzal együtt nem adhatóak (pl. ciszaprid, pimozid, kinidin és terfenadin). A takrolimusz és a ciklosporin A pozakonazol profilaxis idején kellő körültekintés és gyakori szintmérés mellett alkalmazható. Már az immunszuppresszív szerek adagolásának kezdetén figyelembe kell venni az interakcióból következő farmakokinetikai hatásokat, és a dozírozást ennek megfelelően kell módosítani. Szirolimusz esetében a csúcskoncentráció (C_{max}) 570 %-ra, a koncentrációgörbe alatti terület (AUC) 790%-ra nő. Emiatt a legtöbb ajánlás szerint ezt a kombinációt lehetőleg kerülni kell, illetve csak akkor szabad alkalmazni, ha más megoldás nem kínálkozik. Takrolimusz együttes adásakor a növekedés: $C_{max} = 121\%$, $AUC = 358\%$. A szer dózisát emiatt javasolt a kiindulási adag harmadára csökkenteni. Ciklosporin A esetében az ajánlott dózisredukció a kezdeti adag 75 %-a. [82]

5.3. A fonalgomba infekcióban szenvedő hematológiai és őssejt-transzplantált betegek optimális ellátási modelljének kidolgozása, nemzetközi együttműködésben

Onkohematológiai és őssejt transzplantált betegekben a fonalgomba infekciók, különösen az invazív aspergillosis, eredményes ellátása komoly szakértelmet, szervezetséget igénylő multidiszciplináris feladat. Az EORTC/MGS kritériumrendszer nagymértékben hozzájárult a diagnosztika és a szemlélet egységesítéséhez. Ugyanakkor a definíciók elsősorban nem a klinikai tevékenység céljait szolgálják, sokkal inkább a tudományos vizsgálatok standardizálása területén van szerepük. [37] A mindennapos gyakorlatban használható betegellátási utak kijelölése ezzel szemben támpontot nyújt a betegellátó intézmények, és az abban dolgozó szakemberek számára, hogy a helyi adottságok figyelembe vétele mellett a legbiztonságosabb és leghatékonyabb gyógykezelést biztosíthassák a rászorulóknak számára. A program letéteményesei a beteget elsődlegesen ellátó klinikus mellett infektológusok, radiológusok, mikrobiológusok, patológusok és farmakológusok. A beteg hatékony kezelése természetesen a felsoroltak mellett jóval szélesebb alapokon nyugszik, beleértve az ápolást és rehabilitációt is.

Az ellátási utak alkalmazása a kezelt betegcsoport kockázati tényezőitől és a már említett infrastruktúrális feltételek meglététől függ. Bármely alkalmazott profilaktikus stratégia (profilaxis mellőzése, flukonazol vagy aspergillus-aktív profilaxis) mellett a

további ellátás történhet empirikusan, vagy diagnosztika által vezérelt módon. A profilaxis stratégiája azonban kihatással van a további választási lehetőségekre is. Ha ugyanis a profilaxis fonalgombára is ható vegyületet alkalmaz (itrakonazol, pozakonazol) ez befolyásolja a biomarkerek (galaktomannán teszt) teljesítőképességét, vagyis bizonytalanná teszi a diagnosztika-vezérelt terápia alkalmazhatóságát. [83] Széles spektrumú profilaxist tehát főleg olyan körülmények között indokolt használni, ahol az invazív aspergillosis incidenciája legalább 5 %.

Az empirikus kezelési út elsősorban ott kerül alkalmazása, ahol a diagnosztikus eszköztár gyors és folyamatos elérhetősége nem biztosított. Ez különösen vonatkozik a HR-CT vizsgálat hozzáférhetőségéhez (előjegyzési idő, fizikai távolság a betegellátó egységtől), valamint a galaktomannán teszt esetén a mintavételtől a lelet kiadásáig eltelt időre (turnaround time). Az empirikus terápia megkezdése tartósan fennálló lázas neutropenia és/vagy invazív gombainfekcióra utaló tünet (pleurális dörzszörej, haemoptoe) esetén válik indokolttá. Az antifungális szer elrendelése azonban nem jelenti az ellátási szakasz végét. Az empirikus terápia közvetlen célja ugyanis, hogy időt biztosítson a pontos diagnózis megállapításához, és a kezelés specifikusabbá alakításához. A vizsgálati eszköztár működtetésére tehát itt is szükség van, mindössze annak időbeli elhelyezkedése változik.

A diagnosztika-vezérelt (korábban gyakran pre-emptív terápiként feltüntetett) út alapja a biomarkerek rendszeres vizsgálata, valamint a HR-CT és szükség szerint intervenciós diagnosztika (főleg BAL) alkalmazása. Ezek egymáshoz rendeltetésére többféle megoldás is ismeretes. A kiindulási alap lehet a galaktomannán teszt pozitivitása, majd ennek ismeretében HR-CT és bronchoszkópia elrendelése. [48] Lehetséges megoldás azonban a korai HR-CT vizsgálat pozitívításán alapuló ellátási módosítás is. [49] A klinikumban leginkább értékesíthető információ a diagnosztika negatív prediktív értékén alapul. A megfelelő érzékenységű módszerek negativitása esetén a költséges, mellékhatásokkal és interakciókkal fenyegető terápia mellőzhető. Bármely ellátási út mentén került is sor a gombaellenes kezelés elindítására, annak hatékonyságát ellenőrizni kell. Jó klinikai válasz esetén kontroll CT vizsgálatok elrendelése nem indokolt. A perzisztálóan pozitív biomarker kedvezőtlen prognosztikai jel. [84] Nem reagáló betegség, nem tisztázott diagnózis esetén a vizsgálatok megismétlése illetve kiegészítése (invazív mintavétel) indokolt. Az alkalmazott

antifungális szer spektruma, farmakokinetikai tulajdonságai ismeretében át kell gondolni a terápia további alakítását is. A kezelési algoritmusok háttérét a 7. táblázat mutatja be.

	Anti-fungális profilaxis	Pre-emptív terápia	Empirikus terápia	Pre-emptív terápia		Célzott terápia
Klinikum és radiológiai jelek	nincs	nincs	lázás neutropenia	klinikai tünetek	radiológiai jelek	radiológiai jelek
Mycológiai vizsgálatok	neg	biomarker +	neg	neg	neg	biomarker + vagy tenyésztés +
Igazolt betegség	nincs	nincs	nincs	nincs	van	van
Igazolt fertőzés	nincs	van	nincs	nincs	nincs	van
Diagnosztikus kritériumok (EORTC/MSG)	-	-	-	-	LEHETSÉGES IM	VALÓSZÍNŰ IM

J. Maertens adatainak felhasználásával

7. táblázat

Az antifungális terápia nevezéktana és háttere

IM = invazív mycosis, EORTC/MSG = Európai Rákkutató és Daganatterápiás Szervezet/Amerikai Mycosis Munkacsoport

5.4. A fluorokinolon-rezisztens Gram-negatív baktériumok előfordulása, valamint a fluorokinolon profilaxis hatása a Gram-negatív bacteriaemiák összetételére és kimenetelére

5.4.1. Véráram infekciók kórokozóinak megoszlása és a letalitást befolyásoló tényezők

A lázas neutropeniás hematológiai betegek körében elengedhetetlen a súlyos véráram infekciókat okozó baktériumok spektrumának ismerete. Az izolált speciestek összetétele, antibiotikumokkal szembeni rezisztenciájuk alapján következtetéseket lehet levonni az empirikus terápiában használt antibakteriális szerek várható

hatékonyságával, illetve esetleges antibiotikum profilaxis alkalmazhatóságával kapcsolatban. A halálozás az infekciók kezelésével és megelőzésével kapcsolatos klinikai tanulmányok leghatározottabb végpontja. A csökkent immunitású betegek infektológiai ellátásának leghatározottabb célja ma is a túlélés biztosítása, azaz az egykor tapasztalt kritikus mértékű halálozási arány megelőzése. Az akut leukaemiás betegekben végzett vizsgálat során – az irodalmi adatokkal egybevágóan – a Gram-pozitív baktériumok okozta véráram infekciók dominanciáját igazoltam. [5] A halálozási adatokból megállapítható volt, hogy általánosságban a Gram-pozitív bacteriaemia lényegesen kevésbé veszélyezteti az érintett betegek túlélését a Gram-negatív illetve a polymicrobiális véráram infekciókhoz képest. Kivételt képez az *Enterococcus*-bacteriaemia. Itt – bár az abszolút számok alacsonyok – a 4/8 halálozási arány rossz prognózisa utal. Az adatok egybevágóan egy korábbi, speciesfüggő halálozásról közölt irodalmi adatsorral, ahol az *Enterococcus* spp okozta letalitás meghaladta a 30%-ot. [85] Adataim a többi baktérium esetében is megegyeztek a jelzett forrásban közölt értékekkel, egyedül a koaguláz-negatív staphylococcus-bacteriaemia esetében mutatkozott jelentős különbség. Megfigyelésem szerint – mely egybevág az általános klinikai tapasztalattal is – itt a halálos kimenetel kockázata csekély (vizsgálatomban 3.3 %). Az idézett irodalmi forrásban szereplő 33.5 %-os letalitásra nem találtam magyarázatot. A tapasztalt halálozás viszont közelebb esik ahhoz az értékhez, melyet *Klustersky* és munkatársai, 2142 neutropeniás beteget felölelő epidemiológiai tanulmányukban közöltek (6%). [86]

5.4.2. Fluorokinolon-rezisztens Gram-negatív speciestek okozta intestinalis kolonizáció

Egy 2005-ben megjelent metaanalízis nyomán világszerte megváltozott az álláspont a fluorokinolon profilaxis előnyeit és kockázatát illetően. [52] Annak elbírálása érdekében, hogy vajon a hazai epidemiológiai viszonyok között is számíthatunk-e a megelőzésként adott antibiotikum protektív hatására, olyan támpontokat kerestem, melyek segítségével megbecsülhető lehet a módszer várható hatékonysága. Feltételezhető volt, hogy Gram-negatív baktériumok körében kimutatható fluorokinolon-rezisztencia, illetve a rezisztens speciestekkel kolonizált betegek aránya összefüggést mutat a profilaxis várható hatásosságával. A

megfigyelésekből azonban ellenmondásos következtetéseket lehetett levonni. Egyrészt, mivel az osztályra kerülő betegek 48 %-ának bélrendszere eleve fluorokinolon-rezisztens baktériummal kolonizált volt, ez arra utalt, hogy az érintettek közel felében a profilaxis hatékonysága megkérdőjelezhető. Ezzel szemben állt az a megfigyelés, hogy rezisztens speciemekkel kolonizált betegekben is kialakulhat fluorokinolon-érzékeny baktérium okozta véráramfertőzés. Mivel így a bacteriaemiák kétharmadát továbbra is érzékeny törzsek okozták, ezek az epizódok – legalábbis elméletileg – megelőzhetőek lehettek volna ciprofloxacin vagy levofloxacin adagolásával. A kolonizáló és invazív speciemekben tapasztalható rezisztencia-arány ellentmondásaira más szerzők is felfigyeltek.[87] A profilaxis nélkül is 48 %-ot elérő háttér-rezisztencia esetén követendő stratégiára azonban nem jelentek meg ajánlások.

5.4.3. Fluorokinolon profilaxis hatása a Gram-negatív bacteriaemiák összetételére, az izolátumok antibiotikum érzékenységére és a halálozási mutatókra

Neutropeniás onkohematológiai betegeink körében az 1990-es években ofloxacin, majd ciprofloxacin profilaxist alkalmaztunk. A szerekkel szemben rezisztens *E. coli* izolátumok gyakoribbá válása, a Gram-pozitív bacteriaemiák incidenciájának növekedése, a változatlan infekciós halálozásról szóló irodalmi adatok tanulmányozása végül oda vezetett, hogy a profilaxis gyakorlatával – a világ számos hasonló központjához hasonlóan – felhagytunk. Az ezredfordulót követően megjelent, a profilaxis mellett érvelő közlemények és ajánlások és a rezisztenciával kapcsolatos tapasztalataink nyomán ellentmondásos feladatnak tűnt a hazai teendők egyértelmű megfogalmazása. Egyéb útmutatás híján szükségesnek látszott, hogy a fluorokinolon profilaxis hatásairól a saját hematológiai centrumunk betegein végzett megfigyelések alapján alkossunk véleményt. Az „intervenció előtt – intervenció után” típusú vizsgálatban egy éven át változatlan stratégiát követtünk: a neutropeniás betegek nem részesültek fluorokinolon profilaxisban. Az intervenció jelen esetben a profilaxis gyakorlatának újbóli bevezetése volt. Hipotézisünk szerint az antibiotikum preventív adagolása mellett jelentősen csökkennie kell a Gram-negatív bacteriaemiák előfordulásának kockázatának és ez az érintett populációban kedvezően kell hogy befolyásolja a halálozást is. Mindezek a végpontoknak a rezisztencia növekedése ellenére is teljesülniük kellene. *Gafter-Gvili* és munkatársai már említett metaanalízisükben ugyanis a Gram-negatív speciemek okozta infekciók szignifikáns

csökkenéséről számoltak be amikor azoknak a tanulmányoknak az eredményét összegezték, amelyekben a profilaxist placebóval vagy intervenció nélküli kontroll időszakkal hasonlították össze. Ugyanitt a bármely okból bekövetkező halálozás is csökkent. [52]

Megfigyeléseink egyik végpont tekintetében sem igazolták a hipotézist. Ennek magyarázata, hogy a fluorokinolon-érzékeny véráram kórokozókat jelentős mértékben felváltották a fluorokinolon-rezisztens Gram-negatív speciestek. Ez különösen a legjobb markerként szolgáló *E. coli* vonatkozásában volt így (16 % vs. 75 % , $p < 0.001$). Magas fokú háttér-rezisztencia és intestinalis kolonizáció esetén tehát a szelektációs nyomás hatására arányeltolódás következik be az infekciók abszolút kockázatának csökkenése nélkül. A profilaxis kollaterális károsodást okozó hatásának tulajdonítható az ESBL-termelő speciestek incidenciájának – igaz nem szignifikáns mértékű – növekedése. Hasonlóképp kedvezőtlenül alakult a centrum betegekben a *C. difficile*-toxin okozta hasmenések incidenciája is. Az „intervenció előtt – intervenció után” típusú megfigyeléseknek természetesen korlátai is vannak. Nem zárható ki, hogy az adott időszakok folyamán az intervenciótól függetlenül is változik az epidemiológiai helyzet. Az ESBL+ baktériumok és *C. difficile* infekciók gyakoribbá válását más profilú osztályokon is észlelik. A vérből izolált *E. coli* fluorokinolon-rezisztenciájának drámai növekedése aligha függhet össze más tényezővel, mint a profilaxis hatásával. A fluorokinolon felhasználás mértéke és más multirezisztens baktériumok okozta infekciók incidenciája között is írtak le összefüggéseket. Így növekedhet a methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) [88], illetve a multirezisztens *Pseudomonas aeruginosa* [89] előfordulási gyakorisága is. A jelenlegi rezisztencia-trendek tükrében a profilaxis további alkalmazhatóságát azok a kutatók is megkérdőjelezték, akik korábban számos közleményben álltak ki annak használata mellett. [56]

Az antibiotikumok ésszerű alkalmazása és az infekciókontroll az infektológia fegyvertárának utolsó tartaléka. Amennyiben meg kívánjuk őrizni az onkohematológiai betegek körében a korábbi évtizedek során az infekciók kezelésében elért jelentős eredményeket, ahol lehet, korlátoznunk kell az antibiotikum felhasználást és a szelektációs nyomást. Ezek az aggodalmak, és a hatékonyság egyértelmű csökkenése a fluorokinolon-profilaxis gyakorlatának felfüggesztését indokolja. Óssejt-transzplantált betegekben ugyanakkor a profilaxis jelen gyakorlatának megváltoztatásához nem áll

rendelkezésre elegendő bizonyíték illetve adat. Itt ugyanis több, az onkohematológiai betegek más csoportjaitól eltérő szempontokra is figyelemmel kell lenni: a/ Súlyos, kombinált immunhiány, b/ Súlyos barrierkárosodás, c/ Allogén transzplantáltakban az antigén prezentáció csökkentésének szükségessége, d/ Az átlagnál jobb izolációs lehetőségek, a rezisztens kórokozók tovaterjedésének megakadályozására.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

A hematológiai és őssejt-transzplantált betegek infekcióval kapcsolatban végzett megfigyelések és vizsgálatok eredményeiből az alábbi következtetések vonhatók le:

Általános következtetések

1. Allogén haemopoeticus őssejt-transzplantációt követően elhunyt betegek halálát mintegy 40 %-ban infekció okozza. A fertőzőes halálokok többségében (az esetek kétharmadában) a fatális kimenetelt invazív mycosis – leggyakrabban invazív aspergillosis - okozza. Kimutattam, hogy az invazív gombainfekcióban meghalt betegből 60 %-ában a korszerű diagnosztikus módszerek alkalmazása ellenére, az invazív gombainfekció diagnózisát csak post mortem lehetett megállapítani.

2. Nagy kockázatú allogén őssejt-transzplantált betegekben pozakonazol profilaxis alkalmazása révén eredményesen (81 %-ban) megelőzhető az invazív mycosisok kialakulása. A hatékonyság a neutropeniás fázisban és GvHD kialakulása után egyaránt megfigyelhető. A sikertelen profilaxis hátterében magas fokú gastrointestinalis GvHD és súlyosan immunszupprimált állapot áll. Elsőként, sikeresen alkalmaztam pozakonazolt allogén őssejt-transzplantált betegek invazív mycosisainak másodlagos profilaxisaként.

3. Onkohematológiai és őssejt-transzplantált betegek ellátására szakosodott centrumokban a kockázati tényezők, az epidemiológia és a helyi adottságok figyelembe vétele mellett célszerű betegellátási utakat kijelölni. Nemzetközi együttműködésben kidolgoztam a profilaxis, az empirikus terápia valamint a diagnosztikán alapuló ellátás algoritmusait. Ahol ennek technikai és szervezési feltételei adóttak, célszerű biomarkereken (galaktomannán) és képalkotó módszeren (HRCT) alapuló, diagnosztika-vezérelt megközelítést alkalmazni.

4. Akut leukaemiás betegekben fellépő 99 bacteriaemia elemzése során megállapítottam, hogy a véráram-infekciók többségét (78 %) Gram-pozitív speciestek okozzák. A Gram-pozitív bacteriaemiák letalitása lényegesen kisebb (5.2 %), a Gram-negatív speciestek okozta (16.6 %) halálozáshoz képest. A gyakori koaguláz-negatív staphylococcus-bacteriaemia letalitására vonatkozóan az irodalmi adatok ellentmondóak. Megerősítettem, ez a fertőzés valóban viszonylag csekély halálozási kockázattal (3.3 %) jár.

5. Valós klinikai körülmények között végzett megfigyelések során kimutattam, hogy az onkohematológiai központba kerülő betegek már kórházi felvételük idején 48 %-ban fluorokinolon-rezisztens Gram-negatív baktériummal kolonizáltak. A betegek egy csoportjának további követése során igazolható volt, hogy a kolonizált személyekben fellépő bacteriaemiát fluorokinolon-érzékeny és -rezisztens speciestek egyaránt okozhatják.

6. Nem őssejt-transzplantált, neutropeniás hematológiai betegekben megfigyeltem, hogy a hazai epidemiológiai viszonyok között a fluorokinolon-profilaxis csak csekély mértékben csökkenti a Gram-negatív bacteriaemia kockázatát. (ARR = 0.024 [- 0.027 – 0.076, 95 % CI). A véráram infekciók species szerinti megoszlása szignifikánsan nem változik, bár gyakoribbá válnak a *P. aeruginosa*-bacteriaemiák. Profilaxis alkalmazása mellett a Gram-negatív véráram infekciók kapcsán észlelhető 7 és 30 napos összhálozás gyakorlatilag nem változik, illetve nem szignifikáns mértékben növekszik. Kimutattam, hogy az antibiotikum profilaxis okozta szelekciós nyomás hatására a igen jelentős mértékben - 24 %-ról 59 %-ra - nő a bacteriaemiát okozó fluorokinolon-rezisztens Gram-negatív speciestek részvételi aránya ($p = 0.001$). A megállapítás fokozottan érvényes a leggyakrabban előforduló *E. coli* vonatkozásában (16 % vs. 75 %, $p < 0.001$).

A gyakorlat számára hasznosítható következtetések

1. Nagy kockázatú allogén őssejt-transzplantációban, magas aspergillosis incidencia esetén a diagnosztikus módszerek teljesítőképessége korlátozott, ezért egyéb stratégia – így széles spektrumú antifungális profilaxis – alkalmazását is fel kell vetni.
2. A pozakonazol profilaxis eredményesen alkalmazható őssejt-transzplantációban, de szükséges lehet a gyógyszerszintek monitorozása.
3. Onkohematológiai betegek fonalgomba infekciónak megelőzésére és ellátására a multidiszciplináris feladatkörnek megfelelően intézményi szintű ellátási utakat kell kijelölni és követni.
4. Neutropeniás hematológiai betegekben a Gram-pozitív véráram infekciók dominálnak. Ezek azonban relatíve jóindulatúak, így empirikusan nagy hatékonyságú, Gram-pozitív-ellenes antibiotikum (vankomicin) általános alkalmazására továbbra sincs szükség.
5. A hazai hematológiai ellátás körülményei között a flurokinolon-rezisztens Gram-negatív baktériumok okozta kolonizáció gyakori előfordulására kell számítani, és ezt az antibiotikum választás során figyelembe kell venni.
6. A mind magasabb arányú fluorokinolon-rezisztencia mellett többé nem igazolhatóak azok az előnyök melyeket neutropeniás betegekben a ciprofloxacin vagy levofloxacin profilaxis biztosított. A profilaxis gyakorlatának megszüntetése indokolt.

7.A. ÖSSZEFOGLALÁS

Munkám során onkohematológiai és őssejt-transzplantált betegekben baktériumok és gombák okozta szisztémás fertőzéseket vizsgáltam.

A főbb célkitűzések az alábbiak voltak: 1. Allogén őssejt transzplantációval kezelt betegek halálzásának vizsgálata a boncolással igazolt infekciós halálokok tükrében. 2. A diagnosztikus módszerek teljesítőképességének vizsgálata élőben kimutatott és a boncolással felderített esetek összevetésével. 3. Pozakonazol profilaxis vizsgálata őssejt-transzplantált betegekben. 4. Nemzetközi együttműködésben algoritmus kidolgozása a fonalagomba infekcióban szenvedő betegek optimális ellátására. 5. A fluorokinolon rezisztencia előfordulásának vizsgálata onkohematológiai betegek Gram-negatív baktériumok okozta kolonizációjában és bacteriaemiáiban. 6. A fluorokinolon profilaxis hatásának vizsgálata a Gram-negatív bacteriaemiákra, és az antibiotikum rezisztenciára.

Eredmények: 1. Allogén haemopoeticus őssejt-transzplantációt követően elhunyt betegek halálát mintegy 40 %-ban infekció, leggyakrabban invazív aspergillosis okozza. Az invazív gombainfekcióban meghalt beteg 60 %-ában az invazív gombainfekció diagnózisát csak post mortem lehet megállapítani. 2. Nagy kockázatú allogén őssejt-transzplantált betegekben pozakonazol profilaxis alkalmazása révén 81 %-ban megelőzhető az invazív mycosisok kialakulása. 3. Onkohematológiai betegeket ellátó centrumokban az invazív mycosisok ellátására betegellátási utakat kell kijelölni. Ahol ennek technikai és szervezési feltételei adottak, diagnosztika-vezérelt megközelítést kell alkalmazni. 4. Akut leukaemiás betegekben a véráram-infekciók többségét (78 %) Gram-pozitív speciestek okozzák. Esetükben a letalitás kisebb (5.2 %), mint Gram-negatív bacteriaemiában (16.6 %). 5. Az onkohematológiai betegek már kórházi felvételük idején 48 %-ban fluorokinolon-rezisztens Gram-negatív baktériummal kolonizáltak. 6. A hazai epidemiológiai viszonyok között a fluorokinolon-profilaxis alig csökkenti a Gram-negatív bacteriaemia kockázatát. Jelentős mértékben (24 % vs. 59 %) nő a bacteriaemiát okozó fluorokinolon-rezisztens Gram-negatív speciestek aránya ($p = 0.001$). A megállapítás fokozottan érvényes a leggyakrabban előforduló *E. coli* esetében (16 % vs. 75 %) ($p < 0.001$).

7. B. SUMMARY

Bacterial and fungal infections in the oncohematological and stem cell transplant patient setting have been studied.

Main study objectives were the following: 1. To investigate autopsy-proven infectious causes of death in the allogeneic stem cell transplant population. 2. To study the performance of diagnostic methods by comparing cases uncovered in vivo and post mortem. 3. To study the efficacy of posaconazole prophylaxis in stem cell transplant patients. 4. To develop care pathways for the optimal management of mold infections in international cooperation. 5. To assess the incidence of fluoroquinolone-resistance in Gram-negative strains causing bloodstream infection and colonization in oncohematological patients. 6. To describe the effect of fluoroquinolone prophylaxis on the incidence of Gram-negative bacteremia and on antibiotic resistance.

Results: 1. In about 40% of fatalities following hemopoetic stem cell transplantation, death is caused by infections, most frequently invasive aspergillosis. In 60 % of cases a diagnosis of invasive fungal diseases can only be established post mortem. 2. In 81% of high-risk allogeneic stem cell transplant patients invasive mycoses can be prevented by the prophylactic use of posaconazole. 3. Centers treating oncohematological patients should develop care pathways for the management of invasive mold diseases. Technical and logistical conditions permitting, a diagnostic-based approach is preferred. 4. In the acute leukemia setting Gram-positive bacteremia is predominant (78%). Subsequent mortality is lower (5.2%) than in Gram-negative bacteremia (16.6%). 5. On admission to the hospital, 48 % of oncohematological patients all already colonized by fluoroquinolone-resistant Gram-negative strains. 6. Under current epidemiological circumstances the incidence of Gram-negative bacteremia does not change significantly with the use of fluoroquinolone prophylaxis. At the same time a marked increase in the proportion of fluoroquinolone-resistant Gram-negative strains causing bacteremia was seen (24 % vs. 59 %) ($p = 0.001$). The phenomenon was even more pronounced in *E. coli* (16 % vs. 75 %) ($p < 0.001$) representing the most prevalent Gram-negative bloodstream pathogen.

8. IRODALOMJEGYZÉK

- 1 Silver RT, Utz JP, Frei E, McCullough NB. Fever, infection and host resistance in acute leukemia. *Am J Med.* 1958;24:25-39.
- 2 McCabe WR, Jackson GG. Gram-negative bacteremia. Clinical, laboratory and therapeutic observations. *Arch Intern Med.* 1962;110:856-864.
- 3 Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med.* 1966;64:328-340.
- 4 Schimpff SC, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med.* 1971;284:1060-1065.
- 5 Viscoli C, Varnier O, Marchetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology and risk stratification. *Clin Infect Dis.* 2005;40:240-245.
- 6 The EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Ceftazidime combined with a short or a long course of amikacin for empirical therapy of Gram-negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. *N Engl J Med.* 1987;317:1692-1698.
- 7 Winston DJ, Ho W, Bruckner DA, Champlin RE. Beta-lactam antibiotic therapy in febrile granulocytopenic patients. A randomized trial comparing cefoperazone plus piperacillin, ceftazidime plus piperacillin and imipenem alone. *Ann Intern Med.* 1991;115:849-859.
- 8 Freifield AG, Walsh T, Marshall D. Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: a randomized comparison of ceftazidime versus imipenem. *J Clin Oncol.* 1995;13:165-176.
- 9 De la Cámara R, Figuera A, Surenda A, Hermida G, Verge G, Olalla I, Fernandez Ranada JM, Domingo Albos A. Meropenem versus ceftazidime plus amikacin in the treatment of febrile episodes in neutropenic patients: a randomized study. *Hematologica.* 1997;82:668-675.
- 10 Del Favero A, Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Gentile G, Fumo P, Russo D, D'Antonio D, Ricci P, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2001;33:1295-1301.
- 11 Biron P, Fuhrmann C, Cure H, Viens P, Lefebvre D, Thyss A, Viot M, Soler-Michel P, Rollin C, Grés JJ. Cefepime versus imipenem-cilastatin as empirical monotherapy in 400 febrile patients with short duration neutropenia. CEMIC (Study Group of Infectious Diseases in Cancer). *J Antimicrob Chemother.* 1998;42:511-518.
- 12 Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia: clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med.* 1988;148:2561-2568.
- 13 Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assesment in cancer patients

- with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol.* 1992;10:316-322.
- 14 Talcott JA, Whalen A, Clark J, Rieker PP, Finberg R. Home antibiotic therapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia: a pilot study of 30 patients based on validated prediction rule. *J Clin Oncol.* 1994;12:107-114.
 - 15 Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Bayer M, Elting L, Feld R, Gallagher J, Herrstedt J, Rapaport B, Rolston K, 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;18:3038-3051.
 - 16 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. v.I.2011. [Internet]. [cited 2011]. Available from: HYPERLINK "www.nccn.org" www.nccn.org .
 - 17 Viscoli C, Group. EIAT. Management of infection in cancer patients: studies of the EORTC International Antimicrobial Therapy Group (IATG). *Eur J Cancer.* 2002;38(Suppl 4):S82-87.
 - 18 De Bock R, Cometta A, Kern W. Incidence of single agent Gram-negative bacteremias (SAGNB) in neutropenic cancer patients (NCP) in EORTC-IATG trials of empirical therapy for febrile neutropenia (abstract L-773). In: Program and abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, Washington,DC.; 2001. p. 445.
 - 19 Ramphal R, Bolger M, Oblon DJ, Sherertz RJ, Malone JD, Rand KH, Gilliom M, Shands Jr JW, Kramer BS. Vancomycin is not an essential component of the incitial empiric tretament regimen for febrile neutropenic patients receiving ceftazidime: a randomized prospective study. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36:1062-1067.
 - 20 Pizzo PA, Robichaud KI, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med.* 1982;72:101-107.
 - 21 EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile neutropenic patients. *Am J Med.* 1989;86:668-672.
 - 22 Mahfouz T, Anaissie E. Prevention of fungal infections in the immunocompromised host. *Curr Opin Investig Drugs.* 2003;4:974-990.
 - 23 De Pauw BE, Sable CA, Walsh TJ, Lupinacci RJ, Bourque MR, Wise BA, Nguyen BY, DiNUbile MJ, Tepler H. Impact of alternate definitions of fever on the composite endpoint in clinical trials of empirical antifungal therapy for neutropenic patients with persistent fever: analysis of results from the Caspofungin Empirical Therapy Study. *Transpl Infect Dis.* 2006;8:31-37.
 - 24 Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, Pappas P, Seibel N, Greenberg RN, Dummer S, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med.* 1999;340:764-771.
 - 25 Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, Maertens J, Baden LR, Domszyska A, Cornely OA, Bourque MR, Lupinacci RJ, Sable CA, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent

- fever and neutropenia. *N Engl J Med.* 2004;351:1391-1402.
- 26 White MH, Bowden RA, Sandler ES, Graham ML, Noskin GA, Wingard JR, Goldman M, van Burik JA, McCabe A, Lin JS, et al. Randomized, double-blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia. *Clin Infect Dis.* 1998;27:296-302.
 - 27 Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta A. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2000;31:1155-1163.
 - 28 Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, Yanovich S, Stiff P, Greenberg R, Donowitz G, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med.* 2002;346:225-234.
 - 29 Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, Pastore D, Picardi M, Bonini A, Chierichini A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 Study. *Haematologica.* 2006;91:1069-1075.
 - 30 Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, Ito J, Andes DR, Baddley JW, Brown JM, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRNASNET) database. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1091-1100.
 - 31 Garcia-Vidal C, Upton A, Kirby KA, Marr KA. Epidemiology of invasive mold infections in allogeneic stem cell transplant recipients: biological risk factors for infection according to time after transplantation. *Clin Infect Dis.* 2002;47:1041-1050.
 - 32 Neofytos D, Horn D, Anaissie E, Steinbach W, Olyaei A, Fishman J, Pfaller M, Chang C, Webster K, Marr K. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance Registry. *Clin Infect Dis.* 2009;48:265-273.
 - 33 Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. 2001;32:358-366.
 - 34 Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Martino B, Specchia G, Pastore D, Stanzani M, Cattaneo C, Fanci R, et al. Invasive aspergillosis in patients with acute leukemia: a SEIFEM-2008 registry study. *Haematologica.* 2010;95:644-650.
 - 35 Baddley JW, Andes DR, Marr KA, Kontoyiannis DP, Alexander BD, Kauffman CA, Oster RA, Anaissie EJ, Walsh TJ, Schuster MG, et al. Factors associated with mortality in transplant patients with invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1559-1567.
 - 36 Ascoglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, Denning DW, Donnelly JP, Edwards JE, Erjavec Z, 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.

- 37 De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, 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 Mycosis Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1813-1821.
- 38 Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, Stark P, Durand C, Stark P, Durand C, Lortholary O, Wingard JR, Herbrecht R, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign.
- 39 Leeflang MM, Debets-Osserkopp YJ, Visser CE, Scholeten RJPM, Hooft L, Bijlmer HA, Reitsma JB, Bossuyt PM, Vanderbroucke-Grauls CM. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromized patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008;4:1.90.
- 40 Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smetana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N, Perfect J. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2002;347:2020-2029.
- 41 Kuse ER, Chetchotisakd P, Da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, Sekhon JS, Freire A, Ramasubramanian V, Demeyer I, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet*. 2007;369:1519-1527.
- 42 Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, betts R, Wible M, Goldstein BP, Schranz J, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2007;356:2472-2482.
- 43 Herbrecht R, Denning D, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002;347:408-415.
- 44 Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, Heussel CP, Lortholary O, Rieger C, Boehme A, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad Trial). *Clin Infect Dis*. 2007;44:1289-1297.
- 45 Maertens j, Raad I, Petrikkos G, Boogaerts M, Selleslag D, Petersen FB, Sable CA, Kartsonis NA, Ngai A, Taylor A, et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1563-1571.
- 46 Walsh TJ, Raad I, Patterson TJ, Chandrasekar P, Donowitz GR, Graybill R, Greene RE, Hachem R, Hadley S, Herbrecht R, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2007;44:2-12.
- 47 Maertens J, Glasmacher A, Herbrecht R, Thiebaut A, Cordonnier C, Segal BH, Killar J, Taylor A, Kartsonis N, Patterson TF. Multicenter, noncomparative study of caspofungin in combination with other antifungals as salvage therapy in adults with invasive aspergillosis. *Cancer*. 2006;107:2888-2897.
- 48 Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Verschakelen J, Lagrou K, Verbeken E,

- Wilmer A, Verhaegen M, Boogaerts M, Van Eldere J. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1242-1250.
- 49 Dignan FL, Evans SO, Ethell ME, Shaw BE, Davies FE, Dearden CE, Treleaven JG, Riley UBG, Morgan GJ, Potter MN. An early CT-diagnosis-based treatment strategy for invasive fungal infection in allogeneic transplant recipients using caspofungin first line: an effective strategy with low mortality. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44:51-56.
- 50 Hebart H, Klingspor L, Klingebiel T, Loeffler J, Tollemar J, Ljungman P, Wandt H, Schaefer-Eckhart K, Dornbusch HJ, Meisner C, et al. A prospective randomized controlled trial comparing PCR-based and empirical treatment with liposomal amphotericin B in patients after allo-SCT. *Bone Marrow Trnsplant*. 2009;43:553-561.
- 51 Cordonnier C, Pautas C, Maury S, Verkhoff A, Ferhat H, Suarez F, Dhédin N, Isnard F, Ades L, Kuhnowski F, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1042-1051.
- 52 Gafter-Gvili A, Fraiser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med*. 2005;142:979-995.
- 53 Cattaneo C, Quaresmini G, Cesari S, Capucci MA, Micheletti M, Borlenghi E, Signorini L, Re A, Carosi G, Rossi G. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* among patients with haematological malignancies: result of a prospective study on 823 patients at a single institution. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:721-728.
- 54 Kern WV, Steib-Bauert M, De With K, Reuter S, Bertz H, Frank U, Von Baum H. Fluoroquinolone consumption and resistance in hematology-oncology: ecological analysis in two university hospitals 1999-2002. *J Antimicrob Chemother*. 2005;55:57-60.
- 55 Reuter S, Kern WV, Sigge A, Döhner H, Marre R, Kern P, Von Baum H. Impact of fluoroquinolone prophylaxis on reduced infection-related mortality among patients with neutropenia and hematologic malignancies. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1087-1093.
- 56 Kern WV, Steib-Bauert M, Pritzkow A, Peyerl-Hoffmann G, Von Baum H, Frank U, Dettenkofer M, Schneider C, De With K, Bertz H. Fluoroquinolone prophylaxis in haematology-oncology patients: is it still useful? In: Abstracts of the 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Helsinki, Finland, 16-19 May, 2009, p. O299.
- 57 Slavin MA, Osborne B, Adams R, Levenstein MJ, Schloch HG, Feldman AR, Meyers JD, Bowden RA. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation - a prospective, randomized double blind study. *J Infect Dis*. 1995;171:1545-1552.
- 58 Marr KA, Seidel K, Slavin MA, Bowden RA, Schloch HG, Flowers ME, Corey L, Boeckh M. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood*.

2000;96:2055-2061.

- 59 Rotstein C, Bow EJ, Laverdiere M, Ioannou S, Carr D, Moghaddam N. Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients: benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. *Clin Infect Dis.* 1999;28:330-340.
- 60 Schaffner A, Schaffner M. Effect of prophylactic fluconazole on the frequency of fungal infections, amphotericin B use, and health care costs in patients undergoing intensive chemotherapy for hematologic neoplasias. *J Infect Dis.* 1995;172:1035-1041.
- 61 Harousseau JL, Dekker AW, Stamatoullas-Bastard A, Fassas A, Linkesch W, Gouveia J, De Bock R, Rovira M, Seifert WF, Joosen H, et al. Itraconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with hematological malignancy and profound neutropenia: a randomized, double-blind, double-placebo, multicenter trial comparing itraconazole and amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:1887-1893.
- 62 Marr KA, Crippa F, Leisenring W, Hoyle M, Boeckh M, Balaiee SA, Nichols WG, Musher B, Corey L. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood.* 2004;103:1527-1533.
- 63 Winstron DJ, Mariarz RT, Chandrasekar PH, Lazarus HM, Goldman M, Blumer JL, Leitz GJ, Territo MC. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med.* 2003;138:705-713.
- 64 Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, Helfgott D, Holowiecki J, Stockelberg D, Goh YT, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med.* 2007;356:348-359.
- 65 Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, Greinix H, Morais de Azevedo W, Reddy V, Boparai N, et al. Posaconazole or fluconazole in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2007;356:335-347.
- 66 Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JAH, Wingard JR. 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-e93.
- 67 Pappas PG, Kauffman CA, Andres D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:503-535.
- 68 Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;46:327-360.
- 69 European Conference on Infections in Leukemia. ECIL -3 Guidelines 2009.

[Internet]. 2009.

- 70 Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Flückinger U, Frere P, Gachot B, Heinz WJ, Lass-Flörl C, Ribaud P, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL- 3- update. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:709-718.
- 71 Sepkowitz KA. Recognizing therapeutic failure. *Med Mycol.* 2009;47 Suppl1:S382-386.
- 72 Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2002;34:909-917.
- 73 Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorrow ML, Boeckh M, Martin PJ, Sandmeier BM, Marr KA, Appelbaum FR, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *N Engl J Med.* 2010;363:2091-2101.
- 74 Alsharif M, Cameron SEH, Young JAH, Savik K, Henriksen JC, Gulbahce HE, Pambuccian SE. Time trends in fungal infections as a cause of death in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Clin Pathol.* 2009;132:746-755.
- 75 Ambrosioni J, Bouchuquir-Wafa K, Garbino J. Emerging invasive zygomycosis in a tertiary care center: epidemiology and associated risk factors. *Int J Infect Dis.* 2010;Suppl 3:e100-103.
- 76 Sanchez-Ortega I, Patino B, Arnan M, Peralta T, Parody R, Gudiol C, Encuenta C, Fernandez de Sevilla A, Duarte RF. Clinical efficacy and safety of primary antifungal prophylaxis with posaconazole vs itraconazole in allogeneic blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:733-739.
- 77 Richard C, Romón I, Baro J, Insunza A, Loyola I, Zurbano F, Tapia M, iriondo A, Conde E, Zubizarreta A. Invasive pulmonary aspergillosis prior to BMT in acute leukemia patients does not predict poor outcome. *Bone Marrow Transplant.* 1993;12:237-241.
- 78 Martino R, Parody R, Fukuda T, Maertens J, Theunissen K, Ho A, Mufti GJ, Kroger N, Zander AR, Heim D, et al. Impact of the intensity of the pretransplantation conditioning regimen in patients with prior invasive aspergillosis undergoing allogeneic stem cell transplantation: A retrospective survey of the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood.* 2006;108:2928-2938.
- 79 El-Cheikh J, Castagnola L, Wang L, Esterni B, Faucher C, Fürst S, Pierre B, Mohty M, Blaise D. Impact of prior invasive aspergillosis on outcome in patients receiving reduced intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Leuk Lymphoma.* 2010;51:1705-1710.
- 80 Cordonnier C, Rovira M, Maertens J, Olavarria E, Faucher C, Bilger K, Pigneux A, Cornely OA, Ullmann AJ, Bofarull RM, et al. Voriconazole for secondary prophylaxis of invasive fungal infections in allogeneic stem cell transplant recipients: result of the VOSIFI study. *Haematologica.* 2010;95:1762-1768.
- 81 Nosari A, Ravini M, Cairoli R, Cozzi P, Marbello L, Marengo P, Grillo G, Morra E. Surgical resection of persistent pulmonary fungus nodules and secondary prophylaxis are effective in preventing fungal relapse in patients receiving

- chemotherapy or bone marrow transplantation in leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2007;39:630-635.
- 82 Frampton JE, Scott LJ. Posaconazole. Review of its use in the prophylaxis of invasive fungal infections. *Drugs.* 2008;68:993-1016.
- 83 Marr MA, Laverdiere M, Gugel A, Leisenring W. Antifungal therapy decreases sensitivity of the *Aspergillus* galactomannan enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1762-1769.
- 84 Park PS, Choi SM, Lee DG, Choi JH, Kim SH, Kwon JC, Yoo JH, Lee S, Eom KS, Min WS. Serum galactomannan strongly correlates with outcome of invasive aspergillosis in acute leukemia patients. *Mycoses.* 2011 May 23.
- 85 Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1103-1110.
- 86 Klustersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, Ferrant A, Rapoport B, Rolston K, Paesmans M. Bacteremia in febrile neutropenic patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2007;30 Suppl 1:S51-59.
- 87 Kern WV, Klose K, Jellen-Ritter AS, Oethinger M, Bohnert J, Kern P, Reuter S, Von Baum H, Marre R. Fluoroquinolone resistance of *Escherichia coli* at a cancer center: epidemiologic evolution and effects of discontinuing prophylactic fluoroquinolone use in neutropenic patients with leukemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24:111-118.
- 88 Parienti JJ, Cattoir V, Thibon P, Lebouvier G, Verdon R, Daubin C, Du Chevron D, Leclercq R, Charbonneau P. Hospital-wide modification of fluoroquinolone policy and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* rates: a 10-year interrupted time-series analysis. *J Hosp Infect.* 2011;78:118-122.
- 89 Bratu S, Quale J, Cebular S, Heddurshetti R, Landman D. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Brooklyn, New York: molecular epidemiology and in vitro activity of polymyxin B. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24:196-201.

9. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

9.1. Az értekezéshez kapcsolódó közlemények

Első szerzős közlemények

Sinkó J:

Neutropeniás betegek antibakteriális profilaxisa.

Magyar Belorv Arch 1996;49:91-93

Sinkó J:

Ceftazidim a neutropeniás betegek infekcióinak kezelésében

LAM 1997;7:130-134

Sinkó J:

Neutropeniás onkohematológiai betegek infekcióinak profilaxisa és kezelése

Magyar Belorv Arch 1998; Suppl 2:97-100

Sinkó J, Csomor J, Nikolova R:

Invazív gombainfekciók előfordulása onkohaematológiai betegekben

Orv Hetil 1998;139:409-412

Sinkó J:

Neutropeniás betegek invazív mycosisainak empiricus és célzott kezelése

Infektológia és Klinikai Mikrobiológia 1999;1: 30-35

Sinkó J:

Transzplantáció és infekció, infekció-profilaxis

Focus Medicinae 2000;3:18-23

Sinkó J:

Alsó légúti infekciók hematológiai és csontvelő-transzplantált betegekben.

Medicina Thoracalis 2001;1:2-6

Sinkó J (szerk):

Antimicrobás szerek alkalmazása neutropeniás, daganatos betegekben: az Amerikai Infektológiai Társaság 2002 évi ajánlása

Infektológia és Klinikai Mikrobiológia 2002;2: 82-87

Sinkó J: A neutropeniás betegek infekciói: a megelőzés és kezelés szempontjai 2005-ben

Infekció és Infekciókontroll 2005;3:200-205

Sinkó J: A neutropenia és infektológiai jelentősége hematológiai kórképekben

LAM 2005;15:365-369

Sinkó J:

Érpályába helyezett műanyag eszközök és velük kapcsolatos infekciók.

Infektológia és Klinikai Mikrobiológia 2005; 2: 56-59

Sinkó J:

Gombák okozta kórképek és megítélésük a háziiorvosi gyakorlatban

Háziiorvosi Továbbképző Szemle 2006;11:10-15

Sinkó J:

Mi újat hoztak az új antifungális gyógyszerek a szisztémás mycosisok kezelésében

Orvostovábbképző Szemle 2006 szept (Különszám):1-5

Sinkó J:

Aktualitások az invazív gombainfekciók kezelésében

Infektológia és Klinikai Mikrobiológia 2007; 3-4: 92-96

Sinkó J:

Európai irányelvek a leukaemiás betegek invazív gombainfekcióinak kezelésére

Hematológia – Transzfuziológia 2008; 2: 55-63

Sinkó J, Csomor J, Nikolova R, Lueff S, Kriván G, Reményi P, Bártai Á, Masszi T:

Invasive fungal disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: an autopsy-driven survey

Transplant Infect Dis 2008;10:106-109 doi:10.1111/j.1399-3062.2007.00264.x

Sinkó J:

Invazív gombafertőzések

Orvosképzés 2009;1:1-64

Sinkó J, Kullberg BJ, Edwards JE, Anaissie E:

The changing face of febrile neutropenia - from monotherapy to moulds to mucositis.

Summary and comments.

J Antimicrob Chemother 2009;63,Suppl 1,i41-i43

Sinkó J, Bryan J:

Managing invasive fungal infection in hematopoietic stem-cell transplantation

Future Microbiol 2010;5:1309-1314

Sinkó J, Cser V, Konkoly Thege M, Masszi T:

Gram-negatív bacteriaemia neutropeniás hematológiai betegekben. Tapasztalatok fluorokinolonprofilaxis alkalmazása kapcsán.

Orv Hetil 2011;152:1063-1067

Nem első szerzős közlemények

Fekete S, Lueff S, Nikolova R, Prinz Gy, Sinkó J:

Amphotericin B intralipid emulzió alkalmazása neutropeniás betegek invazív gombainfekcióiban

Lege Artis Medicinae 1995; 5: 434-438.

Csomor J, Nikolova R, Sinkó J, Reményi P, Szabó Zs:

Mucormycosis

Orv Hetil 2004;50:2507-2512

Prinz Gy, Sinkó J, Nikolova R:

Gombafertőzések az onkohematológiában és hemopoetikus őssejtátültetés kapcsán

LAM 2005;15:712-720

Kriván G, Sinkó J, Zsolnai Nagy I, Goda V, Reményi P, Bártai Á, Lueff S, Kapás B, Réti M, Tremmel A, Masszi T:

Successful combined antifungal salvage therapy with liposomal amphotericin B and caspofungin for invasive *Aspergillus flavus* infection in a child following bone marrow transplantation

Acta Biomed 2006;77, Suppl 2: 17-21

Kassa Cs, Kertész A, Konkoly Thege M, Kriván G, Kállay K, Sinkó J:

Multirezisztens baktériumok az őssejt-transzplantációs osztályon

Infektológia és Klinikai Mikrobiológia 2008; 2: 61-67

Agrawal S, Hope W, Sinkó J, Kibbler C:

Optimizing management of invasive mold diseases

J Antimicrob Chemother 2011;66 Suppl 1:i45-53 doi:10.1093/jac/dkq441

Könyvfejezetek, fejezetrészesetek

Sinkó J:

Nosocomialis mycosisok

In: Szalka A (szerk): Az orvosi mikológia gyakorlati kérdései. Golden Book, Budapest, 2000:131-155.

Sinkó J:

Neutropeniás betegek infekciói. In: Szalka A, Tímár L, Ludwig E, Mészner Zs (szerk): Infektológia. Medicina, Budapest, 2005:262-268

Sinkó J, Bánhegyi D:

Csökkent immunitású betegek infekciói. In: Ludwig E, Szalka A (szerk): Infektológia. Medicina, Budapest, 2009:401-421

Sinkó J:

Szisztémás mikózisok. In: Ludwig E, Szalka A (szerk): Infektológia. Medicina, Budapest, 2009:422-436

Sinkó J:

Gyógyszeres kezelés okozta mellékhatások ellátása. In: Bodoky Gy, Kopper L (szerk): Gasztroenterológiai onkológia. Semmelweis, Budapest, 2009:471-483.

45, S78–S327; doi:10.1038/bmt.2010.41

9.2. Egyéb közemények

Egyed M, Rajnics P, Kollár B, Sinkó J, Zsoldos E, Repa I:

Severe hemolytic anemia and acut psychosis caused by Clostridium perfringens sepsis
Med Sci Monit 2008;14:CS13-16

Csomor J, Bognár A, Benedek S, Sinkó J, Fekete S, Krenács L, Matolcsy A, Reiniger L:
Rare provisional entity: primary cutaneous aggressive epidermotropic CD8+ cytotoxic
T-cell lymphoma in a young woman
J Clin Pathol 2008;61:770-772

Sinkó J:

Infekcióprofilaxis és –terápia relabált CLL kezelése esetén
Hemat Transzf 2010;43:125-127

Kriván G, Erdős M, Kállay K, Benyó G, Tóth Á, Sinkó J, Goda V, Tóth B, Maródi L:
Successful umbilical cord blood stem cell transplantation in a child with WHIM
syndrome
Eur J Haematol 2010;84: 274-275.

Nahajevszky S, Andrikovics H, Batai A, Adam E, Bors A, Csomor J, Gopcsa L,
Koszarska M, Kozma A, Lovas N, Lueff S, Matrai Z, Meggyesi N, Sinko J, Sipos A,
Varkonyi A, Fekete S, Tordai A, Masszi T: The prognostic impact of germline 46/1
haplotype of Janus kinase 2 in cytogenetically normal acute myeloid leukemia
Haematologica. 2011; 96:xxx
doi:10.3324/haematol.2011.043885

10. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Őszinte köszönetemet fejezem ki mindazoknak, akik munkám során segítségemre voltak és támogattak, illetve a disszertáció létrehozásában barátilag ösztönöztek:

Barta Anikó

Bán Éva

Bodó Imre

Ben De Pauw

Demeter Judit

Peter Donnelly

Fekete Sándor

Konkoly Thege Marianne

Kriván Gergely

Ludwig Endre

Lueff Sándor

Masszi Tamás (témavezető)

Mikala Gábor

Nahajevszky Sarolta

Nikolova Radka

Reményi Réter

Rókusz László

Sréter Lidia (programvezető)