

Emberi Erőforrások Minisztériuma – Egészségügyért Felelős  
Államtitkárság  
**EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI KOLLÉGIUM**

**Egészségügyi szakmai irányelv –  
A neutropéniás felnőtt beteg fertőzéseinek  
megelőzéséről, diagnosztikájáról és kezeléséről**

<b>Típusa:</b>	Klinikai egészségügyi szakmai irányelv
<b>Azonosító:</b>	002006
<b>Megjelenés dátuma:</b>	év. hónap. nap (Közlönykiadó adja meg)
<b>Érvényesség időtartama:</b>	megjelenésnapját követő 1 hónappal- 2019. január 31.
<b>Kiadja:</b>	Emberi Erőforrások Minisztériuma – Egészségügyért Felelős Államtitkárság
<b>Megjelenés helye</b>	
<b>Nyomtatott verzió:</b>	Egészségügyi Közlöny
<b>Elektronikus elérhetőség:</b>	<a href="https://kollegium.aEEK.hu">https://kollegium.aEEK.hu</a>



**TARTALOMJEGYZÉK**

<b>I. IRÁNYELVFEJLESZTÉS BEN RÉSZTVEVŐK</b> .....	<b>4</b>
<b>II. ELŐSZÓ</b> .....	<b>5</b>
<b>III. HATÓKÖR</b> .....	<b>5</b>
<b>IV. MEGHATÁROZÁSOK</b> .....	<b>6</b>
1. Fogalmak .....	6
2. Rövidítések .....	6
3. Bizonyítékok szintje .....	6
4. Ajánlások rangsorolása .....	7
4. Ajánlások rangsorolásának módja .....	7
<b>V. BEVEZETÉS</b> .....	<b>8</b>
1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása .....	8
2. Felhasználói célcsoport .....	9
3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel .....	9
<b>VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE</b> .....	<b>11</b>
Ellátási folyamat algoritmusa (ábrák) .....	35
<b>VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ</b> .....	<b>35</b>
1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban .....	35
2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája .....	36
3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok .....	36
<b>VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE</b> .....	<b>37</b>
<b>IX. IRODALOM</b> .....	<b>37</b>
<b>X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE</b> .....	<b>39</b>
1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja .....	39
2. Irodalomkeresés, szelekció .....	39
3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja .....	40
4. Ajánlások kialakításának módszere .....	40
5. Véleményezés módszere .....	40
6. Független szakértői véleményezés módszere .....	40
<b>XI. MELLÉKLET</b> .....	<b>40</b>
1. Alkalmazást segítő dokumentumok .....	40

**I. IRÁNYELVFEJLESZTÉSBEN RÉSZTVEVŐK****Társszerző Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):****1. Transzfuziológia és hematológia Tagozat**

**Dr. Egyed Miklós** egyetemi magántanár, hematológus szakorvos, Magyar Hematológiai és Transzfuziológiai Társaság vezetőségi tag, Kaposi Mór Kórház - Hematológiai Osztály, Kaposvár, társszerző

**Dr. Gergely Lajos** med. habil., egyetemi docens, hematológus és immunológus szakorvos, Magyar Hematológiai és Transzfuziológiai Társaság vezetőségi tag, Debreceni Egyetem Klinikai Központ - Belgyógyászati Intézet - Hematológiai Tanszék, társszerző

**Dr. Masszi Tamás** egyetemi tanár, belgyógyász és hematológus szakorvos, Semmelweis Egyetem III. Belgyógyászati Klinika, társszerző

**Dr. Reményi Péter** hematológus és infektológus szakorvos, részlegvezető főorvos, Egyesített Szent István és Szent László Kórház - Hematológiai és Óssejt-transzplantációs Osztály, társszerző

**Dr. Sinkó János** Ph.D, infektológus szakorvos, Infektológiai Tagozat és Tanácsadó Testület, Egyesített Szent István és Szent László Kórház - Hematológiai és Óssejt-transzplantációs Osztály, társszerző

**Véleményező Egészségügyi Szakmai Kollégiumi Tagozat(ok):****1. Geriátria és krónikus ellátás Tagozat**

**Prof. Dr. Székács Béla** Ph.D, MTA doktora, egyetemi tanár, geriáter, belgyógyász, (nephrologus), hypertonologus, Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinika kihelyezett Geriátriai Tanszéki Csoportja, véleményező

**Dr. Császár Tamás**, c egyetemi docens, osztályvezető főorvos, belgyógyász, geriáter és mozgásszervi rehabilitációs szakorvos, Zala Megyei Szent Rafael Oktatókórház, véleményező

**2. Tüdőgyógyászat Tagozat**

**Dr. Kovács Gábor** belgyógyász, tüdőgyógyász, klinikai onkológus, Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet, főigazgató főorvos, tagozatvezető, véleményező

**3. Nukleáris Medicina Tagozat**

**Prof. Dr. Szilvási István** Ph.D, MTA doktora, klinikai főorvos, egyetemi tanár, nukleáris medicina szakorvos, belgyógyász, MH-EK Honvéd Kórház osztályvezető főorvos, Semmelweis Egyetem III. Belgyógyászati Klinika, tagozatvezető, véleményező

**„Az egészségügyi szakmai irányelv készítése során a szerzői függetlenség nem sérült.”**

**„Az egészségügyi szakmai irányelvben foglaltakkal a fent felsorolt egészségügyi szakmai kollégiumi tagozatok vezetői dokumentáltan egyetértenek.”**

**Az irányelvfejlesztés egyéb szereplői**

**Betegszervezet(ek) tanácskozási joggal:**

-

**Egyéb szervezet(ek) tanácskozási joggal:**

-

**Szakmai társaság(ok) tanácskozási joggal:**

1. Magyar Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaság  
Prof. Dr. Rókus László Ph.D., elnök

**Független szakértő(k):**

-

**II. ELŐSZÓ**

A bizonyítékokon alapuló egészségügyi szakmai irányelvek az egészségügyi szakemberek és egyéb felhasználók döntéseit segítik meghatározott egészségügyi környezetben. A szisztematikus módszertannal kifejlesztett és alkalmazott egészségügyi szakmai irányelvek, tudományos vizsgálatok által igazoltan, javítják az ellátás minőségét. Az egészségügyi szakmai irányelvben megfogalmazott ajánlások sorozata az elérhető legmagasabb szintű tudományos eredmények, a klinikai tapasztalatok, az ellátottak szempontjai, valamint a magyar egészségügyi ellátórendszer sajátosságainak együttes figyelembevételével kerülnek kialakításra. Az irányelv szektorsemleges módon fogalmazza meg az ajánlásokat. Bár az egészségügyi szakmai irányelvek ajánlásai a legjobb gyakorlatot képviselik, amelyek az egészségügyi szakmai irányelv megjelenésekor a legfrissebb bizonyítékokon alapulnak, nem pótolhatják minden esetben az egészségügyi szakember döntését, ezért attól indokolt esetben dokumentáltan el lehet térni.

**III. HATÓKÖR**

<b>Egészségügyi kérdéskör:</b>	neutropeniás hematológiai betegség, neutropeniával járó szolid tumoros megbetegedés
<b>Ellátási folyamat szakasza(i):</b>	megelőzés, diagnosztika, kezelés
<b>Érintett ellátottak köre:</b>	neutropeniás hematológiai felnőtt betegek és neutropeniás, szolid tumor miatt kezelt felnőtt betegek
<b>Érintett ellátók köre</b>	
<b>Szakterület:</b>	0102 haematológia 0112 haemopoetikus őssejt transzplantáció 0106 geriátria 1900 tüdőgyógyászat 6500 izotópdiaosztika 6501 radioizotópos terápia
<b>Egyéb specifikáció:</b>	-

## IV. MEGHATÁROZÁSOK

### 1. Fogalmak

**Neutropénia:** Jelen irányelv megállapításai a NCI IV-es fokozatú neutropénia, azaz a 0.5 G/l vagy az alatti abszolút neutrophilszám (ANC) mellett fellépő fertőzések ellátását érintik. Hasonló elveket kell érvényesíteni azon személyek esetében is, akiknek neutrophilszáma ennél magasabb ugyan, de 48 órán belül várhatóan 0.5 G/l érték alá csökken. ANC < 0.1 G/l esetén az infekció kialakulásának kockázata különösen magas [1].

**Láz:** Általánosan elterjedt definíciója: 38 °C-ot elérő vagy meghaladó testhőmérséklet. A mérési módszerek és mérőeszközök sokfélesége miatt ennél pontosabb meghatározás nem adható. Megjegyzés: a/ rectalis hőmérsékletmérés nem javasolt, b/ tudományos célból gyakran az alábbi definíciót alkalmazzák: egy alkalommal mért  $\geq 38.3$  °C, ill. egy órán keresztül detektált  $\geq 38.0$  °C orális hőmérséklet. [1]

### 2. Rövidítések

**AML:** akut myeloid leukaemia

**ALL:** akut lymphoid leukaemia

**ANC:** abszolút neutrophilszám

**BAL:** bronchoalveoláris lavage

**CDI:** Clostridium difficile infekció

**CGD:** krónikus granulomás betegség

**CMV:** citomegalovírus

**COPD:** krónikus obstruktív tüdőbetegség

**CRP:** C-reaktív protein

**CT:** computer tomográfia

**ESBL:** kiterjedt spektrumú béta-laktamáz

**FUO:** ismeretlen eredetű láz

**G-CSF:** granulocytá kolónia-stimuláló faktor

**GM:** galaktomannán antigén

**HEPA:** high efficiency particulate air, nagyhatású levegőszűrő

**HSV:** herpes simplex vírus

**IRIS:** immunrekonstitúciós gyulladáshoz társuló tünetegyüttes

**MASCC:** Multinational Association for Supportive Care in Cancer,

**MR:** mágneses rezonancia vizsgálat

**MRGNB:** multirezisztens Gram-negatív baktérium

**MRSA:** meticillin-rezisztens S. aureus

**MU:** millió egység

**NCI:** National Cancer Institute

**PCR:** polimeráz láncreakció

**PCT:** procalcitonin

**PET:** pozitron emissziós tomográfia

**UH:** ultrahang vizsgálat

**VRE:** vancomycin-rezisztens Enterococcus

### 3. Bizonyítékok szintje

Az alább megfogalmazott irányelvek megállapításainak és ajánlásainak megalapozottsága a bizonyítékon alapuló orvoslás kritérium rendszerében kerül értékelésre.

Az evidenciaszintek besorolásában használt rendszer [1] az 1. táblázatban látható.

**1. táblázat: Bizonyítékok értékelése**

<b>A BIZONYÍTÉK FORRÁSA</b>	
I	Egy vagy több megfelelően tervezett, randomizált, kontrollált vizsgálat eredményei
II	Egy vagy több, megfelelően tervezett, nem randomizált vizsgálat; multicentrikus kohorsz vagy eset-kontrollált tanulmány; nem kontrollált vizsgálatokból származó átütő eredmények
III	Szakértők, bizottságok véleménye, klinikai tapasztalat, leíró tanulmányok eredménye
<b>AZ AJÁNLÁS MEGALAPOZOTTSÁGA</b>	
A	A rendelkezésre álló adatok a módszer alkalmazását egyértelműen alátámasztják
B	A rendelkezésre álló adatok a módszer alkalmazását nagyrészt alátámasztják
C	A rendelkezésre álló adatok a módszer alkalmazását csak csekély mértékben támasztják alá

**4. Ajánlások rangsorolása****4. Ajánlások rangsorolásának módja**

Az ajánlások értékeléséhez használatos rendszer [1] az 1. táblázatban látható.

**2. táblázat: Bizonyítékok értékelése**

<b>A BIZONYÍTÉK FORRÁSA</b>	
I	Egy vagy több megfelelően tervezett, randomizált, kontrollált vizsgálat eredményei
II	Egy vagy több, megfelelően tervezett, nem randomizált vizsgálat; multicentrikus kohorsz vagy eset-kontrollált tanulmány; nem kontrollált vizsgálatokból származó átütő eredmények
III	Szakértők, bizottságok véleménye, klinikai tapasztalat, leíró tanulmányok eredménye
<b>AZ AJÁNLÁS MEGALAPOZOTTSÁGA</b>	
A	A rendelkezésre álló adatok a módszer alkalmazását egyértelműen alátámasztják
B	A rendelkezésre álló adatok a módszer alkalmazását nagyrészt alátámasztják
C	A rendelkezésre álló adatok a módszer alkalmazását csak csekély mértékben támasztják alá

## V. BEVEZETÉS

### 1. A témakör hazai helyzete, a témaválasztás indoklása

A neutropénia során fellépő infekció sürgősségi állapot, mely adekvát kezelés híján jelentős korai halálozással fenyeget. A különféle malignitások miatt daganatellenes (radio-, kemo-) terápiában részesülő betegek száma növekszik. Kezelésük, gondozásuk rendszerint szakmai centrumokhoz kötődik, ugyanakkor elsődleges ellátásukra gyakran az egészségügyi ellátórendszer egyéb pontjain kerül sor. Mindezek szükségessé teszik olyan egységes szakmai irányelv megalkotását, mely megveti az azonos színvonalú, egységes szemléletű, esélyegyenlőséget biztosító betegellátás alapjait.

A neutropéniás betegek infekcióinak kezelésével foglalkozó irányelv korábban 2003-ban, majd átdolgozva 2005-ben és 2009-ben jelent meg a Transzfuziológiai és Hematológiai Szakmai Kollégium valamint az Infektológiai Szakmai Kollégium közös ajánlásaként [2].

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

Jelen dokumentum megállapításai az átlagos neutropéniás betegben előforduló problémákat érintik, ezért konkrét klinikai helyzetben történő alkalmazásuk során körültekintően kell eljárni. Nem ismert ugyanis olyan kezelési séma, gyógyszer vagy gyógyszer kombináció, mely valamennyi neutropéniás beteg esetében – válogatás nélkül – azonos hatékonyságú volna. A betegek komplex ellátásába célszerű a témában járatos infektológust bevonni. Az alábbiakban felsorolt antimikrobás szerek javallatait, ellenjavallatait, mellékhatásait, interakcióit illetően nem mellőzhető az alkalmazási előíratok és a vonatkozó szakirodalom gondos tanulmányozása.

### A lázas neutropénia jelentősége

A vérképzőszervi és egyéb malignus betegségek miatt kezelésben részesülők körében a súlyos, esetenként fatális kimenetelű szövődmények többségéért a vérzések mellett az infekciók tehetők felelőssé. Fertőzés számos hajlamosító tényező (nyálkahártyakárosodás, centrális kanül viselése) következtében felléphet, a legnagyobb kockázattal azonban a neutropéniás epizódok járnak. A granulocytaszám és a fertőzések incidenciája közötti összefüggés már az 1960-as években ismertté vált [3], az empirikus antibakteriális terápia koncepcióját pedig az 1970-es évek elején fogalmazták meg [4]. A neutropéniás véráram infekciók letalitása korábban meghaladta a 90%-ot [5], a korszerű antibiotikum terápia és ellátási algoritmusok eredményeképp az 1980-as évekre a halálozás 10 % alá csökkent. [6] Napjainkban a multirezisztens mikrobák okozta fertőzések növekvő száma ebben a csoportban is veszélyezteti a korábban elért eredményeket.

A neutropénia során fellépő infekció sürgősségi állapot, mely adekvát kezelés híján jelentős korai halálozással fenyeget. A különféle malignitások miatt daganatellenes



**EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI IRÁNYELV – A NEUTROPÉNIÁS FELNŐTT BETEG FERTŐZÉSEINEK  
MEGELŐZÉSÉRŐL, DIAGNOSZTIKÁJÁRÓL ÉS KEZELÉSÉRŐL**

(radio-, kemo-) terápiában részesülő betegek száma növekszik. Kezelésük, gondozásuk rendszerint szakmai centrumokhoz kötődik, ugyanakkor elsődleges ellátásukra gyakran az egészségügyi ellátórendszer egyéb pontjain kerül sor. Mindezek szükségessé teszik olyan egységes szakmai irányelv megalkotását, mely megveti az azonos színvonalú, egységes szemléletű, esélyegyenlőséget biztosító betegellátás alapjait.

**2. Felhasználói célcsoport**

A felnőtt hematológiai betegek ellátásával foglalkozó szakemberek, valamint egyéb szakterületek művelői, akik esetenként ezen betegek ellátásában részt vesznek.

Felhasználás célja:

- a) A neutropeniás betegek fertőzéseinek korszerű megelőzése és kezelése.
- b) Ebből adódóan a betegcsoport körében a fertőzés okozta halálozás csökkentése, a tartós egészségkárosodás megelőzése, az onkohematológiai alapbetegség kezelhetőségének fenntartása.
- c) Az antiinfektív szerek ésszerű alkalmazása, különös tekintettel a rezisztens kórokozók kiszelektálásának megelőzésére.
- d) Az infekciókontroll fontosságának hangsúlyozása.
- e) A csökkent ellenállóképességű betegek nagy forrásigényű terápiáinak hatékony és gazdaságos alkalmazása, kiemelve annak fontosságát, hogy a daganatok kezelésével kapcsolatos jelentős társadalmi áldozatvállalás ne váljon hiábavalóvá a fertőzéses szövődmények okozta negatív khatások miatt.
- f) A kemoterápia okozta neutropenia kialakulásának megelőzése

Egészségpolitikai és ellátásmenedzsment területén a betegutak megszervezése, társadalombiztosítási finanszírozási környezet kialakítása során a döntéshozatal támogatására.

Javasolható minden betegnek és hozzátartozóiknak, betegképviselők és civil szervezetek számára, akik az irányelv elolvasásával összefoglaló szakmai tájékoztatást kapnak a hazai ellátás lépéseiről.

**3. Kapcsolat a hivatalos hazai és külföldi szakmai irányelvekkel****Egészségügyi szakmai irányelv előzménye:**

Jelen fejlesztés az alábbi, lejárt érvényességi idejű szakmai irányelv témáját dolgozza fel.

<b>Azonosító:</b>	-
<b>Cím:</b>	A neutropeniás beteg fertőzéseinek megelőzése és kezelése
<b>Nyomtatott verzió:</b>	2009. EüK 21
<b>Elektronikus elérhetőség:</b>	<a href="https://kollegium.aEEK.hu">https://kollegium.aEEK.hu</a>

**Kapcsolat külföldi szakmai irányelv(ek)kel:**

Jelen irányelv az alábbi külföldi irányelv(ek) ajánlásainak adaptációjával készült.

- 1. Szerző(k):** Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et al.
- Tudományos szervezet:** Amerikai Infektológiai Társaság
- Cím:** Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients

with Cancer: 2010 Update by the Infectious  
Diseases Society of America [1]  
Clin Infect Dis 2011;52(4):e56–e93

**Megjelenés adatai:**

**Elérhetőség:**

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21258094>

**2. Szerző(k):**

National Comprehensive Cancer Network  
Practice Guidelines in Oncology (NCCN  
Guidelines TM)

**Tudományos szervezet:**

Általános Nemzeti Onkológiai Hálózat  
(NCCN, USA)

**Cím:**

Prevention and Treatment of Cancer Related  
Infections, Version 2. 2016 [6]

**Megjelenés adatai:**

2014

**Elérhetőség:**

[www.nccn.org](http://www.nccn.org)

**3. Szerző(k):**

Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C et al.

**Tudományos szervezet:**

Leukémiások Infekcióinak Európai  
Konferenciája

**Cím:**

European guidelines for empirical  
antibacterial therapy for febrile neutropenic  
patients in the era of growing resistance:  
summary of the 2011 4th European  
Conference on Infections in Leukemia [7]

**Megjelenés adatai:**

Haematologica. 2013;98:1826-1835

**Elérhetőség:**

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24323983>

**4. Szerző(k):**

Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R et al.

**Tudományos szervezet:**

Európai Klinikai Mikrobiológiai és  
Infektológiai Társaság

**Cím:**

ESCMID guideline for the diagnosis and  
management of Candida diseases 2012:  
adults with haematological malignancies and  
after haematopoietic stem cell  
transplantation (HCT). [12]

**Megjelenés adatai:**

Clin Microbiol Infect 2012; 18 (Suppl. 7): 53–  
67.

**Elérhetőség:**

[http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)60767-9/pdf](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)60767-9/pdf)

**5. Szerző(k):**

Patterson TF, Thompson GR, Denning DW  
et al:

**Tudományos szervezet:**

Amerikai Infektológiai Társaság

**Cím:**

Practice guidelines for the diagnosis and  
management of aspergillosis: 2016 update  
by the Infectious Diseases Society of  
America. [19]

**Megjelenés adatai:**

Clin Infect Dis 2016; 63:e1-e60

**Elérhetőség:**

<http://cid.oxfordjournals.org/content/63/4/e1.full.pdf+html>

- 4. Szerző(k):** National Comprehensive Cancer Network  
Practice Guidelines in Oncology (NCCN  
Guidelines TM)
- Tudományos szervezet:** Általános Nemzeti Onkológiai Hálózat  
(NCCN, USA)
- Cím:** Myeloid Growth Factors 2016 Version 2.
- Megjelenés adatai:** 2016
- Elérhetőség:** [www.nccn.org](http://www.nccn.org) [32]

#### **Kapcsolat hazai egészségügyi szakmai irányelv(ek)kel:**

Jelen irányelv nem áll kapcsolatban más hazai egészségügyi szakmai irányelvvél.

- Azonosító:** -
- Cím:** -
- Megjelenés adatai:** -
- Elérhetőség:** -

## **VI. AJÁNLÁSOK SZAKMAI RÉSZLETEZÉSE**

### **1. LÁZAS NEUTROPÉNIÁ**

#### **1.1. KLINIKAI TÜNETEK**

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

Neutropéniás betegekben súlyos infekció ritkán láz nélkül is előfordulhat. Ide sorolhatók a nagy dózisú kortikoszteroiddal kezelt és a súlyos szepszis következtében hypothermiás betegek. Ha az onkohematológiai vagy onkológiai beteg aktuálisan már vagy még nem neutropéniás, de súlyos infekcióra utaló klinikai tünetei vannak, az irányelvben leírtak szerint kell eljárni mindaddig, míg az állapotromlás infekciós oka ki nem zárható.

#### **1.2. DIAGNOSZTIKA**

##### **Ajánlás1**

**A lázas neutropéniá sürgősségi állapot. A betegről hemokultúrákat kell venni és a lehető leghamarabb – optimálisan egy órán belül –, empirikus antibiotikum terápiában kell részesíteni (A-II). [1,7,29]**

**Ajánlás2**

**Lázás neutropénia észlelésekor a 3. táblázatban foglalt vizsgálatokat kell elvégezni (A-III). [1]**

A diagnosztika nem hátráltathatja az empirikus antibiotikum kezelés megkezdését.

**3. táblázat: Kezdeti (1 órán belüli) diagnosztikus lépések lázas neutropéniában**

Vizsgálat	Feltétel
Fizikális vizsgálat	Minden esetben
Mennyiségi és minőségi vérkép	Minden esetben
Szérum kreatinin, karbamid nitrogén, transzaminázok	Minden esetben
Hemokultúra (minimum két pár /aerob+anaerob palack), perifériás vénából +/- centrális vénás kanül valamennyi lumenéből)	Minden esetben
Vizelettenyésztés	Klinikai tünetek esetén

**Ajánlás3**

**A lázas neutropénia későbbi szakaszában a 4. táblázatban foglalt további diagnosztikus eszközök alkalmazhatók (A-III). [1,19]**

Az invazív vizsgálatok vonatkozásában szigorúan mérlegelni kell az esetleges kockázatok fennállását (pl. vérzékenység, hypoxia). A vírus- és gombainfekciókban használható és itt fel nem sorolt vizsgálatok, illetve a nem említett nukleinsav alapú tesztek, továbbá egyéb képkalkító módszerek alkalmazására általános ajánlás nem fogalmazható meg. Indikációikra vonatkozóan a helyi infrastruktúra ismeretében, multidiszciplináris konzultáció során kell döntést hozni.

**4. táblázat: Későbbi (1 órán túli) diagnosztikus lépések lázas neutropéniában**

Vizsgálat	Feltétel
Mellkas rtg.	Minden esetben
Nagy felbontóképességű (vékony szelet, spirál) mellkasi CT	> 3 napja tartó lázas neutropéniában, galaktomannán (GM) antigén pozitívítás, pozitív rtg. lelet, ill. klinikai gyanú esetén
Paranasalis sinus CT	Galaktomannán (GM) antigén pozitívítás, pozitív rtg. lelet, ill. klinikai gyanú esetén
Hasi CT, hasi UH	Klinikai gyanú esetén (neutropéniás enterocolitis, disseminált candidiasis)
Koponya MR	Klinikai gyanú esetén (központi idegrendszeri infekció)
FDG-PET/CT	Egyéb módszerekkel nem tisztázható tartós lázas neutropenia elkülönítő diagnosztikája céljából. PET diagnosztikában jártas szakemberrel történt konzultáció után.
Szérum galaktomannán (GM) antigén	Minimálisan hetente 2 alkalommal a

szűrővizsgálat	neutropénia folyamán, ha a beteg nem kap fonalgombára ható antifungális szert
Szérum galaktomannán (GM) antigén diagnosztikus alkalmazás	Invazív aspergillosis gyanúja esetén (klinikum, CT), ha a beteg fonalgombára ható szert kap
Kanülkörnyék leoltása + Gram festés	Kanülinfekció gyanúja esetén
Eltávolított kanül végének mikrobiológiai vizsgálata	Kanülinfekció gyanúja esetén
Széklettenyésztés (enterális patogén baktériumok)	Területen szerzett hasmenés, kórházi járvány gyanúja esetén
Széklet <i>Clostridium difficile</i> toxin kimutatás	Klinikai gyanú (hasmenés) esetén
Széklet protozoon, féregpete	Tartós hasmenés, klinikai gyanú esetén
Gastrointestinalis endoscopia	Elkülönítő diagnózis céljából, terápia-refracter tünetek esetén (pl. oesophagitis, colitis)
Liquor vizsgálat (kémiai és mikrobiológiai)	Klinikai gyanú esetén
Bronchoalveolaris lavage (BAL) (citológiai és mikrobiológiai vizsgálat)	Első vonalban adott antiinfektív kezelés mellett nem gyógyuló pulmonalis infiltratum, vagy invazív mycosis, <i>P. jirovecii</i> infekció, vírus okozta pneumonitis gyanúja
Légúti minta virológiai vizsgálata (immunfluoreszcens teszt vagy PCR)	Szezonális területi légúti infekciók halmozódásakor, klinikai, epidemiológiai gyanú esetén
Mikrobiológiai mintavétel, biopszia egyéb anatómiai régióból	A területet érintő infekcióra utaló klinikai tünetek esetén
Surveillance mikrobiológiai vizsgálatok (orrváladék, garatváladék, perianalis törlés, sebváladék)	Infekció kontroll céljából (MRSA, VRE, rezisztens Gram-negatív törzs okozta kolonizáció)

A gyulladássos biomarkerek (CRP, PCT) vizsgálata kiegészítő információkat szolgáltat a szervezetben zajló folyamatokról. Specificitásukról, szenzitivitásukról ellentmondásos megfigyeléseket publikáltak. Neutropéniás betegekben jelenleg nem rendelkezünk elegendő, klinikailag releváns információval ahhoz, hogy e vizsgálatok diagnosztikus értékével, illetve a terápia vezérlésében betöltött esetleges szerepükkel kapcsolatban ajánlást fogalmazhatnánk meg.

### 1.3. KOCKÁZAT ELEMZÉS

#### 1.3.1. Súlyos, fatális kimenetelű infekció veszélyének értékelése

##### Ajánlás4

**A terápiás döntéseket megelőzően kockázatelemzést kell végezni, hogy az adott lázas neutropéniás beteg esetében milyen eséllyel léphet fel súlyos kimenetellel fenyegető fertőzés (A-II). [1,7,9]**

**1.3.1.1. Nagy kockázatú betegcsoport****Ajánlás5**

**Nagy kockázatú betegcsoportba sorolandók azok a személyek, akik az alábbiakban felsorolt kritériumok valamelyikének megfelelnek (A-III) [1,6-8]:**

- a tartós (> 7 nap) és/vagy mély neutropénia
- progresszív alapbetegség, remisszió hiánya
- súlyos kísérőbetegség
- hypotensio, shock
- egyéb szervi érintettségre utaló, új keletű, kifejezett tünetek (légúti, hasi, idegrendszeri tünetek)
- máj- és/vagy veseműködési zavar
- kanülinfekció
- III-IV. fokozatú mucositis
- alemtuzumab terápia
- Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) score < 21 (B-I) (5. táblázat)

**5. táblázat Pontrendszer a felnőtt, lázas neutropéniás betegek kockázati tényezőinek jellemzésére (MASCC pontrendszer)**

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

Értékelés:  $\geq 21$  pontszám esetén a beteg szövődmények tekintetében a kis kockázati csoportba tartozik.

**1.3.1.2. Kis kockázatú betegcsoport****Ajánlás6**

**Kis kockázatú betegcsoportba sorolandók azok a személyek, akik fenti felsorolt kritériumok egyikének sem felelnek meg (A-III). [1,7]**

### 1.3.2. Multirezisztens baktérium kóroki szerepének értékelése

#### Ajánlás7

Az empirikus antibiotikum terápia kiválasztása szempontjából fontos, hogy számítani kell-e a szokványos vegyületekkel szemben csökkent érzékenységgű vagy rezisztens speciesek – így pl. meticillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA), kiterjedt-spektrumú béta-laktamázt (ESBL) termelő Gram-negatív species, multirezisztens Gram-negatív baktérium (MRGNB) vagy vancomycin-rezisztens *Enterococcus* (VRE) kóroki szerepére (A-III). [8,10]

#### 1.3.2.1. Multirezisztens baktérium okozta fertőzés esélye jelentős

Multirezisztens baktériumok okozta fertőzés kockázatát növelik [7]:

- Előzetesen ismertté vált kolonizáció vagy fertőzés, melyet multirezisztens baktérium okozott
- Széles spektrumú antibiotikumokkal (elsősorban, de nem kizárólag 3. generációs cefalosporinokkal) történt előzetes kezelés
- Súlyos állapot, végállapotú alapbetegség
- Kórházi fertőzés, tartós hospitalizáció
- Ha a helyi epidemiológiai adatok szerint az intézményben gyakran fordul elő multirezisztens kórokozó
- Húgyúti katéter viselése
- Intenzív osztályos ápolás
- Idősebb életkor (> 60 év)

#### 1.3.2.2. Multirezisztens baktérium okozta fertőzés esélye kisebb

A fenti kockázati tényezők hiányában a multirezisztens species okozta fertőzés ritkábban fordul elő, de jelenléte kockázatelemzéssel nem zárható ki.

## 1.4. KEZDETI ANTIBAKTERIÁLIS KEZELÉS

#### Ajánlás8

Mivel a neutropéniás betegek fertőzései gyorsan progrediálhatnak, megfelelő ellátás nélkül halálozási arányuk magas, klinikai tünetek esetén pedig a fertőzés kizárására biztonságos módszer nem áll rendelkezésre, a neutropéniás láz felléptekor valamennyi beteget a lehető legrövidebb időn belül empirikus antibakteriális kezelésben kell részesíteni (A-II). [1,7,9]

Az említésre kerülő szerek adagolási javaslatát átlagos testméretű, ép veseműködésű, felnőtt betegre vonatkozik.

#### Ajánlás9

Béta-laktám antibiotikumok esetében az egyes dózisok elhúzódó (2-3 órás) infúzióban való adagolása javítja a hatékonyságot (B-III). [7]

### 1.4.1. Nagy kockázatú betegcsoport

#### Ajánlás10

A nagy kockázatú betegcsoportba sorolt személyeket fekvőbeteg gyógyintézményben kell kezelni, a fent meghatározott kezdeti diagnosztikus lépések után, intravénás antibiotikum adásával (B-I). [1,7 ]

#### Ajánlás11

A terápiát késlekedés nélkül, a lehető leghamarabb, optimálisan 1 órán belül meg kell kezdeni (A-II). A kezelés halasztását nem indokolhatja laboratóriumi vagy képalkotó vizsgálatok eredményére, illetve adminisztratív döntésekre (antibiotikum alkalmazás engedélyezése) való várakozás, mivel az a halálozás növekedéséhez vezethet (A-III). [1,7,29]

#### 1.4.1.1. Multirezisztens baktérium okozta infekció kockázata jelentős

#### Ajánlás12

Ha a multirezisztens baktérium okozta infekció kockázata jelentős, az alábbi terápiás lehetőségek valamelyikét kell választani [1,7,8]:

- Imipenem-cilastatin 3-4x1 g (B-II)
- Meropenem 3x1-2 g (B-II)
- Antipseudomonas béta-laktám<sup>†</sup> + amikacin 1 g (B-III)
- Antipseudomonas béta-laktám<sup>†</sup> + ciprofloxacín 2-3x400 mg infúzióban (B-III)
- Colistin 9 MU telítő adag majd 2x4.5 MU (9) + imipenem-cilastatin 3-4x1 g (B-III)
- Colistin 9 MU telítő adag majd 2x4.5 MU (9) + meropenem 3x1-2 g (B-III)
- A terápia korai kiegészítése Gram-pozitív baktériumok elleni antibiotikummal (C-III).

(<sup>†</sup> Piperacillin-tazobactam 3-4 x 4.5 g vagy cefepim 3x2 g vagy imipenem-cilastatin 3-4x1 g vagy meropenem 3x1-2 g)

#### 1.4.1.2. Multirezisztens baktérium okozta infekció kockázata nem jelentős

#### Ajánlás13

Ha multirezisztens baktérium okozta infekció kockázata nem jelentős, az alábbi terápiás lehetőségek valamelyikét kell választani [1,7,8]:

- Piperacillin-tazobactam 3-4 x 4.5 g (A-I)
- Cefepim 3x2 g (A-I)

Imipenem-cilastatin vagy meropenem adása nem ellenjavallt, de célszerű alkalmazásukat az 1.4.1.1. pontban tárgyalt betegcsoport számára fenntartani. Egyebekben empirikus adásuk támogatottsága (A-I). [7]

Ceftazidim adása marginális Gram-pozitív ellenes spektruma és béta-laktamázokkal szembeni instabilitása miatt nem javasolt (B-III). [1]

#### 1.4.1.3 Antibiotikum kombináció első vonalbeli alkalmazása egyéb indikációk fennállásakor

##### 1.4.1.3.1. Glikopeptid tartalmú kombináció alkalmazása



**Ajánlás14**

**Vancomycin 2x1 g infúzióban vagy teicoplanin 2x400 mg telítés majd napi 1-2x400 mg iv. hozzáadása a 1.4.1.1. illetve a 1.4.1.2. pontban javasolt terápiák valamelyikéhez indokolt az alábbi esetekben (B-III) [1]:**

- intravascularis műanyag eszközzel (kanüllel) összefüggő infekció
- bőr-lágyrész infekció
- hypotensio, szepszis
- súlyos (II-IV. fokú) mucositis
- súlyos pneumonia
- MRSA kolonizáció
- ha a pozitív hemokultúra kioltásának előzetes mikrobiológiai lelete Gram-pozitív speciest véleményez.

**Ha a fenti indikációk megszűnnek, illetve egyéb kórokozó jelenléte igazolódik, a glikopeptidet el kell hagyni (A-III).**

**A vancomycin szérumszintjének monitorozása ajánlott.**

**1.4.1.3.2. Aminoglikozid tartalmú kombináció alkalmazása****Ajánlás15**

**Amikacin 1 g vagy gentamicin 3 mg/kg hozzáadása a 1.4.1.1. illetve a 1.4.1.2. pontban javasolt terápiák valamelyikéhez indokolt az alábbi esetekben (B-III) [1,6,7]:**

- hypotensio, szepszis
- abdominalis infekció
- perianalis lágyrész infekció.

**Az aminoglikozidok szérumszintjének monitorozása ajánlott.**

**1.4.1.3.3. Légúti fluorokinolon tartalmú kombináció alkalmazása****Ajánlás16**

**Levofloxacin 1000 mg vagy moxifloxacin 400 mg infúzióban hozzáadása a 1.4.1.1. illetve a 1.4.1.2. pontban javasolt terápiák valamelyikéhez indokolt súlyos alsólégúti infekciókban (B-III). [6,7]**

**1.4.2. Kis kockázatú betegcsoport**

Súlyos szövődmények szempontjából kis kockázatúnak besorolt lázas, neutropeniás betegek empirikus kezelésére két lehetőség kínálkozik: az intézeten belüli parenterális vagy per os terápia, illetve a per os terápia a hazabocsátás lehetőségével.

**1.4.2.1. Intézetén belüli parenterális vagy per os terápia****Ajánlás17**

**Az intézeten belüli parenterális vagy per os terápia lehetőséget biztosít a beteg folyamatos megfigyelésére, további vizsgálatok elvégzésére és szükség esetén a terápia módosítására. Intravénás kezelés választása esetén a nagy kockázatú csoport számára a 1.4.1.2. pontban javasolt szerek, orális gyógyszerelés előtérbe helyezésekor az alább (1.4.1.1.) részletezett**

antibiotikumok alkalmazhatóak. Fluorokinolon profilaxisban részesülő betegek nem kaphatnak fluorokinolon alapú terápiát (A-III). [1]

#### 1.4.2.2. Per os terápia a hazabocsátás lehetőségével

##### Ajánlás18

Ebben a csoportban amoxicillin-klavulánsav 2x1000 mg + ciprofloxacinnal 2x750 mg adható per os (A-I). Ciprofloxacinnal monoterápia nem javasolt (B-III), levofloxaccinnal kapcsolatban ajánlás nem fogalmazható meg, moxifloxacin 400 mg monoterápia azonban választható (B-II). [10]

A *per os* kezelés feltétele a jó gastrointestinalis funkció (hasmenés, hányás, mucositis hiánya, akadálytalan nyelés) (A-III).

##### A hazabocsátás feltételei a következők (B-III):

- A kockázat pontos értékelése a kérdésben járatos szakember(ek) által.
- A beteg 4-24 órás intézeti megfigyelése, különös tekintettel arra, hogy a beteg állapota tartósan stabil-e, illetve, hogy a rendelt gyógyszereket képes-e tolerálni (allergia, mellékhatások).
- A beteg és az otthoni környezet (család) megfelelő felvilágosítása és beleegyezése. A beteggel egy háztartásban éljen olyan felelős személy, aki állapotromlás esetén intézkedni képes.
- A beteg megfelelő ítélőképessége.
- Megfelelő telekommunikáció és szállítóeszköz háttér.
- A beteg állandó tartózkodási helyétől a gyógyintézmény egy órán belül elérhető legyen.
- Megfelelő gyógyintézeti háttér, mely a nap 24 órájában a beteg rendelkezésére áll telefonon, ambuláns vizsgálattal és szükség szerint kórházi felvétellel.

##### Ajánlás19

A beteg további ellenőrzéséről gondoskodni kell. Új láz, infekciós tünet, állapotromlás, gyógyszereszedési képtelenség esetén a beteget haladéktalanul fel kell venni az intézménybe és a nagy kockázatú csoport számára javasolt intravénás antibiotikum kezelésben kell részesíteni (A-III). [1]

##### Ajánlás20

A fluorokinolon alapú terápiákkal kapcsolatosan több olyan biztonságossági tényező merül fel, melyeket a döntési folyamat során az ellátást végző orvosnak mérlegelnie kell:

- A fluorokinolon-rezisztens Gram-negatív baktériumok részaránya régióként változik, hazánkban a 2014-ben jelentett adatok szerint az izolátumok 28-35 %-át tette ki. [11]
- A fluorokinolonok tartós adását összefüggésbe hozták a multirezisztens speciestek kiszélektálódásának kockázatával. (B-III) [30]
- A fluorokinolon terápia növelheti a *C. difficile* colitis (CDI) kialakulásának veszélyét.

## 1.5. A TERÁPIA ÚJRAÉRTÉKELÉSE

##### Ajánlás21

Neutropéniás beteg esetében a kezdeti antibiotikum kezelés hatékonyságának megítélésére rendszerint 3-5 (esetleg több) napra van szükség. Ez idő alatt csak akkor kell módosítani a terápiát, ha beteg állapota romlik, az infekció tünetei súlyosbodnak, új tünetek jelennek meg, vagy olyan egyéb releváns vizsgálati eredményre derül fény (mikrobiológiai lelet, CT), amely változtatást indokol. Ilyenkor új szer(ek) hozzáadásával, vagy az antibiotikumok kicserélésével kell a spektrumot olyan irányba kiterjeszteni, hogy az azokat a speciesteket is lefedje, melyekre a kezdeti terápia kevésbé volt hatásos (pl. glikopeptid hozzáadása), illetve az új helyzetben feltételezett vagy bizonyított kórokozók ellen is hatékony legyen (A-III). [1,6,7]

### 1.5.1. Az infekció fennállását bizonyító adatok

#### Ajánlás22

A lázas neutropénia folyamán az intézménybe felvett beteget meg kell figyelni és állapotát, leleteit napi rendszerességgel nyomon kell követni. Ezen túl a 3.-5. napon összefoglaló értékelésre is szükség van (B-III). [1,7]

Ekkorra a rendelkezésre álló információk alapján a beteg az alábbi csoportokba sorolható be:

**Mikrobiológiailag dokumentált infekció (a betegek ~ 30-50%-a).** Megállapítható, ha megfelelő módon nyert mintából releváns kórokozó jelenléte igazolódott. Gondolni kell a hemokultúrák kontaminációjának lehetőségére (bőrflóra), valamint a nem steril anyagokból (pl. köpet) tenyésztő baktérium/gomba kóroki szerepének megítélhetetlenségére.

**Klinikailag dokumentált infekció (a betegek ~ 10%-a).** Ebben az esetben a mikrobiológiai vizsgálatok nem igazolnak fertőzést, de a klinikai tünetek vagy a képalkotó eljárások infekcióra jellemző képet mutatnak (pl. kanül környék fájdalmas duzzanata vagy tüdőinfiltrátum a mellkas CT-n).

**Ismeretlen eredetű lázas neutropénia (FUO) (a betegek ~ 40-60%-a).** A lázon kívül ebben az esetben semmi egyéb infekciós jel nem bizonyítható.

### 1.5.2. A terápia módosítása és időtartama

#### 1.5.2.1. Mikrobiológiailag dokumentált infekciókban

#### Ajánlás23

Ha a beteg állapota romlik: javasolt az izolált baktérium kórokozó voltának újragondolása, további diagnosztikus aktivitás (hemokultúrák, képalkotó, gomba- és vírus diagnosztika), a választott antibiotikum(ok) adagolásának revíziója, emellett a kezdeti antibiotikum(ok) spektrumának kiszélesítése (eszkaláció) (B-III), infekció esetleges gócnak felkutatása és felszámolása (pl. kanül) (A-II). [7]

#### Ajánlás24

Ha a beteg állapota javul: A kezdeti szélesebb spektrumú antibiotikum kezelés helyett, a baktérium *in vitro* rezisztenciájának ismeretében, szűkebb spektrumú vegyület alkalmazása indokolt (de-eszkaláció) (A-I). A terápiát legalább 7 napig, illetve addig kell folytatni, amíg az infekció tünetei megszűnnek, a mikrobiológiai vizsgálatok (pl. hemokultúrák) negatívvá válnak, a beteg pedig > 4 napja láztalan. Az antibiotikum elhagyása után a

beteget legalább 48 órán át meg kell figyelni. Ha a láz visszatér, ismét parenterális antibiotikumot kell kezdeni (A-I). Célszerű ilyenkor a legutóbb alkalmazott szertől eltérő vegyületet választani (C-III). [7]

#### 1.5.2.2. Klinikailag dokumentált infekció esetén

##### Ajánlás25

Ha a beteg állapota romlik: további diagnosztikus aktivitás (hemokultúrák, képkultúra, gomba- és vírus diagnosztika) mellett szükséges a kezdeti antibiotikum(ok) spektrumának kiszélesítése az infekció lokalizációjának figyelembe vételével (eszkaláció) (B-III). [7]

##### Ajánlás26

Ha a beteg állapota stabil vagy javul: a kezdeti terápia folytatása javasolt (B-II).

A kezelés időtartamát individuálisan kell meghatározni. Legalább 7-14 napig, és az infekció klinikai tüneteinek és jeleinek megszűntéig, de legalább 4 nap láztalanságig kell a kezelést folytatni (B-III). Esetenként a neutrophilek visszatérése után is szükség lehet az antibiotikum alkalmazására. [6,7]

#### 1.5.2.3. Ismeretlen eredetű láz (FUO) esetén

##### Ajánlás27

Ha a beteg állapota romlik: további diagnosztikus aktivitás (hemokultúrák, képkultúra, gomba- és vírus diagnosztika) mellett a kezdeti antibiotikum(ok) spektrumának kiszélesítése (eszkaláció) indokolt (B-III). [7]

##### Ajánlás28

Ha a beteg állapota súlyos volt és javul: a kezdeti terápia folytatása javasolt (B-II). [7]

##### Ajánlás29

Ha a beteg állapota stabil volt és változatlanul az: a kezdetben esetlegesen adott glikopeptid vagy aminoglikozid elhagyása (B-III), illetve a karbapenemek helyett a szűkebb spektrumú piperacillin-tazobactamra vagy cefepimre való áttérés javasolt (C-III). Ha a terápia > 72 órája folytatódik és a beteg > 48 órája láztalan, az antibiotikum elhagyása mérlegelhető akkor is, ha a neutropénia még nem szűnt meg (B-II). Az antibiotikum elhagyása után a beteget legalább 48 órán át meg kell figyelni. Ha a láz visszatér, haladéktalanul parenterális antibiotikumot kell kezdeni (A-I). Célszerű ilyenkor a legutóbb alkalmazott szertől eltérő vegyületet választani (C-III). [7]

## 2. INVAZÍV GOMBAINFEKCIÓK

Elhúzódó neutropéniában, különösen onkohematológiai és őssejt-transzplantált betegek esetében jelentősen megnő a gombainfekciók kialakulásának kockázata. Az invazív mycosisok döntő többségét (>90%) *Candida* és *Aspergillus* speciemek okozzák. Ritkábban előfordulnak *Pneumocystis jirovecii*, *Cryptococcus neoformans*, Zygomycetes (mucormycosis), *Fusarium* spp, *Blastoschizomyces* spp és egyéb speciemek okozta fertőzőes kórképek is. Utóbbiak általában sporadikusan lépnek

fel, illetve nem csak a neutropénia talaján alakulnak ki (pl. egyidejű T-sejt hiány), így ismertetésük meghaladja jelen irányelv célkitűzéseit. Invazív gombafertőzés esetén javasolt a kérdésben járatos (infektológus) szakember bevonása.

## 2.1. ANTIFUNGÁLIS SZEREK

A gombák okozta szisztémás kórképek kezelésére hazánkban törzskönyvezett szereket és indikációikat a **6. táblázat** foglalja össze.

**6. táblázat A hazánkban forgalomban lévő, neutropéniás betegek mycosisokban adható gombaellenes szerek fontosabb, törzskönyvezett indikációi.**

Gyógyszer	Indikáció az alkalmazási előirat szerint
Fluconazol iv., po.	Invazív és nyálkahártya candidiasis, candidaemia, (már gyanújelek alapján is adható). Invazív cryptococcosis. Gombainfekciók megelőzése (kemoterápia, radioterápia mellett).
Voriconazol iv., po.	Invazív aspergillosis. Candidaemia (csak nem-neutropéniás beteg). <i>Scedosporium</i> spp, <i>Fusarium</i> spp. okozta invazív mycosis.
Posaconazol iv.,po.	Invazív gombainfekciók megelőzése (akut myeloid leukaemiában, myelodysplasiában, hemopoetikus őssejt átültetés esetén). Invazív aspergillosis (amphotericin B-re rezisztens infekciókban vagy a szert nem toleráló betegekben, másodvonalbeli kezelés.) <i>Fusarium</i> spp. okozta invazív mycosis (másodvonalbeli kezelés.) Oropharyngealis candidiasis.
Amphotericin B (deoxikolát) iv.	Invazív gombainfekciók általában, ezen belül: aspergillosis, candidiasis, cryptococcosis, mucormycosis. Lázás neutropéniában: empirikus gombaellenes kezelés céljából.
Amphotericin B (liposzómás) iv.	Invazív gombainfekciók általában, köztük candidiasis, cryptococcosis. mucormycosis (ha a deoxikolát formuláció adása kockázatos vagy a szer nem tolerálható). Lázás neutropéniában empirikus gombaellenes kezelés céljából.
Amphotericin B (lipid komplex) iv.	Első vonalban: invazív candidiasis. Második vonalban: invazív gombainfekciók, ha a deoxikolát formuláció nem elég hatékony, vagy toxicitás miatt ellenjavallt (invazív aspergillosis, cryptococcosis).
Caspofungin iv.	Invazív candidiasis. Második vonalban: invazív aspergillosis (ha a beteg amphotericin B formulációkra nem reagál, vagy ezt a beteg nem tolerálja). Lázás neutropéniában empirikus gombaellenes kezelés céljából.

Micafungin iv.	Invazív candidiasis. Candidiasis megelőzése (> 10 napos neutropénia). Nyelőcső candidiasis.
Anidulafungin iv.	Invazív candidiasis.

**Ajánlás30**

**Az antifungális szerek alkalmazása során különös figyelmet kell fordítani az esetleg fellépő gyógyszerkölcsönhatásokra (A-III). Voriconazol és posaconazol adagolásakor meg kell fontolni a vegyületek szérumszintjének monitorozását (B-III). [6,19]**

**2.2.CANDIDÁK OKOZTA INFEKCIÓK NEUTROPÉNIÁBAN**

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

A *Candida* infekciók felismerése a klinikai jelek észlelésén, igazolása mikrobiológiai vizsgálatokon alapul. Az elváltozások etiológiáját tenyésztésre vett minta, biopsziás anyag feldolgozása tisztázhatja. Invazív fertőzésben (candidaemia) kulcsfontosságú a hemokultúra. A steril helyről kitenyésztett sarjadzógombákat a mikrobiológiai laboratórium species szintig identifikálja. A species (pl. *C. glabrata*) ismeretében megjósolható az érzékenység, ami segítséget jelent a célzott antifungális kezelésben. Mindemellett az invazív folyamatokból izolált candidák esetében *in vitro* érzékenységi vizsgálatot is végeznek, így a kezdetben alkalmazott terápia megfelelősége megállapítható.

**2.2.1. Oropharyngealis candidiasis, oesophagitis**

Oropharyngealis candidiasis rendszerint a neutropénia idején jelentkezik, de antifungális kezelésben nem részesülő sérült immunitású betegekben felléphet. Az oesophagitis rendszerint az oropharyngealis folyamat tovaterjedése, de jelentkezhet önmagában is.

**Ajánlás31**

**Az oropharyngealis candidiasis kezelésére lokálisan alkalmazott polién készítmény (nystatin) (C-II), vagy szisztémás hatással is rendelkező fluconazol (napi 100-200 mg per os) (A-I) választható. Táplálkozásképtelen betegben intravénás fluconazol (A-I), illetve amphotericin-B deoxikolát 0.3 mg/kg infúzióban javasolható (C-III). (12) A terápia javasolt időtartama 7-14 nap. [13]**

**Ajánlás32**

**Oesophagitis esetén nem elegendő lokális hatású szereket adni (B-III): 200-400 mg fluconazol i.v. vagy per os (A-I), 0.3-0.7 mg/kg amphotericin B vagy micafungin 150 mg iv. (B-II) adható infúzióban. [12] A terápia javasolt**

**időtartama 14-21 nap. [13] Ha a beteg az alkalmazott kezelésre nem reagál, oesophagoscopiát és biopsziát kell végezni egyéb etiológia kizárására (B-III).**

## 2.2.2. Candidaemia, heveny disseminált candidiasis

### Ajánlás33

Candidaemia felléptével nem csak a neutropénia idején kell számolni. Kialakulására hajlamosít - többek között - a veseelégtelenség, az antibiotikum terápia, a parenterális táplálás, az intravasculáris kanül viselése és az intenzív osztályos kezelés. Nincsenek specifikus tünetei, esetenként a baktériumok okozta szepszistól el nem különíthető klinikai képet, hypotensiót, shockot, sokszervi elégtelenséget okozhat. A letalitást számos tényező befolyásolja, mértéke 20-40 % körül van. A diagnosztika alapja a hemokultúra, melynek szenzitivitása csak 44 (21-71) %. [14] Az egy szériában levett vér mennyisége 40-60 ml kell, hogy legyen. Ennél kisebb mennyiség feldolgozása tovább csökkenti a pozitívitas esélyét (B-III). A hemokultúra kiegészítői a szerológiai módszerek (mannán-antimannán antigén-antitest, béta-d-glukán antigén) [15]. Mivel ezek specificitása és költség-hatékonysága változó, általános ajánlás bevezetésükkel kapcsolatban nem fogalmazható meg.

### Ajánlás34

Heveny disseminált candidiasisban különböző parenchymás szervek (vese, lép, központi idegrendszer) fertőződhetnek a véráram útján. Steril helyről származó mintából izolált sarjadzó gomba szintén disseminált candidiasist bizonyíthat. A diagnosztika része – ha ellenjavallat nem áll fenn – a fertőzött szövet biopsziája, és a minta szövettani és mikrobiológiai vizsgálata (B-III). [15]

Az invazív *Candida* fertőzések kezelésében az antifungális terápia kiválasztása során tekintettel kell lenni a lokális epidemiológiai viszonyokra, a szervezetet kolonizáló speciemekre, a korábban alkalmazott antifungális vegyületekre és a beteg általános állapotára. A candidaemián kívül az invazív candidiasis jelentkezhet számos szerv izolált vagy összefüggő érintettségével is (osteomyelitis, endocarditis, meningitis). Ezen kórképek kezelése során a kérdésben járatos szakember bevonása javasolt.

### Ajánlás35

Candidaemiában, illetve invazív candidiasisban választható terápiai lehetőségek az alábbiak, ha a kórokozó species még nem ismert [16 felhasználásával]:

- Caspofungin első nap 70 mg majd napi 50 mg (A-II)
- Micafungin napi 100 mg (A-II)
- Anidulafungin első nap 200 mg majd napi 100 mg (B-II)
- Liposzómás amphotericin B 3 mg/kg (A-II)
- Fluconazol első nap 800 mg majd napi 400 mg infúzióban (C-III)
- Voriconazol első nap 2x6 mg/kg majd napi 2x3 mg/kg (B-II)
- Amphotericin B lipid complex 5 mg/kg (B-II)
- Amphotericin B deoxikolát (stabil állapotú beteg, veseműködést veszélyeztető tényező nem ismert) (C-II) \*

\*Ha a felsorolt feltételek nem teljesülnek: amphotericin B deoxikolát adása nem javasolt (B1)

### Ajánlás36



**Ha a kórokozó species ismert, az alábbi vegyületek választhatók a fent ajánlott adagolás mellett [16 felhasználásával]:**

- *C. albicans*: caspofungin (A-II), micafungin (A-II), anidulafungin (A-II), fluconazol (C-III) infúzióban
- *C. glabrata*: caspofungin (A-II), micafungin (A-II), anidulafungin (A-II), liposzómás amphotericin B (B-II), amphotericin B lipid complex (B-II)
- *C. krusei*: caspofungin (A-III), micafungin (A-III), anidulafungin (A-III), liposzómás amphotericin B (B-II), amphotericin B lipid complex (B-II), voriconazol (C-III)
- *C. parapsilosis*: fluconazol (A-III), liposzómás amphotericin B (B-II), amphotericin B lipid complex (B-II)

### **Intravascularis és egyéb beültetett eszközök candidaemiában**

#### **Ajánlás37**

**Egyes *Candida* speciestek jelentős affinitással rendelkeznek az idegen anyagok felszíne iránt, ahol megtelepedhetnek, és biofilmet képezve akadályozzák az invazív candidiasis eredményes felszámolását. Ilyen betegekben candidaemia esetén az alábbi elvek követése javasolt [12]:**

- Intravascularis kanülök eltávolítása (A-II)
- Ha a kanül nem távolítható el az infekció korai szakában: fluconazol, voriconazol nem adható (C-II)
- Egyéb, el nem távolítható idegen anyagok esetén: fluconazol, voriconazol nem adható (C-III).

#### **Ajánlás38**

**Candidaemiában a kezdeti diagnosztikus és terápiás lépések után az alábbi eljárás követése ajánlott [12]:**

- Infekciós góc keresése és felszámolása (kanülinfekció, thrombus, endocarditis, endophthalmitis) (B-II)
- Napi egy pár hemokultúra vétele, amíg a tünetek meg nem szűnnek, illetve a minták sterillé nem válnak (B-I)
- A terápia időtartama a tünetek megszűnése és a vérminták sterillé válása után még további 14 nap (B-II)
- Ha a beteg állapota stabil, a kórokozó species *in vitro* érzékenységi lelete azt lehetővé teszi, illetve a neutrophilek visszatérése megkezdődött és egyéb ellenjavallat nem áll fenn: 10 napi intravénás kezelés után szekvenciálisan *per os* azolterápiára lehet áttérni (B-II)

### **2.2.3. Idült disseminált (hepato-splenicus) candidiasis**

#### **Ajánlás39**

**A krónikus disseminált candidiasis a neutropeniás időszak megszűnte után, rendszerint hematológiai betegekben jelentkező speciális kórkép. Klinikai gyanújelei: a perzisztáló láz, jobb bordaív alatti fájdalom, a szérum alkalikus foszfatáz és gamma glutamilsav-transzpeptidáz szintjének emelkedettsége. A jellegzetes hajlamosító tényező és a tünetek mellett képalkotó eljárások (ultrahang, CT és MR) biztosítják a diagnózist (B-III). [12]**

Biopszia elvégzésére gyakran sor kerül, de a kórokozót ritkán lehet hagyományos mikrobiológiai módszerekkel azonosítani.



## Ajánlás40

**Krónikus disseminált candidiasisban az alábbi terápiás lehetőségek választhatók [15]:**

- Liposzómás amphotericin B 3 mg/kg (A-III)
- Amphotericin B lipid complex 5 mg/kg (A-III)
- Fluconazol 400 mg (B-III) (lipid amphotericin B kezdeti terápia után szekvenciálisan is adható)
- Egyéb azol (voriconazol) ha a kórokozó érzékenysége feltételezhető (C-III)
- A kórkép patomechanizmusában immunrekonstitúciós gyulladásoos tünetegyüttes (IRIS) szerepe valószínű, ezért a gombaellenes kezelést kortikoszteroiddal (0.6-0.8 mg/kg prednizolon ekvivalens dózis) is ki lehet egészíteni a láz megszűntéig (C-III).

A terápia időtartama több hónap. A későbbi neutropeniás (immunszuppresszióval járó) kockázati periódusokban szekunder gombaellenes profilaxis adása javasolt (A-II).

## 2.3. INVAZÍV ASPERGILLOSIS

Az akut invazív aspergillosis elsősorban a felső és alsó légutakat megbetegítő fonalgomba infekció. A fertőzés disseminálódása kapcsán érintheti a központi idegrendszert, illetve gyakorlatilag bármely egyéb szervet is. Kiemelkedő gyakorisággal fordul elő allogén őssejt-transzplantációval kezelt betegekben (2.7-23%) és akut myeloid leukaemiában, különösen az indukciós terápiája során (5-24%). [17] Rizikó faktorai többek között az elhúzódóan mély neutropenia, az allogén hemopoeticus őssejt átültetés, a graft-versus-host betegség, az elhúzódó kortikoszteroid terápia, a T-lymphocytákra ható immunszuppresszív szerek és tumornecrosis faktor alfa antagonisták alkalmazása, a súlyos strukturális tüdőbetegség (COPD) és a májelégtelenség. Az invazív aspergillosis letalitása széles határok között változik (20-90%).

### 2.3.1 Definíciók, diagnózis

A betegség fennállása kétséget kizáró módon (bizonyított invazív aspergillosis) csak invazív diagnosztika alkalmazásával, vagyis az érintett szervből, szövetből történő mintavétellel állapítható meg. A biopszia elvégzése azonban számos okból ellenjavallt lehet, vagy megvalósítását technikai korlátok hátráltathatják. Emiatt szükséges a valószínű, illetve lehetséges invazív gombabetegség (aspergillosis) fogalmának bevezetése.

A definíció rendszer megalkotása főleg tudományos kutatások célját szolgálta [18], azonban a klinikai betegellátás stratégiájának kialakításához szükséges az alapfogalmak ismerete.

#### ➤ **Bizonyított invazív aspergillosis**

- A normálisan steril szövetből (tű)biopsziával nyert minta histológiai, cytológiai vagy direkt mikroszkópos vizsgálata során jellegzetes morfológiájú gombaelemek kimutatása a következményes szöveti károsodás jeleivel együtt. Megjegyzés: a módszer önmagában az invazivitást bizonyítja, a gomba pontos meghatározására azonban nem alkalmas. Morfológiai alapon az aspergillosis más fonalgomba infekcióktól nem különíthető el. Ilyenkor célszerű a bizonyított invazív

**EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI IRÁNYELV – A NEUTROPÉNIÁS FELNŐTT BETEG FERTŐZÉSEINEK  
MEGELŐZÉSÉRŐL, DIAGNOSZTIKÁJÁRÓL ÉS KEZELÉSÉRŐL**

gombabetegség meghatározást használni (mely egyben valószínű invazív aspergillosis).

- A fenti, normálisan steril anyagból *Aspergillus* spp tenyészik. Nem bizonyító erejű, ha a gomba bronchusmosó folyadékból (BAL), orrmelléküreg punctatumból vagy vizeletből nő ki. Megjegyzés: a tenyésztés önmagában a gomba jelenlétét bizonyítja, az invazivitást azonban nem.
- **Valószínű invazív aspergillosis** (az alábbi kritériumok valamennyi csoportjából legalább egy–egy megléte esetén)
  - Hajlamosító tényezők
    - ◆ Neutropénia (<0,5 G/l, > 10 napig) a betegséghez időben kapcsolódóan
    - ◆ Allogén őssejt átültetés
    - ◆ Tartós kortikoszteroid terápia (legalább 0,3 mg/kg/nap prednisonnal egyenértékű szer, > 3 hétig).
    - ◆ T-lymphocytákra ható immunszuppresszív terápia (pl.: cyclosporin, tumornecrosis faktor alfa antagonist, specifikus monoclonalis antitestek [így pl. alemtuzumab] illetve nucleosid analóg kezelés az elmúlt 90 napban
    - ◆ Veszélyes immunhiány (CGD).
  - Klinikai tényezők
    - ◆ Alsólégúti betegségben az alábbi CT jelek közül legalább egy
      - Denz, jól körülírt elváltozás, halo jellel vagy anélkül
      - Légsarló jel.
      - Üregképződés
    - ◆ Az orrmelléküregek érintettsége esetén: sinusitist igazoló képalkotó lelet és az alábbiak közül legalább egy
      - Lokalizált (szembe sugárzó) akut fájdalom
      - Orrnyálkahártyán fekete pörk
      - A csontos határokat áttörő folyamat
    - ◆ Központi idegrendszeri infekcióban: az alábbiak közül legalább egy
      - Képalkotókkal igazolt fokális elváltozások
      - MR, CT: meningealis kontraszthalmozás
  - Mikológiai tényezők
    - Direkt vizsgálat (cytológia, direkt mikroszkópia vagy tenyésztés): fonalagomba jelenléte a bronchusmosó folyadékban, bronchuskefével vett mintában, sinus aspirátumban melyet az alábbi leletek legalább egyike bizonyít
      - ◆ Gombaelemek kimutatása
      - ◆ *Aspergillus* spp. kitenyésztése
    - Indirekt vizsgálatok (sejtfal alkotóelemek kimutatása)
      - ◆ Aspergillosis: galaktomannán kimutatása plazmából, szérumból, BAL-ból, liquorból
      - ◆ Aspergillosis, vagy más invazív gombabetegség (kivéve cryptococcosis ill. zygomycosis): béta-D-glukán kimutatása szérumból.
- **Lehetséges invazív aspergillosis**
  - Csak a hajlamosító és a klinikai tényezők megléte állapítható meg, mikológiai bizonyíték nem áll rendelkezésre.

## Diagnosztika

### Ajánlás41

**Az invazív aspergillosis diagnózisának megállapításában az alábbi módszerek alkalmazása javasolt [19]:**

- Mellkas CT vizsgálat és szérum galaktomannán antigén meghatározás (A-I)
- Bronchoalveolaris lavage (A-II)
- Biopszia (A-III)

Részleteket ld. **4. táblázatban**.

A galaktomannán antigén meghatározás fő előnye annak magas negatív prediktív értéke (95%) (ha a teszt ismételten negatív, aspergillosis valószínűtlen). Egy kiugróan magas érték álpozitivitás gyanúját kelti. A biztonságos betegellátás feltétele, hogy a felsorolt diagnosztikus eszközök közül legalább a rendszeres galaktomannán antigén meghatározás és CT vizsgálati lehetőség rendelkezésre álljon. Ahol ennek feltételei nem teremthetők meg, nagy kockázatú neutropéniás beteg ellátása nem javasolt (B-III).

### 2.3.2. Az invazív aspergillosis terápiaja

#### Ajánlás42

**Invazív aspergillosis elsővonalbeli kezelésében az alábbi lehetőségek választhatók [16 felhasználásával]:**

- Voriconazol 2x6 mg/kg első nap majd 2x4mg/kg infúzióban (A-I)
- Voriconazol 2x400 mg első nap, majd 2x200mg per os (40 kg alatt a dózis felezése javasolt) (C-III)
- Liposzómás amphotericin B 3 mg/kg (B-I)
- Amphotericin B lipid complex 5 mg/kg (B-II)
- Caspofungin 70 mg első nap, majd napi 50 mg (C-II)

#### Ajánlás43

**Ha a beteg az alkalmazott terápiára nem reagál, illetve azt nem tolerálja (mentő kezelés) [16]:**

- Liposzómás amphotericin B 3 mg/kg (B-II)
- Amphotericin B lipid complex 5 mg/kg (B-II)
- Caspofungin 70 mg első nap, majd napi 50 mg (B-II)
- Voriconazol (ha az első vonalban nem szerepelt) 2x6 mg/kg első nap, majd 2x4mg/kg infúzióban (B-II)
- Posaconazol (orális szuszpenzió 3x200 mg, tabletta 2x300 mg/nap első nap majd 300 mg/nap per os, infúzió 2x300 mg/nap első nap majd 300 mg/nap) (B-II)
- Kombinált antifungális terápia (két különböző hatástani csoportba tartozó szer, elsősorban voriconazol+echinocandin, együttes adása) (B-II)

#### Ajánlás44

**Tüdőresectio mérlegelése céljából mellkas sebészeti konzílium javasolt az alábbi esetekben (B-II) [19]:**

- Képkalkotóval megállapított fenyegető ér- vagy bronchusbetörés

**EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI IRÁNYELV – A NEUTROPÉNIÁS FELNŐTT BETEG FERTŐZÉSEINEK  
MEGELŐZÉSÉRŐL, DIAGNOSZTIKÁJÁRÓL ÉS KEZELÉSÉRŐL**

- Tartós és/vagy jelentős haemoptoe
- Antifungális terápia mellett perzisztáló pulmonális góc, üreg, különösen, ha további immunszuppresszióval járó kezelés (újabb kemoterápia, transzplantáció) tervezett

Az orrmelléküregek, a központi idegrendszer illetve egyéb szervek aspergillozisában az invazív diagnosztika alkalmazása, a műtéti indikáció felállítás, és a gyógyszeres terápia tervezése multidiszciplináris együttműködés keretében, a kérdésben járatos szakértő bevonása mellett javasolt (B-II).

**2.4. EMPIRIKUS ANTIFUNGÁLIS KEZELÉS****Ajánlás45**

**A >72 órája fennálló, tisztázatlan eredetű lázas neutropénia esetén felmerül, hogy a láz háttérében fel nem fedezett invazív gombainfekció áll. Széles körben elterjedt gyakorlat ilyen esetekben empirikus antifungális terápia alkalmazása. [1,6,21]**

Az empirikus gombaellenes kezelés létjogosultsága megállapítható (B-II):

- Olyan központokban, és olyan kockázati csoportokban, ahol az invazív gombainfekciók nagy gyakorisággal (~ ≥8%) fordulnak elő.
- Ahol a diagnosztika eszközei nehezen hozzáférhetőek
- Ahol az erre a célra alkalmazható antifungális szerek elérhetőek

Az empirikus gombaellenes terápia hátrányai és kockázatai (B-II):

- A láz rendkívüli mértékben aspecifikus tünet, így a kezelt betegek többsége indokolatlanul kap antifungális terápiát (költség, interakció, rezisztencia, toxicitás kockázata).
- Az empirikus terápia megnehezíti a későbbi definitív diagnózis megállapítását

Ezt a stratégiát tehát alapos mérlegelés után, különösen nagy kockázatú betegek (AML indukciós terápia, allogén őssejt-transzplantáció) körében javasolt alkalmazni. (B-I) A fentiek mérlegelése után, empirikus antifungális terápia céljából az alábbi szerek adása javasolt:

- Empirikus gombaellenes terápia perzisztáló lázas neutropéniában általánosságban (B-II) [21]
  - Caspofungin 50 mg (A-I)
  - Liposzómás amphotericin B 3 mg/kg (A-I)
  - Amphotericin B lipid complex 5 mg/kg (B-I)
  - Voriconazol 2x3 mg/kg infúzióban (B-I)
  - Micafungin 100 mg (B-II)
  - Amphotericin B deoxikolát (stabil állapotú beteg, veseműködést veszélyeztető tényező nem ismert) (B-I)\*
- \*Ha a felsorolt feltételek nem teljesülnek: amphotericin B deoxikolát adása nem javasolt (BI)

A megkezdett gombaellenes kezelés nem lehet végleges megoldás, nem helyettesíti a további diagnosztikus gondolkodást és csak azt a célt szolgálja, hogy a kórkép tisztázásáig biztonságosan időt nyerjünk. [20]

### 3. A NEUTROPÉNIÁS INFEKCIÓK MEGELŐZÉSE

#### 3.1. A MEGELŐZÉS ÁLTALÁNOS ESZKÖZEI: INFEKCIÓKONTROLL

##### Ajánlás46

**A neutropéniás betegek ellátásával foglalkozó ellátó egységekben hatékony infektókontroll rendszert kell működtetni a fertőzések nyomon követése, megelőzése és tovaterjedésük veszélyének csökkentése érdekében (A-II). [1]**

**Az infektókontroll tevékenység legfontosabb elemei az alábbiak [1]:**

- A **kézhygiéné** előírásait rendszeresen oktatni és monitorozni kell, azok betartását – akár adminisztratív eszközökkel is - ki kell kényszeríteni (A-II)
- Az **intravasculáris kanülökkel összefüggő fertőzések megelőzésére** programot kell összeállítani és működtetni (A-II). Ennek elemei: kanül-pozíció kiválasztása, sterilitás a behelyezésnél, kanülkötés és –gondozás, szükségtelenné vált eszközök azonnali eltávolítása, infektók monitorozása.
- A betegek számára **protektív környezetet kell biztosítani** (lehetőség szerint egyágyas elhelyezés) (A-III)
- Allogén őssejt-transzplantációval kezelt személyeket egyágyas (B-III), HEPA filterrel felszerelt (A-III) kórteremben kell elhelyezni
- Különböző mikroba okozta infektók (pl. *C. difficile* fertőzés, légúti vírusinfektó) és kolonizációk (pl. multirezisztens baktériumok kimutatása) esetén a betegeket **előírás szerinti izolálni kell** (A-III)
- A neutropéniás beteg környezetében nem lehet cserepes virág, vagy élő állat (B-III)
- Figyelmet kell fordítani az élelmiszerrel és vízzel terjedő fertőzések megelőzésére (B-III)
- Megelőzés vagy kezelés céljából tilos a betegeknél probiotikumokat vagy más élő mikroba tartalmú alternatív medicina körébe tartozó szert adni (A-III).
- **Építkezés és egyéb környezeti kockázattal járó tevékenység végzésekor intézményi szintű intézkedési tervet kell készíteni** az összes érintett szakág képviselőinek bevonásával (B-II).
- Biztosítani kell, hogy **fertőzés tüneteit** (légúti tünetek, kiütéses betegség, hasmenés) **mutató egészségügyi dolgozók vagy látogatók a beteggel ne érintkezzenek**. Ha ez elkerülhetetlen, megfelelő védőeszközök használatát kell előírni. (A-III). Ha a fertőzés átvitelének kockázata nem egyértelmű, infektókontroll szakemberrel kell konzultálni.
- Szorgalmazni kell a **beteggel érintkező személyek vakcinációs statusának** nyomon követését és a szükséges oltások beadását. **Különös figyelmet kell fordítani a dolgozók szezonális influenza vakcinációjára**. A minél magasabb arányú átoltottságot minden lehetséges eszközzel (felvilágosítás, etikai szempontok ismertetése, munkaszervezés) elő kell mozdítani (A-II).
- A betegeknél inaktivált influenza vakcina 7 nappal a neutropénia után illetve 2 héttel a tervezett kemoterápia előtt adható (B-III). Immunogenitása változó, de az oltásnak fokozott kockázata nincs.
- **Monitorozni kell a neutropéniás betegek körében előforduló kórházi fertőzéseket**, különös tekintettel a multirezisztens baktériumok, légúti vírusok és fonalasgombák okozta infektókra. Az adatgyűjtésnek ki kell terjedni az epidemiológiai szempontból fontos kolonizációk és infektók, a súlyos (véráramfertőzés, sepsis) és/vagy fatális kimenetelű fertőzések incidenciájára. Kedvezőtlen változások észlelésekor haladéktalanul infektókontroll

**EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI IRÁNYELV – A NEUTROPÉNIÁS FELNŐTT BETEG FERTŐZÉSEINEK  
MEGELŐZÉSÉRŐL, DIAGNOSZTIKÁJÁRÓL ÉS KEZELÉSÉRŐL**

intézkedéseket kell kezdeményezni a betegellátásban érintett szakszemélyzet, valamint a betegellátó egység, illetve az intézmény szakmai vezetésének bevonásával (B-III).

- Neutropéniás betegek körében végzett bakteriológiai surveillance vizsgálatok (pl. felvételi MRSA, MRGNB szűrés) végzéséről a kockázati tényezők és a helyi infrastruktúra ismeretében kell szakmai döntést hozni. Ezt időszakosan, de legalább évente át kell tekinteni, és a szükséges módosításokat be kell vezetni. Surveillance rendszert javasolt működtetni őssejt-transzplantációs egységekben és ott, ahol tartós, mély neutropéniával járó kemoterápiás kezeléseket alkalmaznak (B-III). Ha speciális infekciókontroll szempontok szükségessé nem teszik, nem javasolt környezeti leoltások végzése és a *Candida* kolonizáció rutinszerű vizsgálata. Kivételt képez az allogén őssejt-transzplantáltak kórtermeinek légtechnikai és környezet-higiénés ellenőrzése.

**3.2. GYÓGYSZERES ANTIBAKTERIÁLIS PROFILAXIS**

A neutropénia idején alkalmazott antibakteriális profilaxis kérdése ellentmondásos. A problémát vizsgáló tanulmányok, illetve ezek metaanalízise szerint az antibakteriális (különösen fluorokinolon-) profilaxissal csökkenthető a Gram-negatív és részben a Gram-pozitív baktériumok okozta véráram infekciók, a lázas epizódok, a klinikailag és mikrobiológiai dokumentált lázas neutropéniák gyakorisága és egyes elemzések szerint a halálozás is. [22, 23] Egyértelműen megállapítható ugyanakkor, hogy a módszer alkalmazásával együtt járó fokozott expozíció nagymértékben növeli a fluorokinolon-rezisztens speciestek előfordulási gyakoriságát. [24, 25] Nem történtek randomizált vizsgálatok olyan centrumokban és régiókban, ahol a populációban a fluorokinolon-rezisztens baktériumok hordozási aránya eleve magas. Hasonlóképp hiányoznak azok a kutatások, melyek a profilaxis hosszú távú kihatásait (infekciók spektruma és kezelhetősége a későbbi epizódok folyamán, CDI incidencia) is figyelembe vennék. Hazai vonatkozásban a fluorokinolon háttér-rezisztencia aránya viszonylag magas (elérheti a 20-40%-ot) [11]. Egy hazai hematológiai centrumban végzett retrospektív klinikai vizsgálatban a fluorokinolon-profilaxis nem csökkentette szignifikáns mértékben a Gram-negatív véráraminfekciók incidenciáját, jelentősen növelte a rezisztens speciestek részarányát és nem javította a mortalitást. [25]

**Ajánlás47**

**Mind ezek figyelembe vételével az alábbi irányelvek fogalmazhatók meg [1,6]:**

- Nagy kockázatú betegekben, > 7 napnál hosszabb ideig tartó, < 0.1 G/l neutrophilszámmal járó epizódokban a fluorokinolon profilaxis alkalmazása mérlegelhető (B-I). Ebben az esetben javasolt szerek a levofloxacin 500 mg illetve a ciprofloxacin 2x500 mg naponta a neutropénia végéig, vagy amíg más empirikus antibiotikum terápia szükségessé nem válik (B-I).
- A fenti csoportba nem tartozó neutropéniás betegeknek általános antibiotikum profilaxis nem javasolt (A-III).
- A profilaxis alkalmazás során szorosan kell monitorozni a rezisztens speciestek okozta infekciók incidenciáját, a CDI előfordulását és az infekciós halálozást. Az eredményeket időszakosan értékelni kell, a szükséges következtetéseket le kell vonni (A-II). Ha az *E. coli* fluorokinolon rezisztenciájának aránya > 20%, a profilaxis hatékonysága kétségesé válik. [26]



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

### 3.3. GYÓGYSZERES ANTIFUNGÁIS PROFILAXIS

A gombaellenes profilaxis a *Candida* spp, *Aspergillus* spp és *P. jirovecii* infekciók okozta morbiditás és mortalitás csökkentését célozza. A megelőzésben alkalmazott stratégiáról az egyes betegcsoportok kockázati tényezőinek ismeretében, a helyi epidemiológiai adatok és egyéb protektív tényezők (HEPA filterrel ellátott kórterem) figyelembe vételével kell dönten.

#### Ajánlás48

**Az alábbi irányelvek követése javasolt [1,6, 27]:**

- Azon akut myeloid leukaemiás betegeknek, akik csontvelői aplasiát okozó indukciós (re-indukciós, intenzifikációs) célzatú kemoterápiás kezelésben részesülnek profilaxis céljából posaconazol alkalmazása javasolt (orális szuszpenzió 3x200 mg posaconazolt kell adagolni, tablettá 2x300 mg/nap első nap majd 300 mg/nap per os., infúzió 2x300 mg/nap első nap majd 300 mg/nap). (A-I) Alternatívaként 50 mg micafungin adható (C-II). Ha az invazív fonalasgomba infekciók incidenciája az adott centrumban alacsony (~ < 8%) fluconazol 200-400 mg adható, kizárólag megfelelő kiegészítő diagnosztikus stratégia (galaktomannán monitorozás, perzisztáló láz esetén végzett mellkas CT) mellett. (B-I) Allogén őssejt-transzplantáltak számára a pre-engraftment időszakban voriconazol (2x200 mg) (B-I), posaconazol (orális szuszpenzió 3x200 mg, tablettá 2x300 mg/nap első nap majd 300 mg/nap per os, infúzió 2x300 mg/nap első nap majd 300 mg/nap) (B-II) vagy micafungin (50 mg) (C-II) profilaxis adható.
- AML posztremissziós, konszolidációs kezelése során, illetve egyéb, > 7 napnál hosszabb neutropéniával járó kemoterápiában napi 200-400 mg fluconazolt kell adni per os vagy infúzióban (B-I)
- ALL-ben a gombaellenes profilaxis gyakorlati alkalmazását a kockázati időszak hossza és a fenyegető gyógyszer interakciók nehezítik. A kölcsönhatások elkerülése érdekében micafungin (50 mg) adása előnyös lehet. (B-III)
- Azon betegeknek, akikben korábban invazív mycosist igazoltak, a neutropéniás időszakban másodlagos profilaxis adandó (A-II). Általánosságban azt a szert kell alkalmazni, amellyel a fertőzés korábban eredményesen kezelhetőnek bizonyult. Invazív aspergillosis esetén voriconazol alkalmazását kell előtérbe helyezni (A-II). Korábban átvészelt candidaemia után, ha szervi érintettség kizárható, csak standard primer profilaxist kell alkalmazni (C-III).
- A *P. jirovecii* infekció szempontjából nem a neutropénia, hanem a T-sejtes immunitás zavara jelent kockázati tényezőt. Profilaxis adása javasolt azon betegek számára, akik járulékos rizikótényezőkkel terheltek (28). Ilyenek többek között: az akut lymphoid leukaemiások a kezelés folyamán, azon betegek akiknek CD4 lymphocytaszáma < 0.2 G/l, az alemtuzumabbal kezelték a terápia után legalább 6 hónapig, valamint a tartós szteroid terápiaiban részesülők. A felsorolt csoportokban 2x1 tabl. co-trimoxazol (hatáserősség 400/80 mg) adandó per os a hét három napján át (B-II).



### 3.4. GYÓGYSZERES ANTIVIRÁLIS PROFILAXIS

#### Ajánlás49

HSV szeropozitív betegeknek, illetve akiknek anamnézisében herpesvírus okozta infekció szerepel, a neutropénia idején 2x400 mg acyclovir per os adása javasolt (A-I). [1,6]

### 4. KIEGÉSZÍTŐ TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK A NEUTROPÉNIÁS BETEGEK INFEKCIÓINAK KEZELÉSÉBEN ÉS MEGELŐZÉSÉBEN

#### Ajánlás50

Az immunválaszt befolyásoló szerek alkalmazásával kapcsolatban az alábbi irányelvek fogalmazhatók meg [1,6,31, 32]:

- Granulocita kolónia-stimuláló faktor (G-CSF) profilaktikus adása javasolt általánosságban, ha az alkalmazott kemoterápia és a társult betegségek, életkor együttesen  $\geq 20\%$  eséllyel okoz lázas neutropéniát (A-II). A szer adagolásának onkológiai-hematológiai kockázatairól (malignus klónra gyakorolt stimuláló hatás) a kemoterápiát irányító szakorvos dönt.
- Malignus hematológiai betegségek esetén, szövődménymentes lázas neutropénia kezelésében G-CSF rutinszerű adagolása nem ajánlott (B-II). Súlyos szepszis, szervi érintettséggel járó neutropéniás infekció, invazív mycosis esetén intervenció alkalmazása mérlegelhető (B-II).
- Szolid tumorok kemoterápiája kapcsán kialakult lázas neutropenia esetén az alábbiak betartása javasolt
  - amennyiben a beteg filgrastim profilaxisban részesül, ez folytatandó;
  - amennyiben a beteg az adott kemoterápiás ciklus után pegilált, hosszú hatású GCS-F készítményt kapott (pegfilgrastim, lipegfilgrastim), további G-CSF nem javasolt; (B-II)
  - amennyiben a beteg GCS-F profilaxist nem kapott, infekciórizikó fennállása esetén rövid hatású GCS-F adása mérlegelendő. (B-II)
- Szolid tumorok kemoterápiája során észlelt lázas-, vagy a kemoterápia dóziscsökkentését indokoló neutropénia után a további ciklusok során GCS-F adása mérlegelendő szekunder profilaxisként (B-II).
- Granulocita transfúzió profilaktikus és terápiás adása egyes centrumokban a mindennapos gyakorlat része. Mivel a rendelkezésre álló evidenciák ellentmondásosak, illetve hiányosak, ajánlás a módszer alkalmazásával kapcsolatban nem fogalmazható meg.
- Intravénás immunglobulin rutinszerű adása neutropéniás infekciókban nem javasolt. Használata megfontolható jelentősen hypo-gammaglobulinaemiás betegek súlyos infekcióiban (C-III).

#### Ellátási folyamat algoritmusa (ábrák)

Nincs.

## VII. JAVASLATOK AZ AJÁNLÁSOK ALKALMAZÁSÁHOZ

### 1. Az alkalmazás feltételei a hazai gyakorlatban

#### 1.1. Ellátók kompetenciája (pl. licence, akkreditáció stb.), kapacitása

**EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI IRÁNYELV – A NEUTROPÉNIÁS FELNŐTT BETEG FERTŐZÉSEINEK MEGELŐZÉSÉRŐL, DIAGNOSZTIKÁJÁRÓL ÉS KEZELÉSÉRŐL**

Alapellátás: a lázas neutropénia felismerése, sürgős továbbítás szakintézménybe.

Intézményi sürgősségi felvételi osztályok: a lázas neutropénia felismerése, triage: sürgősségi állapot, szakkonzilium, a beteg továbbítása szakintézménybe ill. a végleges ellátás helyére.

Onkohematológiai centrum, hematológiai profilú belgyógyászati osztály, onkológiai profilú tüdőgyógyászati vagy belgyógyászati osztály, intenzív osztály: a beteg sürgős ellátása az irányelvek szerint, vizsgálatok, konziliumok szervezése, multidiszciplináris team felállítása.

**1.2. Speciális tárgyi feltételek, szervezési kérdések (gátló és elősegítő tényezők, és azok megoldása)**

Fekvőbeteg háttér, neutropéniás beteg kezelése alkalmas elhelyezés, izolálási lehetőségek, 24 órás, folyamatos ellátás, mikrobiológiai háttér, radiológiai háttér, endoscopos háttér, patológiai/hisztológiai háttér, intenzív osztályos háttér, műtéti szakmák elérhetősége, infekciókontroll rendszer.

**1.3. Az ellátottak egészségügyi tájékozottsága, szociális és kulturális körülményei, egyéni elvárásai**

Az érintett populáció becslés szerint nagyságrendileg 10 000 ember lehet. A betegek nagyfokú heterogenitást mutatnak az egészségügyi tájékozottság, a szociális és kulturális körülmények, illetve az elvárások tekintetében.

**1.4. Egyéb feltételek**

Nincs.

**2. Alkalmazást segítő dokumentumok listája****2.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok**

Nincs.

**2.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok**

Nincs.

**2.3. Táblázatok**

Nincs.

**2.4. Algoritmusok**

Nincs.

**2.5. Egyéb dokumentum**

Nincs.

**3. A gyakorlati alkalmazás mutatói, audit kritériumok**

1. Neutropéniás láz jelentkezése és az antibiotikum beadás között eltelt idő (<1óra?)
2. Alkalmazott antibiotikum megfelel-e az irányelvben írtaknak?
3. Epidemiológiai és halálozási mutatók

## VIII. IRÁNYELV FELÜLVIZSGÁLATÁNAK TERVE

Az irányelv felülvizsgálatának módja tervezett vagy soron kívüli felülvizsgálat. A felülvizsgálat folyamata, az érvényesség lejárta előtt fél évvel kezdődik el. A társszerző tagozatok elnöke kijelöli a fejlesztés felelősét, aki meghatározza a fejlesztő munkacsoport tagjait.

Az aktuális irányelv kidolgozásában részt vevő fejlesztőcsoport tagjai folyamatosan követik a szakirodalomban megjelenő, illetve a hazai ellátókörnyezetben bekövetkező változásokat.

A tudományos bizonyítékokban, valamint az ellátókörnyezetben esetleg bekövetkező jelentős változás esetén a fejlesztő munkacsoport konszenzus alapján dönt az esetleges soron kívüli változtatás kezdeményezéséről és annak mértékéről.

## IX. IRODALOM

1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et al.: Clinical Practice Guideline 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(4):e56–e93
2. Transzfúziológiai és Hematológiai Szakmai Kollégium, Infektológiai Szakmai Kollégium: A neutropeniás beteg fertőzéseinek megelőzése és kezelése. Egészségügyi Közlöny LXI (18) 2011 szept. 16: 2990-3005
3. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al.: Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 1966; 64:328–40.
4. Schimpff SC, Schatterlee W, Young VM et al.: Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. N Engl J Med ; 1971 May 13;284(19):1061-5.
5. McCabe, WR, Jackson GG: Gram-negative bacteremia. II. Clinical, laboratory, and therapeutic observations. Archives of Internal Medicine 1962; 110, 856–64.
6. National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines TM): Prevention and Treatment of Cancer Related Infections, Version 2. 2016, www.nccn.org
7. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C et al.: European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. Haematologica. 2013;98:1826-1835
8. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB et al.: The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. Clin Oncol 2000;18:3038-3051.
9. Averbuch D, Cordonnier C, Livermore DM et al: Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). Haematologica. 2013 Dec; 98(12):1836-47.
10. Kern WV, Marchetti O, Drgona L et al: Oral antibiotics for fever in low-risk neutropenic patients with cancer: a double-blind, randomized, multicenter trial comparing single daily moxifloxacin with twice daily ciprofloxacin plus

**EGÉSZSÉGÜGYI SZAKMAI IRÁNYELV – A NEUTROPÉNIÁS FELNŐTT BETEG FERTŐZÉSEINEK  
MEGELŐZÉSÉRŐL, DIAGNOSZTIKÁJÁRÓL ÉS KEZELÉSÉRŐL**

amoxicillin/clavulanic acid combination therapy – EORTC Infectious Diseases Group trial XV. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1149–1156

11. [www.oek.hu](http://www.oek.hu)
12. Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R et al: ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (Suppl. 7): 53–67.
13. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016 Feb 15;62(4):e1-50.
14. Clancy CJ, Nguyen MH: Finding the “Missing 50%” of Invasive Candidiasis: How Nonculture Diagnostics Will Improve Understanding of Disease Spectrum and Transform Patient Care. *Clin Infect Dis* 2013;56(9):1284–92.
15. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC et al.: ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Dec;18 Suppl 7:9-18.
16. Herbrecht R, Tissot F, Agrawal S et al. : 2013 update of the ECIL guidelines for antifungal therapy in leukemia and HSCT patients. <http://www.kobe.fr/ecil/>
17. Herbrecht R, Bories P, Moulin JC et al.: Risk stratification for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Ann N Y Acad Sci.* 2012 Dec;1272:23-30.
18. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP et al.: Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer / Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813-21.
19. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW et al: Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016 Aug 15;63(4):e1-e60
20. Agrawal S, Hope W, Sinkó J et al.: Optimizing management of invasive mould diseases. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 Suppl 1: i45–53
21. Marchetti O, Cordonnier C, Calandra T: Empirical Antifungal Therapy 2009 Update of ECIL-1 / ECIL-2 Guidelines. <http://www.kobe.fr/ecil/>
22. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F et al.: Levofloxacin to Prevent Bacterial Infection in Patients with Cancer and Neutropenia. *N Engl J Med* 2005;353:977-87.
23. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M et al.: Meta-Analysis: Antibiotic Prophylaxis Reduces Mortality in Neutropenic Patients. *Ann Intern Med.* 2005;142:979-995.
24. Verlinden A, Jansens H, Goossens H et al.: Clinical and microbiological impact of discontinuation of fluoroquinolone prophylaxis in patients with prolonged profound neutropenia. *Eur J Haematol.* 2014 Apr 21. doi: 10.1111/ejh.12345. [Epub ahead of print]
25. Sinkó J, Cser V, Konkoly Thege M et al.: Gram-negatív bacteriaemia neutropeniás hematológiai betegekben - tapasztalatok fluorokinolonprofilaxis alkalmazása kapcsán. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 1063–1067.
26. Slavin MA, Lingaratnam S, Mileshkin L et al.: Use of antibacterial prophylaxis for patients with neutropenia. *Intern Med J* 2011;41: 102–109.
27. Maertens J, Donnelly JP, Kibbler C: Primary antifungal prophylaxis ECIL-5 update. <http://www.kobe.fr/ecil/>

28. Maertens J, Cesaro S, Maschmeier G et al.: ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2397–2404
29. Flowers CR1, Seidenfeld J, Bow EJ et al.: Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2013 Feb 20;31(6):794-810.
30. Kern WV, Klose K, Jellen-Ritter AS, et al. Fluoroquinolone resistance of *Escherichia coli* at a cancer center: epidemiologic evolution effects of discontinuing prophylactic fluoroquinolone use in neutropenic patients with leukemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24:111–8.
31. Estcourt LJ, Stanworth SJ, Hopewell S et al: Granulocyte transfusions for treating infections in people with neutropenia or neutrophil dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Apr 29;4:CD005339. doi: 10.1002/14651858.CD005339.pub2
32. National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines TM). Myeloid Growth Factors 2016 Version 2. [www.nccn.org](http://www.nccn.org)

## X. FEJLESZTÉS MÓDSZERE

(A kapcsolódó dokumentumokat csatolni szükséges a tervezethez.)

### 1. Fejlesztőcsoport megalakulása, a fejlesztési folyamat és a feladatok dokumentálásának módja

Jelen fejlesztés a 2009-ben kidolgozott, „A neutropeniás beteg fertőzéseinek megelőzése és kezelése” című lejárt érvényességi idejű irányelv témáját dolgozza fel.

Az irányelvben társszerzőként feltüntetett tagozatok elnökei delegálás formájában jelölték ki a fejlesztőcsoport tagjait.

A fejlesztőcsoport tagjai az alakuló ülésen megválasztották a fejlesztőcsoport koordinátorát. Az irányelv elkészülése után, a véleményező tagozatok véleményezték az irányelvet. A lehető legszélesebb szakmai konszenzus elérése céljából az irányelv társszerzői további szakmai véleményezésre felkérték a Magyar Infektológiai és Klinikai Mikrobiológiai Társaságot.

Az irányelv fejlesztése a tagok egyéni munkáján és többszöri konzultáción keresztül valósult meg.

### 2. Irodalomkeresés, szelekció

A fejlesztőcsoport a szakterület által leginkább elfogadott irányelveken kívül a további adaptálható, jó minőségű irányelvek kiválasztásához a Guidelines International Network adatbázisában ([www.g-i-n.com](http://www.g-i-n.com)) végzett irányelvkeresést, majd kiválasztották az adaptálandó irányelveket.

A 2000-2014 közötti időszakra a következő keresési stratégiáját alkalmazta a fejlesztőcsoport:

Az irodalomkeresés a Magyar Orvosi Bibliográfiában, a PubMed-en és a Cochrane-adatbázisban fellelhető publikációk alapján történt. Az adatbázisokban a következő keresőszavakat és kombinációkat használtuk +febrile neutropenia, +infection, +empirical antibiotic therapy

### **3. Felhasznált bizonyítékok erősségének, hiányosságainak leírása (kritikus értékelés, „bizonyíték vagy ajánlás mátrix”), bizonyítékok szintjének meghatározási módja**

A fejlesztőcsoport kritikusan értékelte az adaptációra kiválasztott irányelv bizonyíték és ajánlás-besorolási rendszerét és ennek alapján eldöntötte, hogy a jelen irányelvben a Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et al.: Clinical Practice Guideline 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(4):e56–e93 irányelv által alkalmazott rendszert alkalmazza. A más irányelvből/publikációból származó evidenciákat megvizsgálta és a fenti rendszernek megfelelően sorolták át.

### **4. Ajánlások kialakításának módszere**

Az ajánlások kialakítása informális konszenzussal valósult meg. Az ajánlások besorolása az azokat alátámasztó bizonyítékokon alapul.

A fejlesztőcsoport döntése alapján az ajánlások besorolása az adaptált irányelv besorolási rendszerén alapul.

A magyarországi sajátosságokat, a hazai adaptálhatóságot minden ajánlásnál figyelembe vették és a fejlesztőcsoport ezeknek megfelelő szakmai ajánlásokat fogalmazott meg.

### **5. Véleményezés módszere**

Véleményezésre azokról a szakterületekről kérte fel a fejlesztőcsoport vezetője a tagozatok elnökét, amelyek kifejezték együttműködési szándékukat az irányelvtervezet megismerése és véleményezése iránt.

A véleményezést végző tagozatoktól beérkező módosítási javaslatokat a fejlesztőcsoport megvizsgálta és a szakmailag indokolt esetekben az irányelvtervezet módosítása mellett döntött.

Az irányelv szakmai tartalmát a tagozatok elnökei egyetértési nyilatkozattal erősítették meg.

### **6. Független szakértői véleményezés módszere**

Nincs.

## **XI. MELLÉKLET**

### **1. Alkalmazást segítő dokumentumok**

#### **1.1. Betegtájékoztató, oktatási anyagok**

Nincs.

#### **1.2. Tevékenységsorozat elvégzésekor használt ellenőrző kérdőívek, adatlapok**

Nincs.

#### **1.3. Táblázatok**

Nincs.

#### **1.4. Algoritmusok**

Nincs.

#### **1.5. Egyéb dokumentumok**



Nincs.