

Onkohematológiai és őssejt-transzplantált betegek infekcióinak diagnózisa és kezelése

Doktori (PhD) tézisek

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

tagjai:

Dr. Demeter Judit, MTA doktora,
egyetemi tanár
Dr. habil Bodó Imre, főorvos

Budapest, 2011

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. A keringő neutrophil granulocyták abszolút száma (ANC), valamint az infekciók incidenciája és súlyossága közötti összefüggést elsőként *Bodey* és munkatársai írták le. Az ismeretek bővülése nyomán alakult ki az empirikus antibiotikum kezelés koncepciója. Az Európai Rákkutató és Daganatterápiás Szervezet (EORTC) irányításával 1978 és 1994 között lebonyolított 8 klinikai vizsgálatban a neutropeniás betegek baktériumfertőzéseinek halálozása a megváltozott ellátási elvek hatására 21 % -ról 7 %-ra csökkent.

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. Az ezt követő időszakban az arány megfordult, és a Gram-pozitív baktériumok túlsúlyát észlelték. A hemokultúrák többségéből ekkor már koaguláz-negatív staphylococcusok, zöldítő streptococcusok, *S. aureus* illetve *Enterococcus* spp. tenyésztett. Az ezredforduló után egyes tanulmányokban ismét a Gram-negatív arány emelkedését tapasztalták. Komoly problémát jelentett, hogy a visszatérőben lévő Gram-negatív törzsek tulajdonságai lényegesen különböznek az 1970-es években izoláltakéről. Mind gyakrabban kell szembesülni egyes antibiotikum-csoportokkal szemben ellenálló, sőt multi- illetve panrezisztens képviselőikkel. 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 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 betegeknek, akik antibiotikum adása ellenére lázasak maradtak. A szerzők azt a következtetést vonták le, hogy amfotericin B korai empirikus adagolásával az invazív mycosisok súlyos következményei megelőzhetőek. A vegyület toxicitása miatt empirikus alkalmazása mind inkább visszaszorult. Az antifungális fegyvertár bővülése nyomán az empirikus gombaellenes terápia lehetőségei átértékelődtek. A nagy hatékonyságú és lényegesen kevésbé toxikus szerek megjelenése ismét vonzóvá tette a pusztán klinikai indikáció alapján megindítható, korai gombaellenes kezelést.

A flukonazol általános elterjedésével ritkábbá váltak a candida infekciók és előretörték a fonalgombák, különösen az *Aspergillus* spp. Az invazív mycosisok letalitása valamennyi érintett betegcsoportban jelentős. 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 halálozási arány elérte a 86.7 %-ot. 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.

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 tejuvegszerű homályos udvar vesz körül (halo-sign vagy dicsfénytűnet). A későbbiekben centrális necrosis alakul ki, ebben gázképződés jelei láthatók (air-crescent-sign vagy levegő-félholdjel). A nem tenyésztésen alapuló mikrobiológiai módszerek közül a

galaktomannán és a béta-D-glukán antigének kimutatása terjedt el. 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%.

Az invazív mycosisok kezelése terén jelentős fejlődés tanúi lehettünk az elmúlt másfél évtizedben. 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 %). 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. Ennek alapjait egy *Maertens* és munkatársai által közzétett vizsgálatból ismerhettük meg. 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.

Onkohematológiai és őssejt-transzplantált betegekben különféle módszereket alkalmaztak az infekciók megelőzésére is. A baktérium fertőzések elleni harcban áttörést a korszerű fluorokinolonok – elsősorban a ciprofloxacin, majd a levofloxacin – megjelenése jelentett. A profilaxis koncepciójában lényeges változást egy 2005-ben *Gafter-Gvili* és munkatársai által közzétett metaanalízis hozott. 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 használatával összefüggő mellékhatások gyakorisága, ezek mértéke azonban a szerzők szerint nem volt szignifikáns.

Az aspergillus-ellenes profilaxis terén nyílt, randomizált vizsgálatban akut myeloid leukaemiás, illetve myelodysplasiás

betegek indukciós kemoterápiája kapcsán a pozakonazol hatékonyabban javította a túlélést és csökkentette az invazív mycosisok incidenciáját a hagyományosan alkalmazott flukonazol/itronazol profilaxishoz képest. 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. 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 gombainfekciókat, különösen az invazív aspergillosis kifejlődését a komparátorhoz képest (2.3 % vs. 7%, OR: 0.30 [CI] 0.13 – 0.75, p = 0.006).

CÉLKITŰZÉSEK

Munkám során az alábbi kérdések vizsgálatát tűztem ki célokként:

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 fonalgomba-infekcióban 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 halálozásra onkohematológiai betegekben.

MÓDSZEREK

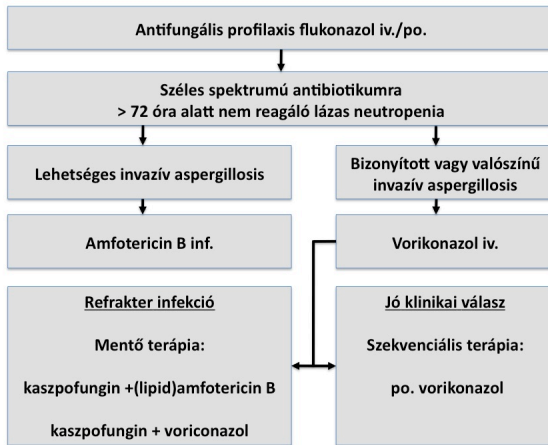
Vizsgálataimban malignus vérképzőszervi betegség – elsősorban akut leukaemia – miatt kemoterápiával, illetve bármely elfogadott és engedélyezett indikáció miatt őssejt-átültetéssel kezelt felnőtt és gyermekbetegek klinikai, patológiai, mikrobiológiai adatai, továbbá képalkotó vizsgálatainak leleteit 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.

Az alkalmazott kezelési algoritmusok az intézményi, nemzeti és nemzetközi protokollokkal összhangban történtek.

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.



1. ábra

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

A betegek klinikai vizsgálatait anyagait, így a képzővizsgálatok eredményét, a mikrobiológiai (tenyésztés, mikroszkópia, antigén meghatározás), illetve a citológiai vagy hisztológiai leleteket, valamint az endoszkópos (bronchoszkópia) vizsgálati eredményeket összegeztem és értékeltem.

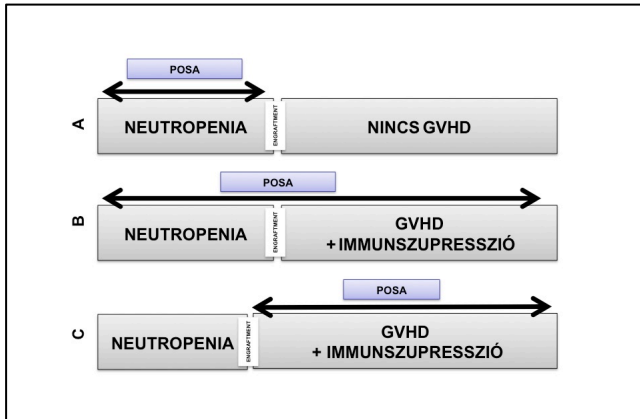
Az adatok birtokában, a boncolási leletekből kiindulva elemeztem a halálos kimenetel háttérében felderített kórfolyamatokat. Etiológiai szempontból megkülönböztettem a nem infekciós és infekciós halálokok csoportját. Utóbbin belül külön értékeltem az invazív mycosisokat, baktérium, vírus illetve protozoon fertőzéseket. Az invazív gombainfekció bizonyítottságának meghatározásához az Európai Rákkutató és Daganatterápiás Szervezet Invazív Gombainfekciók Együttműködési Csoportja és az egyesült államokbeli Nemzeti Allergia- és Infekciókutató Intézet Mycosis Munkacsoportja által létrehozott EORTC/MSG kritériumrendszert használtam.

Az invazív gombainfekciók vizsgálata további két szempont szerint történt. Egyrészt megállapítottam az egyes gombainfekciók részarányát az összes fertőzések halálokaire vonatkoztatva, másrészt

megvizsgáltam, hány betegben lehetett a mycosis diagnózisát már a halál előtt, klinikai alapon megállapítani.

Fonalgomba-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 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
Pozakonazol profilaxis az egyes kockázati csoportokban

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.

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 módozatait klinikai alapon optimalizálja. 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.

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

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. 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.

Ugyanekkor vizsgáltam az akut leukaemia miatt kezelés alatt álló betegek dokumentált véráram infekcióinak összetételét, és ezek kimenetelét. 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 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 az aplasiát okozó kemoterápiák befejezése után a betegek napi 500 mg levofloxacint vagy 2 x 500 mg ciprofloxacint kaptak, per os. 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.

EREDMÉNYEK

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

A vizsgált időszakban követett 97 allogén transzplantált betegből összesen 38 halt meg az átültetést követően medián 125 (14 - 416) nappal. Közülük 10 esetében a halálokok invazív mycosis [6 esetben invazív aspergillosis, 2-2 esetben pedig invazív candidiasis, illetve mucormycosis (zygomycosis)] volt. Közülük 3 aspergillosis, 1 candidiasis és mindkét mucormycosis csak post mortem került felismerésre. A betegcsoport részletes adatait a 1. táblázatban tüntettem fel.

	Donor típus	Invazív mycosis	Élőben 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		

1. táblázat

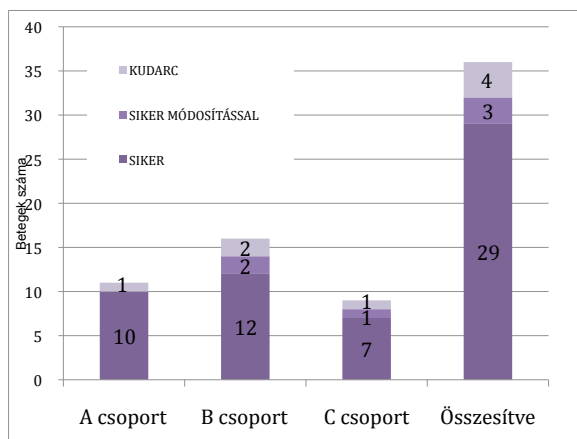
Invazív mycosisban meghalt őssejt-transzplantált betegek megoszlása a diagnózis megállapításának módja szerint

Fonalgomba-ellenes profilaxis alkalmazhatósága allogén őssejt-átültetett betegek különböző kockázati csoportjaiban

Összesen 36 allogén őssejt-transzplantált beteg adatait elemeztem.

Az antifungális profilaxis 31 esetben primer, 5 betegben pedig szekunder volt. A profilaxis medián időtartama 81 (11-311) nap volt. A betegeket medián 275 (21-481) napon át követtem.

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. Az eredményeket a 3. ábra mutatja be.



3. ábra

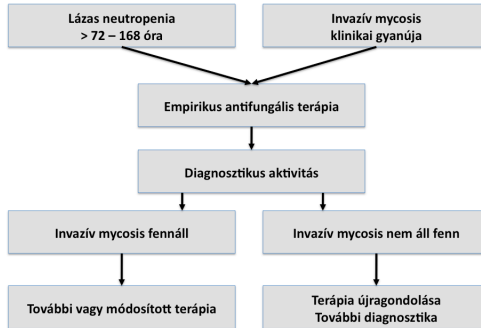
A pozakonazol profilaxis hatékonysága allogén őssejt-transzplantált betegek különböző rizikócsoportjaiban

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.

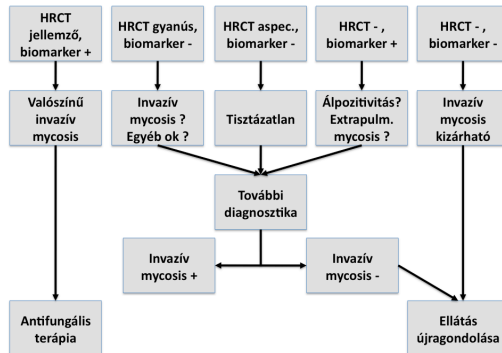
Betegellátási utak

Empirikus megközelítés: Ez a stratégia nem mellőzi, csak időben későbbre helyezi a diagnosztika eredményeinek felhasználását (4. ábra).



4. ábra. Empirikus antifungális stratégia

Diagnosztika-vezérelt stratégia: Ez a stratégia az antifungális kezelés megkezdését a klinikai tüneteknél (láz, légúti tünetek) specifikusabb szignálokhoz köti (5. ábra).



5. ábra. Diagnosztika-vezérelt antifungális stratégia

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

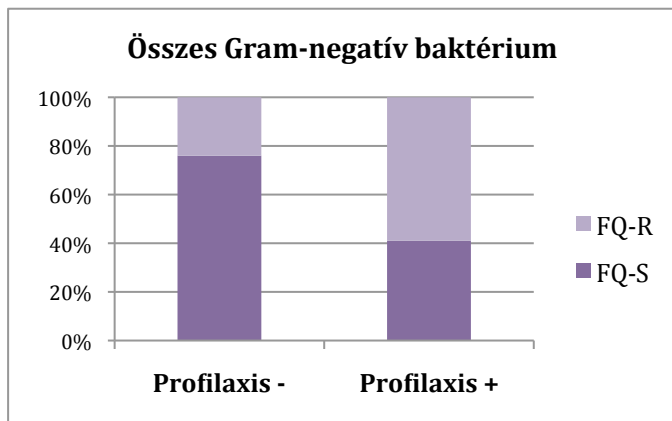
Elsőként 2005-2006 között a hematológiai osztályra felvett 93, akut leukaemiában szenvedő beteg adatait vizsgáltam. Közülük 75 akut myeloid leukaemia, 18 pedig akut lymphoid leukaemia miatt állt kezelés alatt. Életkoruk medián 51 (18-86) év volt. A vizsgált populáción belül 49 betegben (53 %), összesen 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.

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 bacteriaemia halálozása 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.

Fluorokinolon-rezisztens Gram-negatív speciestek okozta intestinalis kolonizáció vizsgálata: 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.

Fluorokinolon profilaxis hatásának vizsgálata a Gram-negatív bacteriaemiák összetételére, az izolátumok antibiotikum érzékenységre és a halálozási mutatókra: Fluorokinolon profilaxis mellett 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]).

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 ($p < 0.001$). 6. ábra)



6. ábra

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

A fluorokinolon profilaxis hatása a Gram-negatív bacteraemia mellett jelentkező egy hetes halálzásra tehát $ARR = - 0.006$ [- 0.029 – 0.017, 95 % CI], a harminc napos halálzásra pedig $ARR = - 0.024$ [- 0.054 – 0.005, 95 % CI]. Ezek az adatok nem szignifikáns mértékű halálzás-növekedést mutatnak. A fluorokinolon-rezisztens baktériumok okozta véráramfertőzések letalitása magasabb volt a fluorokinolon-érzékes speciestek okozta bacteraemiákban tapasztaltakhoz képest (19 % ill 13 %, a különbség nem szignifikáns).

KÖVETKEZTETÉSEK

1. Allogén haemopoeticus őssejt-transzplantációt követően elhunyt betegek halálát mintegy 40 %-ban infekció okozza. A fertőzéses halálokok többségében (az esetek kétharmadában) a fatális kimenetelt invazív mycosis – leggyakrabban invazív aspergillosis - okozza. Kimutattam, hogy az invazív gombainfekcióban meghalt betegtől 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 adottak, 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 speciemek okozzák. A Gram-pozitív bacteriaemiák letalitása lényegesen kisebb (5.2 %), a Gram-negatív speciemek okozta (16.6 %) halálához 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 összejt-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 összhalálozás 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 %, $p < 0.001$).

SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Az értekezéshez kapcsolódó közlemények

Első szerzős közlemények

1. Sinkó J:
Neutropeniás betegek antibakteriális profilaxisa.
Magyar Belorv Arch 1996;49:91-93
2. Sinkó J:
Ceftazidim a neutropeniás betegek infekcióinak kezelésében
LAM 1997;7:130-134
3. Sinkó J:
Neutropeniás onkohematológiai betegek infekcióinak
profilaxisa és kezelése
Magyar Belorv Arch 1998; Suppl 2:97-100
4. Sinkó J, Csomor J, Nikolova R:
Invazív gombainfekciók előfordulása onkohaematológiai
betegekben
Orv Hetil 1998;139:409-412
5. Sinkó J:
Neutropeniás betegek invazív mycosisainak empiricus és
célzott kezelése
Infektológia és Klinikai Mikrobiológia 1999;1: 30-35
6. Sinkó J:
Transzplantáció és infekció, infekció-profilaxis
Focus Medicinae 2000;3:18-23

7. Sinkó J:
Alsó légúti infekciók hematólogiai és csontvelő-transzplantált betegekben.
Medicina Thoracalis 2001;1:2-6
9. Sinkó J (szerk):
Antimicrobás szerek alkalmazása neutropeniás, daganatos betegekben: az Amerikai Infektológiai Társaság 2002 évi ajánlása
Infektológia és Klinikai Mikrobiológia 2002;2: 82-87
10. Sinkó J: A neutropeniás betegek infekciói: a megelőzés és kezelés szempontjai 2005-ben
Infekció és Infekciókontroll 2005;3:200-205
11. Sinkó J: A neutropenia és infektológiai jelentősége hematólogiai kórképekben
LAM 2005;15:365-369
12. Sinkó J:
Érpályába helyezett műanyag eszközök és velük kapcsolatos infekciók.
Infektológia és Klinikai Mikrobiológia 2005; 2: 56-59
13. Sinkó J:
Gombák okozta kórképek és megítélésük a háziorvosi gyakorlatban
Háziorvosi Továbbképző Szemle 2006;11:10-15
14. Sinkó J:
Mi újat hoztak az új antifungális gyógyszerek a szisztémás mycosisok kezelésében
Orvostovábbképző Szemle 2006 szept (Különszám):1-5
15. Sinkó J:
Aktualitások az invazív gombainfekciók kezelésében
Infektológia és Klinikai Mikrobiológia 2007; 3-4: 92-96

16. Sinkó J:
Európai irányelvek a leukaemiás betegek invazív gombainfekcióinak kezelésére
Hematológia – Transzfuziológia 2008; 2: 55-63
17. 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 (IF=2.516)
18. Sinkó J:
Invazív gombafertőzések
Orvosképzés 2009;1:1-64
19. 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
20. Sinkó J, Bryan J:
Managing invasive fungal infection in hematopoietic stem-cell transplantation
Future Microbiol 2010;5:1309-1314 (IF=2.755)
21. 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

1. 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.
2. Csomor J, Nikolova R, Sinkó J, Reményi P, Szabó Zs:
Mucormycosis
Orv Hetil 2004;50:2507-2512
3. Prinz Gy, Sinkó J, Nikolova R:
Gombafertőzések az onkohematológiában és hemopoetikus őssejtátültetés kapcsán
LAM 2005;15:712-720
4. 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
5. 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
6. 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 (IF=4.659)

Könyvfejezetek, fejezetrészek

1. Sinkó J:
Nosocomialis mycosisok
In: Szalka A (szerk): Az orvosi mikológia gyakorlati kérdései. Golden Book, Budapest, 2000:131-155.
2. Sinkó J:
Neutropeniás betegek infekciói. In: Szalka A, Tímár L, Ludwig E, Mészner Zs (szerk): Infektológia. Medicina, Budapest, 2005:262-268
3. Sinkó J, Bánhegyi D:
Csökkent immunitású betegek infekciói. In: Ludwig E, Szalka A (szerk): Infektológia. Medicina, Budapest, 2009:401-421
4. Sinkó J:
Szisztémás mikózisok. In: Ludwig E, Szalka A (szerk): Infektológia. Medicina, Budapest, 2009:422-436
5. Sinkó J:
Gyógyszeres kezelés okozta mellékhatások ellátása. In: Bodoky Gy, Kopper L (szerk): Gasztroenterológiai onkológia. Semmelweis, Budapest, 2009:471-483.

Egyéb közemények

1. 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
2. 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 (IF=2.342)

3. Sinkó J:
Infekcióprofilaxis és –terápia relabált CLL kezelése esetén
Hemat Transzf 2010;43:125-127
4. 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.
5. 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