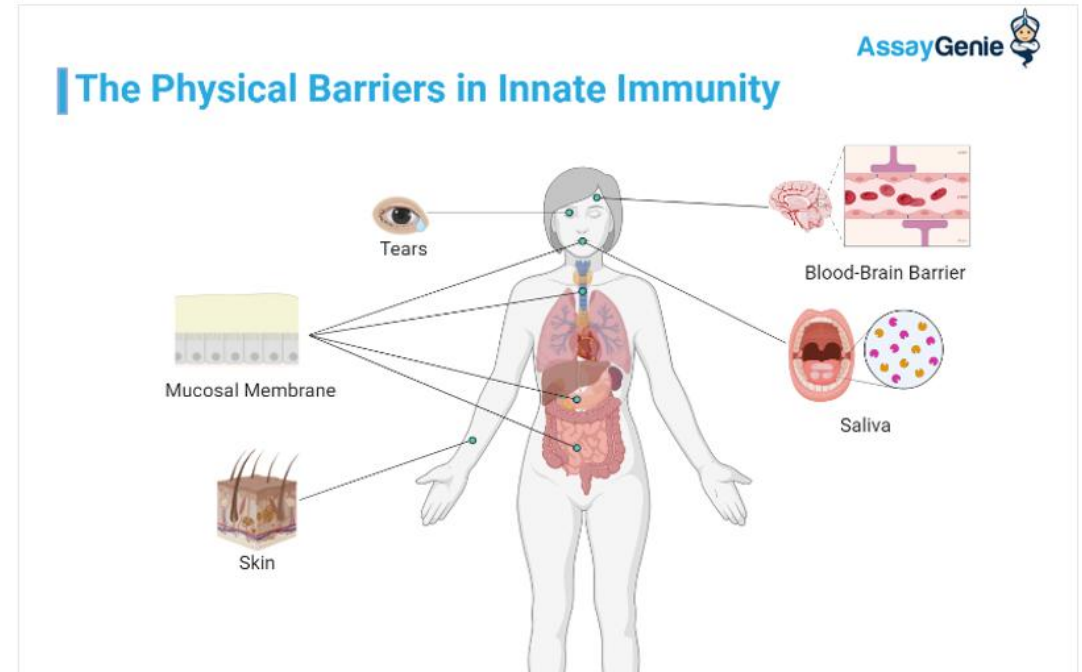


# Immunszupprimáltak fertőzései

# Immunrendszer részei

- Fizikai barrierék
  - Epithelsejtek közötti tight junction
  - Nyáktermelés
  - Lizozim nyálba, könnyben, gyomorsav
  - Surfactans fehérjék
  - Mikrobiom
- Veleszületett immunválasz
- Szerzett immunválasz



[https://www.assaygenie.com/blog/innate-immunity-components-functions-first-line-of-defence/?srsltid=AfmBOor8tBrHPmEbZ2XKTT6GmGkmksG\\_RL21MI7nOriq5rjWU2Ri1mi5](https://www.assaygenie.com/blog/innate-immunity-components-functions-first-line-of-defence/?srsltid=AfmBOor8tBrHPmEbZ2XKTT6GmGkmksG_RL21MI7nOriq5rjWU2Ri1mi5)

# Immunrendszer részei

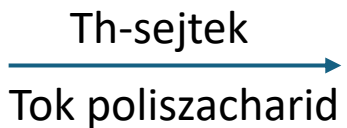
- Fizikai barrierek
- Veleszületett immunválasz
  - Neutrofil granulocyták Fagocitózis – opszonizáció (IgG, C3b)
  - Makrofágok, monocyták Ag-prezentáció, proinflammatorikus citokin és komplement szekréció
  - NK-sejtek (aktiváló receptorok / gátló receptorok – MHC I)
  - Komplement (opszonizáció, anaphylatoxinok, kemotaxinok, MAC)
  - PAMP – TLR, MBL – proinflammatorikus génaktiváció
- Szerzett immunválasz

# Immunrendszer részei

- Fizikai barrierek

- Veleszületett immunválasz

- Szerzett/adaptív immunválasz

- B-sejtek (specifikus Ig-receptor a sejtfelületen)  Th-sejtek  
Tok poliszacharid → Plazmasejt – IgM,G,A,E,D  
Opszonizáció, komplementaktiváció,  
Toxin- és vírusneutralizáció, nyh-kötődés gátlása
- T-sejtek
  - Th (Th1 – sejt-mediálta; Th2 – B-sejt; Th-17 – neutrofil-akkumuláció – extracellularisok)
  - Treg
  - Tc

# Védekezési mechanizmusok

- Extracellularis kórokozók
  - Gram-negatív, tok nélküli baktériumok – komplement– MAC
  - Gram-pozitívok és Gram-negatív tokosok– opszonizáció – neutrofil granulociták, monocita/makrofágok
  - Gombák – neutrofil granulociták, monocita/makrofágok – MBP (opszonizáció nem szükséges)
  - Makrofágok – IL-1, TNF-alfa – véralvadás, gyulladásos citokinválasz, Neutrofil aktiváció, adhézió - ....
- Adaptív immunválasz – humorális
  - Neutralizáció, opszonizáció, komplement klasszikus aktivációja

# Védekezési mechanizmusok

- Intracellularis baktériumok – celluláris immunválasz
  - NK-sejtek - IFN-gamma – monociták aktivációja
  - CD4 Th – Th1 immunválasz (NK-sejtek – IFN-gamma – monocita-stimuláció – TNF-alfa)
  - CD8 sejtek, ha kiszabadul a fagolizoszomából

# Védekezési mechanizmusok

- Vírusok
  - Interferon alfa (mononuclearis sejtek), béta (fibroblast)- víruselleneshatás
  - Interferon-gamma (T-limfociták, NK-sejtek) – Makrofágok, T-, NK-sejtek citotoxikus aktivitását fokozza
  - Fertőzött sejtek – NK-sejtek ( + ADCC)
  - CD4 T-sejtek – B-limfociták - IgA, M and G – célsejthez való kötődés gátlása (citolitikus fertőzés)
  - Tc-limfociták – sejtlízis, IFN
  - B-limfociták – Ag-prezentáció a Th sejteknek

# Védekezési mechanizmusok

- Gombák
  - Monociták, neutrofil granulociták
  - T-sejtek
    - Th1 – IFN-gamma – monocyta/makrofág – *Cryptococcus*,
    - Th17 (IL-17 – recruitment, killing – nyh; antimicrobialis peptidek) CD4 sejtek – *Candida*, *Cryptococcus*,
    - CD4, 8 sejtek – *P. jirovecii*
    - (fakultatív intracellularis gombák– *H. capsulatum*)

Neutropeniás láz

# Neutropeniás láz

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

- Definíció
  - Granulocytaszám  $<500/\mu\text{L}$  (/  $1000/\mu\text{L}$ )
  - $T > 38.3$  °C
- 50% FUO
- Granulociták helye az immunválaszban

# Kórokozók

- **Gram-pozitívok**

- *Koaguláz-negatív Staphylococcusok* → kanülinfekciók, csökkent glikopeptid-érzékenység
- *S. aureus* → sepsis, kanülinfekció, **MRSA**
- *α-hemolizáló Streptococcus*: sepsis, ARDS, penicillin-rezisztencia !!

- **Gram-negatívok**

- *E.coli*: Sepsis, fluorokinolon-rezisztencia
- *Klebsiella*: Sepsis, ESBL
- *P. aeruginosa*: Sepsis, rezisztencia !!!
- *Acinetobacter*: gyakoribb előfordulás, biofilm-képzés!

# Kórokozók

- **Anaerobok**

- *Bacteroides* → sepsis
- *Clostridioides difficile*

- **Gombák**

- *Candida albicans* / non-albicans (disszeminált fertőzés)
- *Aspergillus sp.* (alsó légúti fertőzések)
- Mucor csoport (sinusitis, tüdő)

- **Vírusok**


- Ritkán – citosztatikus kezelés – T-sejt károsodás esetén

# Kórokozók

- 42,4 % Gram-pozitívok
  - *S. aureus*, CNS, Enterococcusok
- 48,3 % negatívok
  - *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*
- 6,5% Polimikrobialis
- 2,7% Gombák



## An eleven-year cohort of bloodstream infections in 552 febrile neutropenic patients: resistance profiles of Gram-negative bacteria as a predictor of mortality

Ritvan Kara Ali<sup>1</sup> · Serkan Surme<sup>1</sup>  · Ilker Inanc Balkan<sup>1</sup> · Ayse Salihoglu<sup>2</sup> · Meryem Sahin Ozdemir<sup>1</sup> · Yusuf Ozdemir<sup>1</sup> · Bilgul Mete<sup>1</sup> · Gunay Can<sup>3</sup> · Muhlis Cem Ar<sup>2</sup> · Fehmi Tabak<sup>1</sup> · Nese Saltoglu<sup>1</sup>

Received: 19 January 2020 / Accepted: 14 June 2020 / Published online: 20 June 2020  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

# Ellátás

## 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

### 2024 update of the AGIHO guideline on diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients with solid tumours and hematological malignancies



Michael Sandherr,<sup>a,\*</sup> Jannik Sternler,<sup>b,c,d</sup> Enrico Schalk,<sup>e</sup> Tessa Hattenhauer,<sup>f</sup> Marcus Henrich,<sup>g</sup> Bernd Hertenstein,<sup>h</sup> Christian Hohmann,<sup>h</sup> Sibylle C. Mellinghoff,<sup>b,c,d</sup> Rebekka Mispelbaum,<sup>f</sup> Christina Rieger,<sup>f</sup> Martin Schmidt-Hieber,<sup>f</sup> Rosanne Sprute,<sup>e</sup> Guenter Weiss,<sup>h</sup> Oliver A. Comely,<sup>b,c,d</sup> Larissa Henze,<sup>h</sup> Cornelia Lass-Floerl,<sup>g</sup> Gernot Beutel,<sup>g</sup> Annika Y. Classen,<sup>g</sup> Noemi F. Freise,<sup>g</sup> Meinolf Karthaus,<sup>g</sup> Philipp Koehler,<sup>g</sup> Robert Krause,<sup>g,aa</sup> Julia Neuhann,<sup>g</sup> Hans Martin Orth,<sup>g,aa</sup> Olaf Penack,<sup>g</sup> Markus Schaich,<sup>g</sup> Karsten Spiekermann,<sup>g</sup> Sebastian Voigt,<sup>g</sup> Florian Weissinger,<sup>g</sup> and Elena Busch<sup>g</sup>



Careful clinical examination must be carried out at presentation and repeated at least daily in hospitalized febrile patients (AIIu) to detect a clinical focus and guide the antimicrobial strategy to typically involved pathogens. Blood cultures must be drawn prior to initiation of antimicrobial therapy. If clinically possible, a minimum of two separate sets from separate puncture sites should be taken to optimize the diagnostic yield (AIIIt).<sup>27,28</sup>

**Table 2.** Initial assessment and investigations

- Note the presence of indwelling i.v. catheters
- Symptoms or signs suggesting an infection focus:
  - Respiratory system
  - Gastrointestinal tract
  - Skin
  - Perineal region/genitourinary discharges
  - Oropharynx
  - Central nervous system
- Knowledge of previous positive microbiology results by checking clinical records
- Routine investigations:
  - Urgent blood testing to assess bone marrow, renal and liver function
  - Coagulation screen
  - C-reactive protein
  - Blood cultures (minimum of two sets) including cultures from indwelling i.v. catheter
  - Urinalysis and culture<sup>a</sup>
  - Sputum microscopy and culture<sup>a</sup>
  - Stool microscopy and culture<sup>a</sup>
  - Skin lesion (aspirate/biopsy/swab)
  - Chest radiograph
- Further investigations (profound/prolonger neutropaenia/following allografts)
  - High-resolution chest CT (if pyrexial despite 72 h of appropriate antibiotics)
  - Bronchoalveolar lavage

i.v., intravenous; CT, computed tomography.

<sup>a</sup>Urinalysis, sputum and stool cultures only in case of suspected focus of infection at these sites.

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) antiqén szűrővizsgálat	Minimálisan hetente 2 alkalommal a neutropéniá 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
Székletenyésztés (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-refrakter 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 halmazódásakor, klinikai, epidemiológiai gyanú esetén
Mikrobiológiai mintavétel, biopszia egyéb anatómiai régiókból	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)

**Table 2.** Initial assessment and investigations

- Note the presence of indwelling i.v. catheters
- Symptoms or signs suggesting an infection focus:
  - Respiratory system
  - Gastrointestinal tract
  - Skin
  - Perineal region/genitourinary discharges
  - Oropharynx
  - Central nervous system
- Knowledge of previous positive microbiology results by checking clinical records
- Routine investigations:
  - Urgent blood testing to assess bone marrow, renal and liver function
  - Coagulation screen
  - C-reactive protein
  - Blood cultures (minimum of two sets) including cultures from indwelling i.v. catheter
  - Urinalysis and culture<sup>a</sup>
  - Sputum microscopy and culture<sup>a</sup>
  - Stool microscopy and culture<sup>a</sup>
  - Skin lesion (aspirate/biopsy/swab)
  - Chest radiograph
- Further investigations (profound/prolonger neutropaenia/following allografts)
  - High-resolution chest CT (if pyrexial despite 72 h of appropriate antibiotics)
  - Bronchoalveolar lavage

i.v., intravenous; CT, computed tomography.

<sup>a</sup>Urinalysis, sputum and stool cultures only in case of suspected focus of infection at these sites.

# Rizikóbecslés – hospitalizáció

- Le tudja nyelni a beteg a gyógyszert?
- Felszívódik-e? – hasmenés, hányás
- Adherencia
- Távolság, kapcsolattartás
- Beteg és orvos közös döntése

# Rizikóbecslés - Kezelés

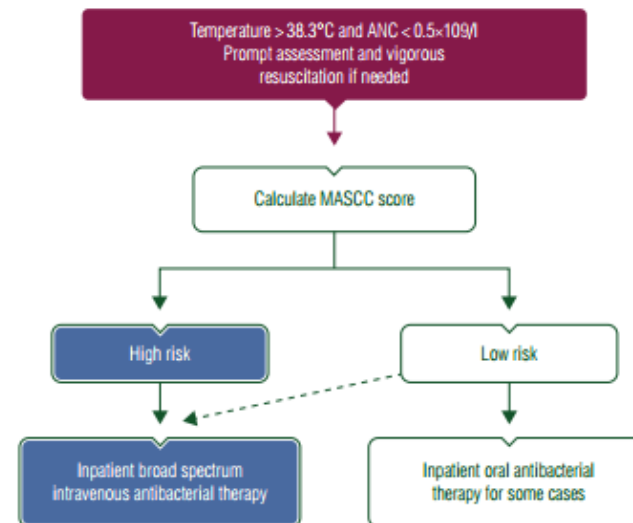
- Mély (<100/ul) (bacteraemia rizikója 16-20%) és/vagy hosszan tartó (> 7nap) neutropenia
- Progresszív alapbetegség, remisszió hiánya
- Súlyos kísérőbetegség
- Hypotensio, shock
- Egyéb szervi érintettségre utaló, újkeletű, kifejezett tünetek (légút, has, idegrendszer)
- Máj- és/vagy veseműködési zavar
- Kanülinfekció
- III-IV. fokozatú mucositis
- Alemtuzumab terápia
- MASCC score <21

**Table 1. MASCC febrile neutropaenia risk index**

Characteristics	Score
Burden of illness: no or mild symptoms	5
Burden of illness: moderate symptoms	3
Burden of illness: severe symptoms	0
No hypotension (systolic BP > 90 mmHg)	5
No chronic obstructive pulmonary disease	4
Solid tumour/lymphoma with no previous fungal infection	4
No dehydration	3
Outpatient status (at onset of fever)	3
Age <60 years	2

Patients with scores  $\geq 21$  are at low risk of complications. Points attributed to the variable 'burden of illness' are not cumulative. The maximum theoretical score is therefore 26 [2]. Reprinted with permission. © 2000 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved. BP, blood pressure.

Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines



**Figure 2.** Initial management of febrile neutropaenia. ANC, absolute neutrophil count; MASCC, Multinational Association of Supportive Care in Cancer.

MASCC RISK INDEX FOR FEBRILE NEUTROPENIA

3047

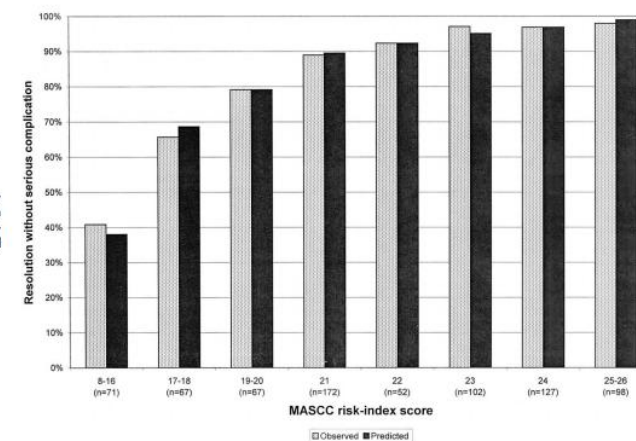


Fig 1. Observed and predicted rates of fever resolution without serious medical complication for several values of the scoring system.

# Empirikus kezelés

- Halálozás 1 nap után 30%, 2 nap 45 %
- Azonnal, baktericid
- Béta-laktámok esetén elhúzódó (2-3 óra) infúzió – időfüggő hatás

## 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 érzékenyséű vagy rezisztens specíesek – így pl. meticillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA), kiterjedt-spektrumú béta-laktamázt (ESBL) termelő Gram-negatív specíes, 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 infekció kockázatát növelik [7]:

- Előzetesen ismertté vált kolonizáció vagy infekció, melyet multirezisztens baktérium okozott
- Széles spektrumú antibiotikumokkal (elsősorban, de nem kizárólag 3. generációs cephalosporinokkal) 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)

# Empirikus kezelés

- Alacsony rizikó
  - Ciprofloxacin (2x750 mg) + Amoxicillin/klavulánsav 2x875/125 mg (A-I)
  - Moxifloxacin (B-II)
  - 4-24 h Obszerváció → elbocsátás

# Empirikus kezelés

- Magas rizikó
    - PIP/TAZ
    - Cefepim
    - Karbapenemek
- } +/- AG +/- vanco

## 1.4.1.1. Multirezisztens baktérium okozta infekció kockázata jelentős

### Ajánlás<sup>12</sup>

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)



**NNGYK**  
NEMZETI NÉPEGÉSZSÉGÜGYI  
ÉS GYÓGYSZERÉSZETI KÖZPONT

A monitor rendszerben 2024. évben jelentett *Pseudomonas aeruginosa* törzsek antibiotikum érzékenysége

Antibiotikum	Piperacillin/ Tazobactam	Imipenem	Meropenem	Ceftazidim	Cefepim	Ciprofloxacín	Tobramycín	Amikacin
Érzékeny (%)	-	-	76,4	-	-	-	93,4	95,5
Megnövelt expozícióra érzékeny (%)	88,2	78,7	4,2	88,9	89,6	90,0	-	-
Rezisztens (%)	11,8	21,3	19,4	11,1	10,4	10,0	6,6	4,5
Vizsgált törzs (n)	24100	24082	24151	24089	23556	24063	24064	23378

# Empirikus kezelés

## Glikopeptidek

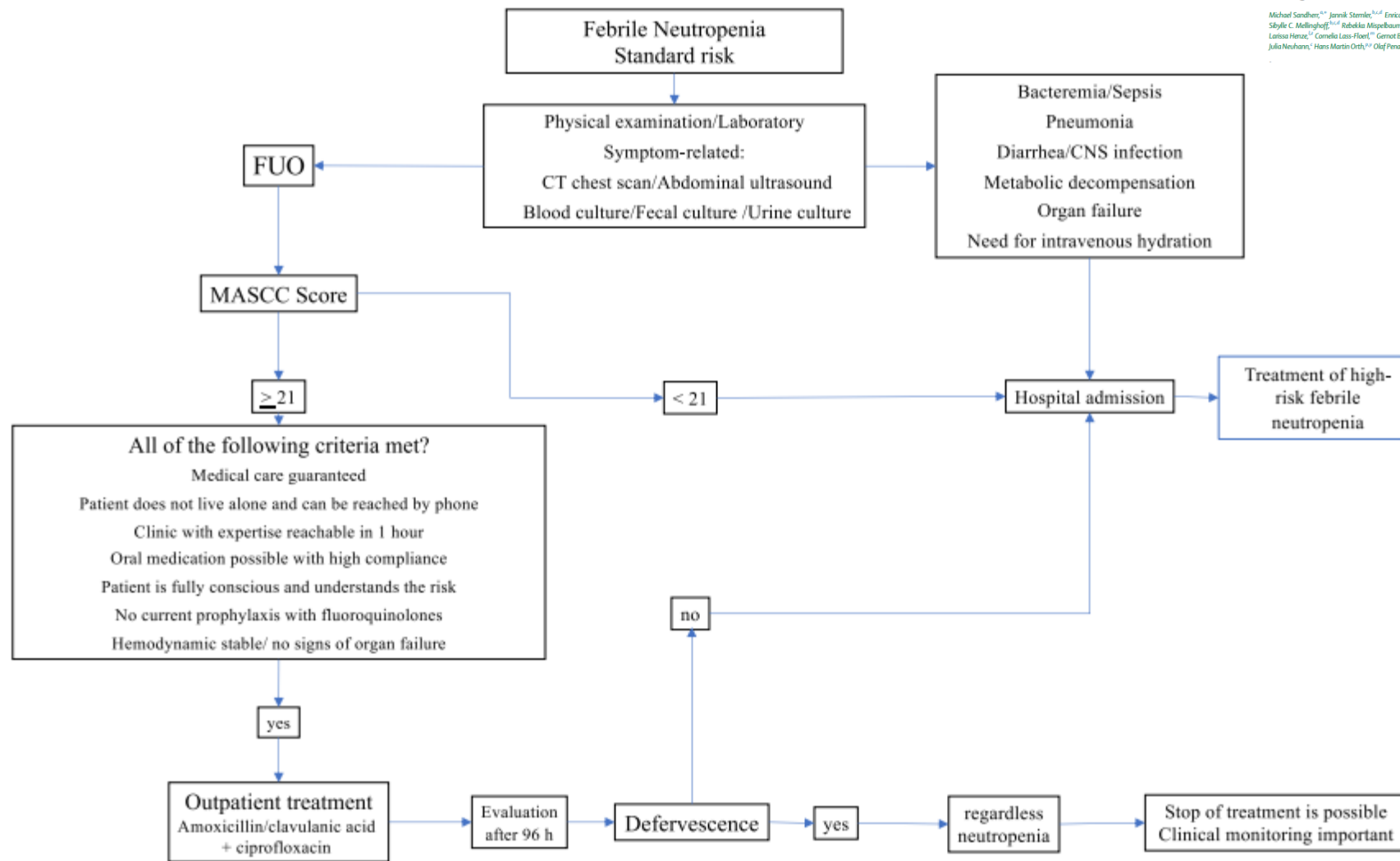
### **Ajánlás14**

**Vancomycin 2x1 g infúzióban vagy telcoplanin 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]:**

- intravasculáris 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.**



**Fig. 3:** First-line treatment in FN—standard-risk. FUO fever of unknown origin; MASCC Multinational Association for Supportive Care in Cancer score; CNS central nervous system.

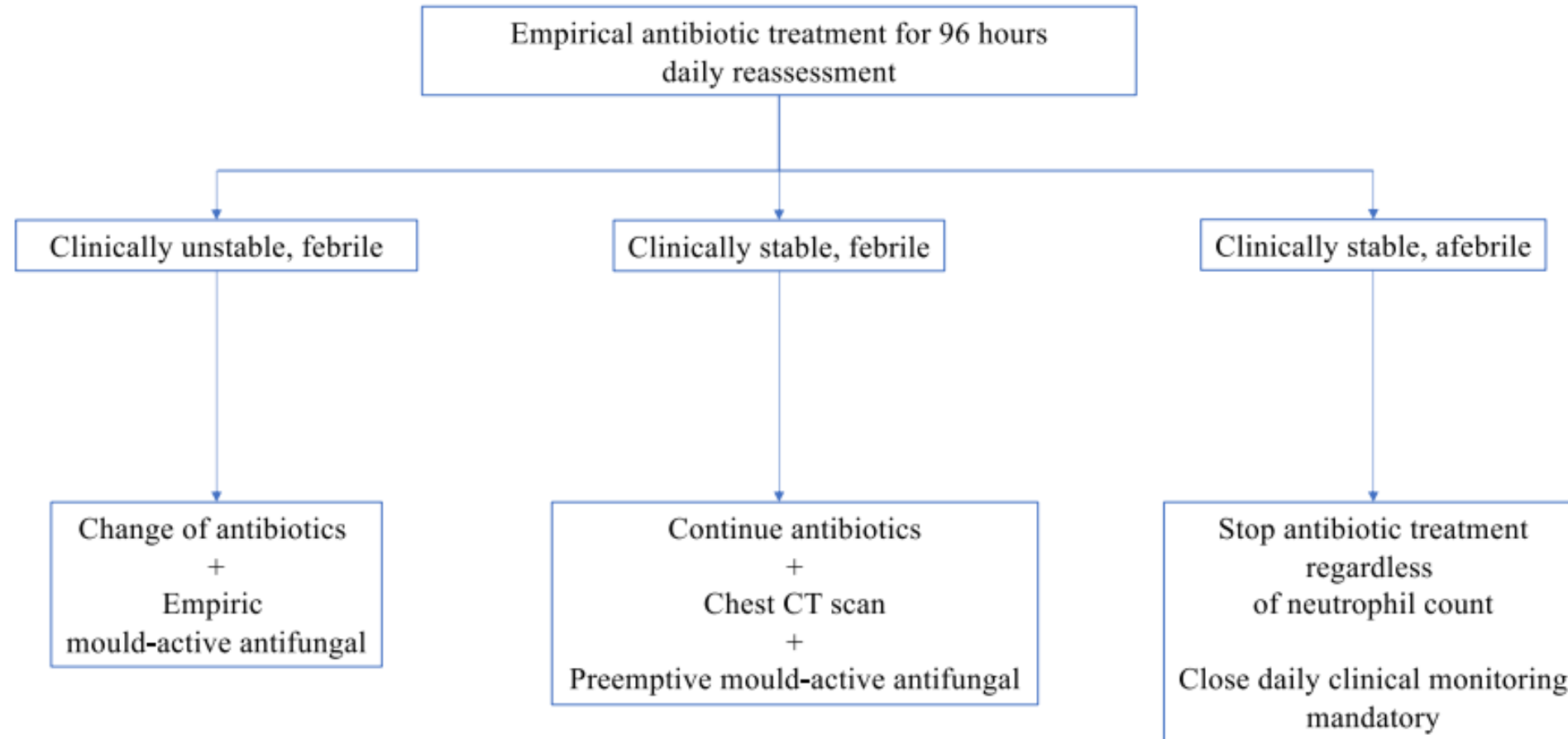


Fig. 4: Second-line antibiotic treatment in patients with FN. CT computed tomography.

# Antifungális kezelés – Preemptive (diagnosztika vezérelte) terápia

- Heti 2x

- Fizikális lelet – láz, mellkasi fájdalom, haemoptoe, orrvérzés, agyidegbénulás
- HR-CT
- BAL, biopszia
- Galaktomannán
- Beta-D-Glukan?

## Low Levels of Procalcitonin or Presepsin Combined with Significantly Elevated C-reactive Protein May Suggest an Invasive Fungal Infection in Hematological Patients With Febrile Neutropenia

Igor Stoma<sup>1,2</sup>, Igor Karpov<sup>1</sup>, Anatoly Uss<sup>2</sup>, Svetlana Krivenko<sup>2</sup>, Igor Iskov<sup>2</sup>, Natalia Milanovich<sup>2</sup>, Svetlana Vlasenkova<sup>2</sup>, Irina Lendina<sup>2</sup>, Kristina Belyavskaya<sup>2</sup>, Veranika Charniak<sup>2</sup>

Table 1

Diagnostic parameters of combinations of CRP, PCT and presepsin as indicators of IFIs in hematological patients

Diagnostic Parameter	Biomarkers Combination	
	PCT<1.25 ng/mL and CRP>120 mg/L	Presepsin<170 pg/mL and CRP>120 mg/L
Area under the ROC curve	0.962 (95% CI 0.868 to 0.995)	0.907 (95% CI 0.692 to 0.990)
Sensitivity (%)	90.0 (95% CI 55.5–99.7)	80.0 (95% CI 28.4–99.5)
Specificity (%)	92.9 (95% CI 80.5–98.5)	86.67 (95% CI 59.5–98.3)
Positive likelihood ratio	12.6 (95% CI 4.2–38.2)	6.0 (95% CI 1.5–23.4)
Negative likelihood ratio	0.11 (95% CI 0.02–0.70)	0.23 (95% CI 0.04–1.3)
Positive predictive value	39.9 (95% CI 17.9–66.8)	24.0 (95% CI 7.5–55.2)
Negative predictive value	99.4 (95% CI 96.5–99.9)	98.8 (95% CI 93.4–99.8)
Stand. error of AUC	0.0287	0.0758
P value of AUC	<0.0001	<0.0001
Cost	0.0779	0.147
Youden index	0.83	0.6667

CRP = C-reactive protein, IFI = invasive fungal infections, PCT = procalcitonin.

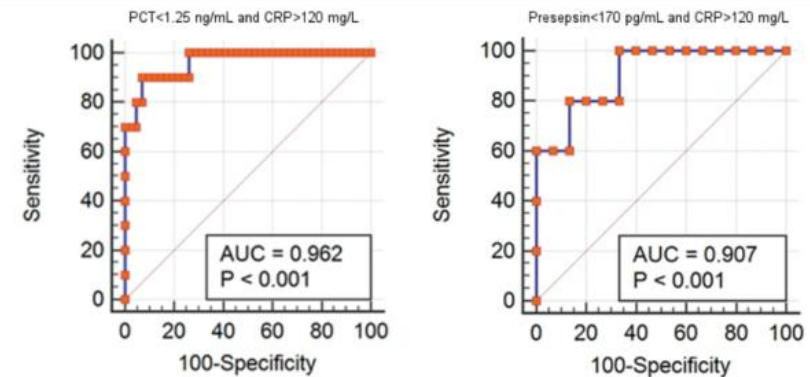


Figure 2. ROC-curves for combinations of sepsis biomarkers in diagnosis of IFIs in hematological patients. IFI = invasive fungal infections.

Ultraszenzitiv CRP	369,20	U H	mg/l	<5,00
Procalcitonin #	1,03	H	ng/ml	<0,50
PTR idő	20,50	U H	sec	9,40-12,50
Protrombin ráta	1,75	U H	.	0,90-1,15
Protrombin INR	1,72	U H	.	0,90-1,15
APTI	42,0	H	sec	25,0-37,0
APTI ráta	1,45		.	
Fibrinogén	4,92	H	g/l	2,00-4,00
Vérkép automatával:				
Fehérvérsejt	11,020	H	Giga/l	4,000-10,000
Neutrofil	81,1	H	%	34,0-71,1
Neutrofil (abs)	8,94	H	Giga/l	1,56-6,13
Éretlen granulocita #	0,70	H	%	0,16-0,62
Éretlen granulocita (abs) #	0,080	H	Giga/l	0,010-0,040
Limfocita	13,5	L	%	19,3-51,7
Limfocita (abs)	1,49		Giga/l	1,18-3,74
Monocita	3,1	L	%	4,7-12,5
Monocita (abs)	0,340		Giga/l	0,240-0,860
Eozinofil	1,4	U	%	0,0-5,8
Eozinofil (abs)	0,150	U	Giga/l	0,000-0,360
Bazofil	0,2		%	0,0-1,2
Bazofil (abs)	0,000		Giga/l	0,000-0,000

Vizsgálati anyag: aerob hemokultura: artériás

Eredmény:

Az eredmény kiadva:2020.08.01

Tenyésztéssel	Candida albicans	Érz.	ug/ml
5-fluorocytosine	R		0.125
Amphotericin B	E		0.50
Fluconazol	E		0.50
Itraconazol	R		0.125
Caspofungin acetat	R		0.064
Voriconazole	E		0.016
Anidulafungin	R		0.25
Micafungin	R		0.032
Posaconazol	E		0.032

# Rizikótényezők

## **Invazív candidiasis**

- Intenzív osztályos kezelést igénylő alapbetegség
- Érbe ültetett műanyag eszköz
- Hasi műtét, perforáció
- Pancreatitis
- Veseelégtelenség és vesepótló kezelés
- Parenterális táplálás
- Koraszülött
- Neutropenia
- Kortikosteroid terápia, immunszuppresszió
- Szisztémás baktériumfertőzés és ismételt antibiotikumterápia

## **Invazív aspergilosis**

- Tartós, mély neutropenia
- Allogén őssejt-átültetés
- Súlyos, kortikosteroidra nem javuló GVHD
- Malignus hematológiai betegség
- Szolidszerv-átültetés
- >3 hét, legalább 0,3 kg/kg steroid terápia 60 napon belül
- T-sejt ellenes szerek
- B-sejt ellenes szerek
- TNF-alfa gátlók
- Súlyos, öröklött immundefektus
- Májelégtelenség
- Súlyos tüdőbetegség

## Use of 1,3-β-D-glucan in invasive fungal diseases in hematology patients

Daniele Roberto Giacobbe, Valerio Del Bono, Claudio Viscoli and Malgorzata Mikulska

Infectious Diseases Unit, Ospedale Policlinico San Martino, IRCCS per l'Oncologia, University of Genoa, DISSAL, Genoa, Italy

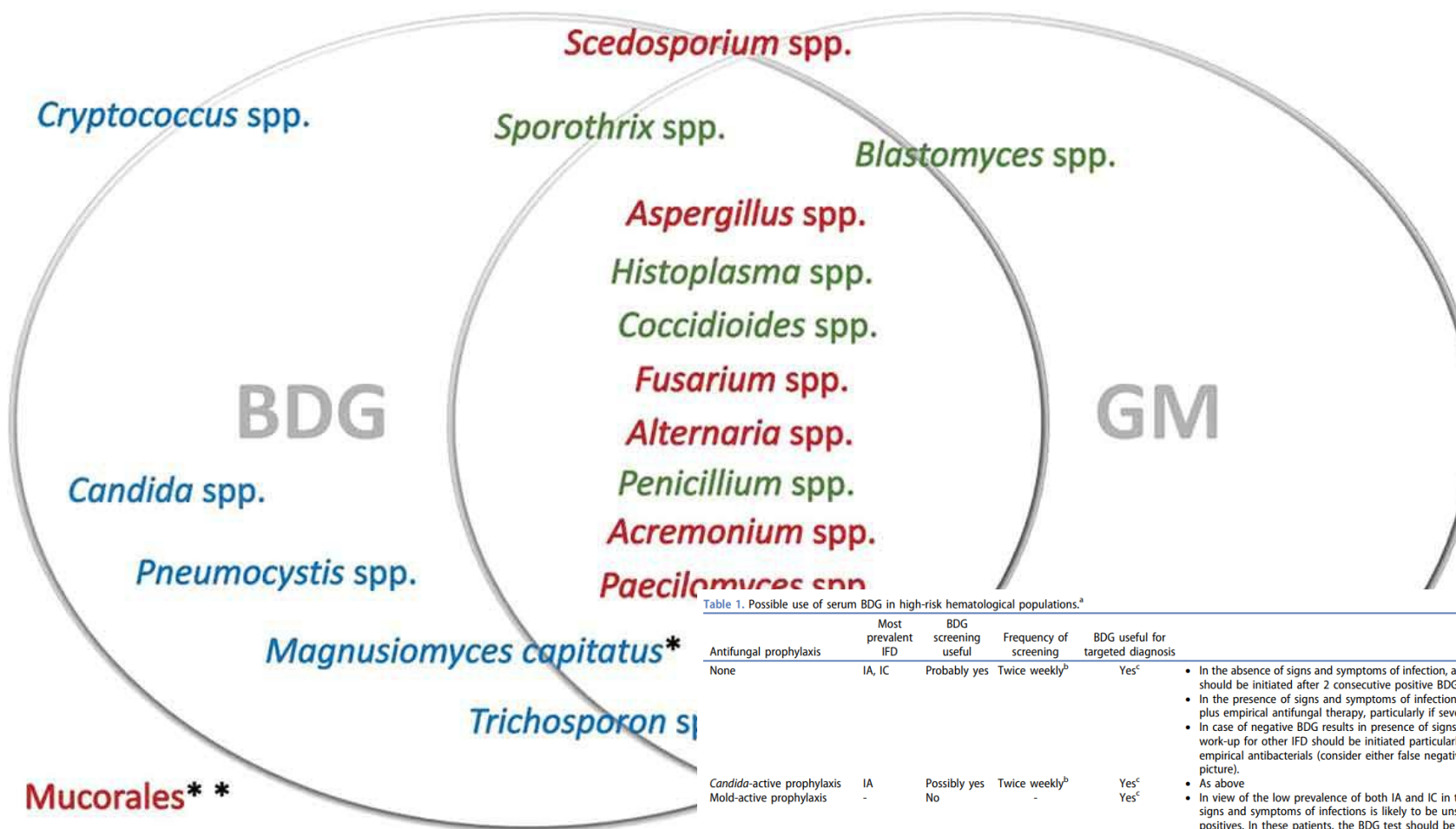


Table 1. Possible use of serum BDG in high-risk hematological populations.<sup>a</sup>

Antifungal prophylaxis	Most prevalent IFD	BDG screening useful	Frequency of screening	BDG useful for targeted diagnosis	Comments
None	IA, IC	Probably yes	Twice weekly <sup>b</sup>	Yes <sup>c</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>In the absence of signs and symptoms of infection, a diagnostic work-up for IFD (blood and respiratory cultures, radiology) should be initiated after 2 consecutive positive BDG results.</li> <li>In the presence of signs and symptoms of infection, a single positive results warrants a rapid diagnostic work-up for IFD, plus empirical antifungal therapy, particularly if severe clinical conditions (e.g. sepsis) are present.</li> <li>In case of negative BDG results in presence of signs and symptoms of infection, PJP should be excluded, but a diagnostic work-up for other IFD should be initiated particularly in the absence of an alternative diagnosis plus unresponsiveness to empirical antibacterials (consider either false negative results for IA and IC or mucormycosis if consistent with the clinical picture).</li> </ul>
Candida-active prophylaxis	IA	Possibly yes	Twice weekly <sup>b</sup>	Yes <sup>c</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>As above</li> <li>In view of the low prevalence of both IA and IC in the screened population, the use of BDG screening in the absence of signs and symptoms of infections is likely to be unsatisfactory, since most results will be either false negatives or false positives. In these patients, the BDG test should be used only for the targeted diagnosis of PJP or breakthrough IFD.</li> <li>In the presence of signs and symptoms of infection, a single positive results warrants a rapid diagnostic work-up for IFD, plus empirical antifungal therapy, particularly if severe clinical conditions (e.g. sepsis) are present.</li> <li>In case of negative BDG results in presence of signs and symptoms of infection, PJP should be excluded, but a diagnostic work-up for other IFD should be initiated particularly in the absence of an alternative diagnosis plus unresponsiveness to empirical antibacterials (consider either false negative results for IA and IC or mucormycosis if consistent with the clinical picture).</li> </ul>
Mold-active prophylaxis	-	No	-	Yes <sup>c</sup>	

BDG: (1,3)-β-glucan; IA: invasive aspergillosis, IC: invasive candidiasis, IFD: invasive fungal diseases; PJP: *Pneumocystis jirovecii* pneumonia; GVHD: graft-versus-host disease; HSCT: hematopoietic stem cell transplantation.

<sup>a</sup>Patients receiving intensive chemotherapy and patients in the neutropenic or GVHD phases after allogeneic HSCT.

<sup>b</sup>If a test returns positive, the subsequent sample should be drawn as soon as possible to confirm true positivity (except after recent administration of intravenous immunoglobulins, in which case the test should be repeated after 3–4 days because of the risk of false positivity, see Section 7.1).

<sup>c</sup>Testing on 2 consecutive days should be ordered to increase sensitivity and specificity.

Szűrés - 2 pozitív teszt  
szenszitivitása 50%  
specifitász 99%

## Use of 1,3-β-D-glucan in invasive fungal diseases in hematology patients

Daniele Roberto Giacobbe, Valerio Del Bono, Claudio Viscoli and Malgorzata Mikułska

Infectious Diseases Unit, Ospedale Policlinico San Martino, IRCCS per l'Oncologia, University of Genoa, DISSAL, Genoa, Italy

### ABSTRACT

**Introduction:** Invasive fungal diseases (IFD) remain a leading cause of morbidity and mortality in hematology patients. Within a diagnostic-driven approach, the use of the serum (1,3)-β-D-glucan (BDG) test represents a valid tool for the early diagnosis and treatment of IFD.

**Areas covered:** The available literature on the use of BDG in hematology patients was systematically retrieved. Then, it was reviewed and discussed, to identify key issues pertaining to a clinically-oriented narrative presentation of the topic.

**Expert commentary:** The use of BDG in hematology patients at risk for invasive aspergillosis (IA) is secondary to the use of galactomannan. However, since BDG is not specific for IA, it offers an advantage of diagnosing also other IFD, such as candidiasis and pneumocystosis. The limitations of BDG include high costs and lower sensitivity in hematology patients compared to other cohorts. The risk of false positive results is possibly lower in real life than in theory, since glucan-free equipment is available and modern dialysis membranes and blood products usually do not release BDG. Thus, in experienced hands and selected clinical situations, BDG is a useful diagnostic tool, particularly due to short turnover time to results and versatility in diagnosing different IFD.

### ARTICLE HISTORY

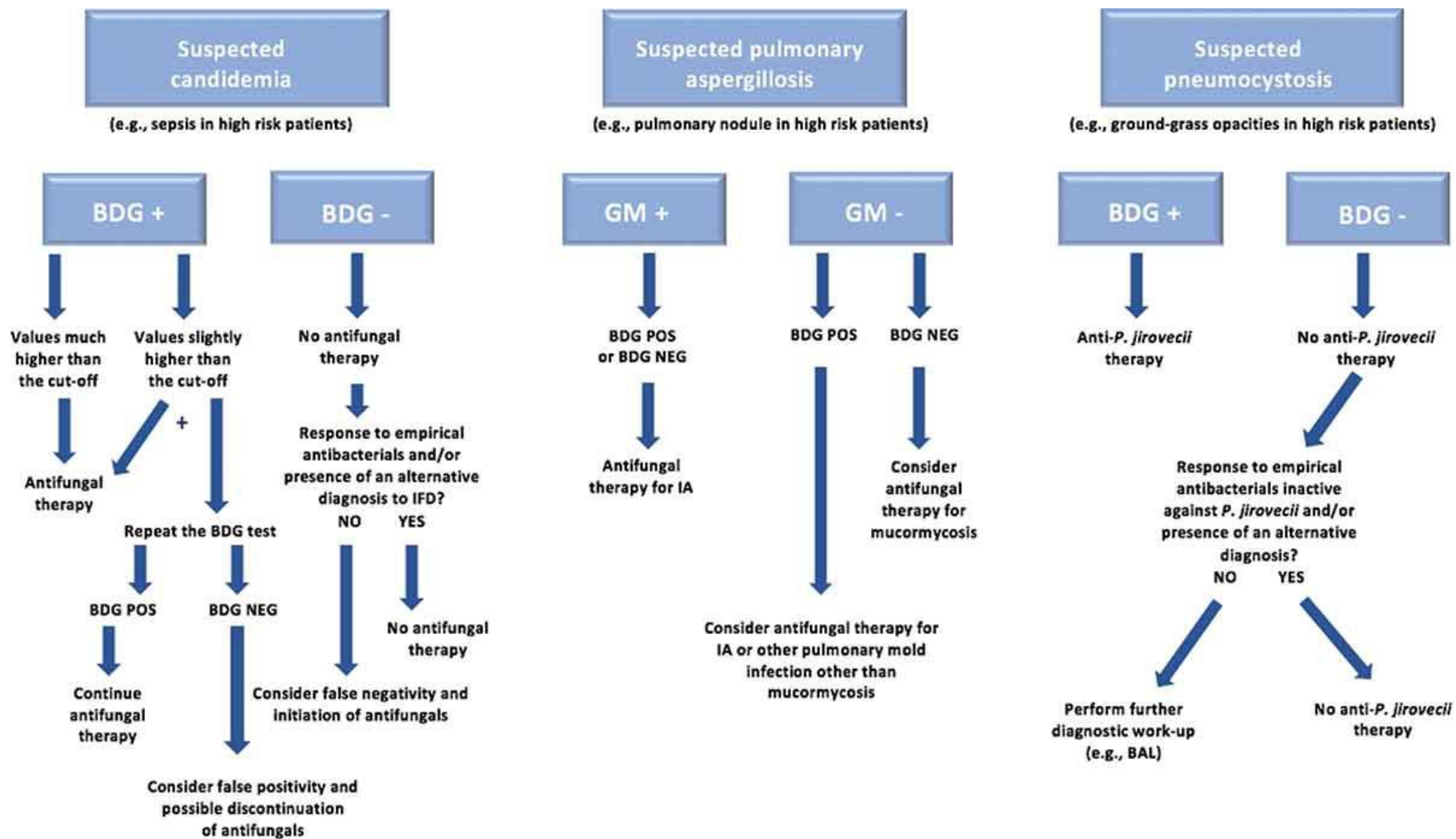
Received 20 September 2017

Accepted 2 November 2017

### KEYWORDS

Biomarker; candidemia; early diagnosis; antifungal therapy; invasive aspergillosis; invasive fungal diseases; hematology; Pneumocystis jirovecii

## Célzott diagnosztika

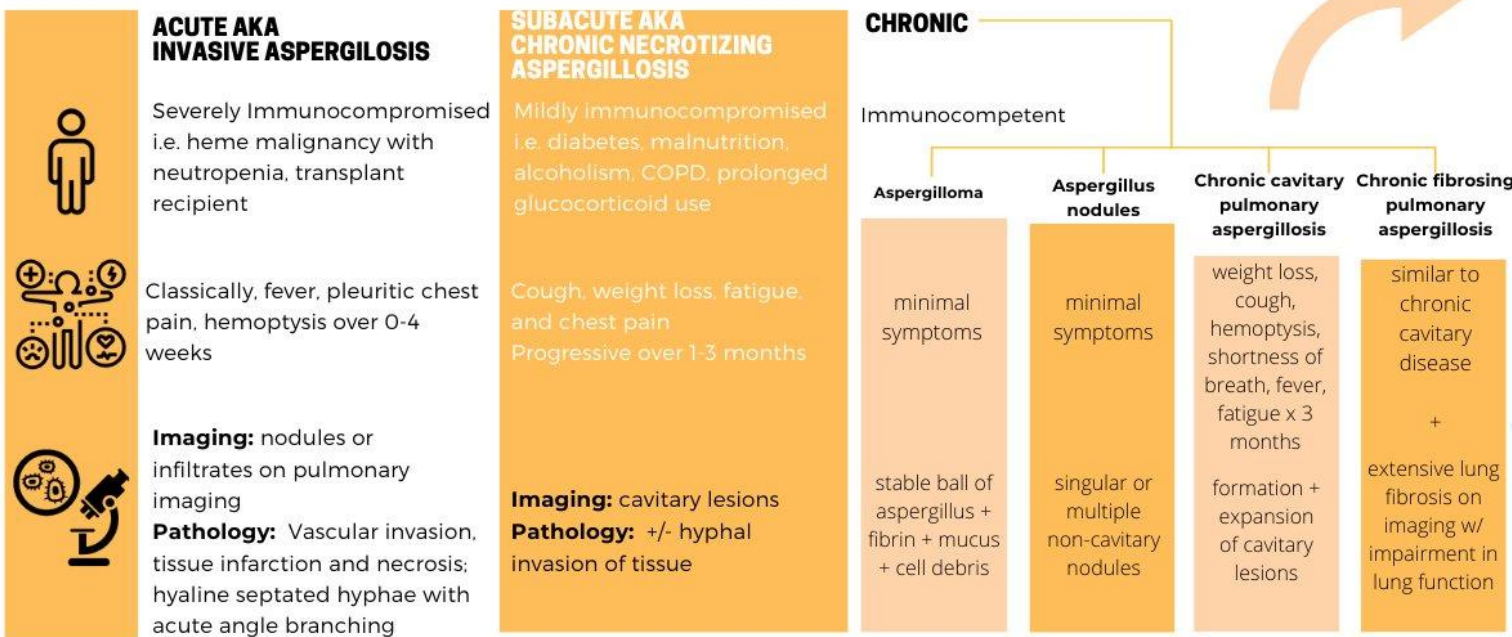


# PULMONARY ASPERGILLOSIS

Diana Bouhassira MD

Main Culprits:  
*Aspergillus fumigatus*  
 Less commonly:  
*Aspergillus flavus*  
*Aspergillus terreus*

## Categories of Disease



Why does this happen in an...  
**immunocompetent** host?



underlying pulmonary disease or cavity +/-

underlying genetic defect in innate immunity

Clearance of aspergillus requires functioning innate immunity of the airway (epithelial cells, alveolar macrophages)



...**immunocompromised** host?



Chronically impaired cellular immune response due to medication (e.g. steroids, immunosuppression) or infection (e.g. HIV)

Diagnosis:

Characteristic imaging + symptoms + serum *Aspergillus* IgG / growth in sputum or biopsy

Neutrophils are necessary to clear invasive aspergillus

# Antifungális kezelés

- Kezelés
  - Vorikonazole
  - Echinokandinok

## 2.4. EMPIRIKUS ANTIFUNGÁLIS KEZELÉS

### Ajánlás<sup>45</sup>

**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]

**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. Lázas 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). Lázas 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). Lázas neutropéniában empirikus gombaellenes kezelés céljából.

	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. lusitanae</i>	<i>C. krusei</i>	<i>Aspergillus</i> spp.	Dermatophytes	Cryptococci	Zygomycetes
Fluconazole	Green	Red	Green	Green	Red	Red	White	Green	Red
Itraconazole	Green	Red	Green	Green	Red	Green	Green	Green	Yellow
Voriconazole	Green	Yellow	Green	Green	Yellow	Green	White	Green	Red
Amphotericin B	Green	Yellow	Green	Red	Yellow	Green	White	Green	Green
Flucytosine	Green	Green	Green	Green	Red	Red	Red	Green	White
Echinocandins	Green	Green	Yellow	Green	Green	Green	White	Red	Red
Terbinafine	Green	White	White	White	White	White	Green	White	White

# Prophylaxis

- Izoláció
- Hygiénés rendszabályok
- Levegőszűrők
- Állapot, növények
- Család és dolgozók oltása, szűrése
- GCSF
- Invazív beavatkozások minimalizálása

Diabetes mellitus

# Cukorbetegség

- Barrierek
  - Neuropathia
- Neutrofilek
  - Csökkent adhézió, kemotaxis
  - Csökkent killing (11 mmol/l felett) – postop. fertőzések 5x – 12 mmol/l
- Monocyták, makrofágok
  - Csökkent Fc $\gamma$  receptor-expresszió
- Proinflammatorikus cytokinek (B- és T-sejtek)
- Gyakoribb Candida- és S. aureus kolonizáció

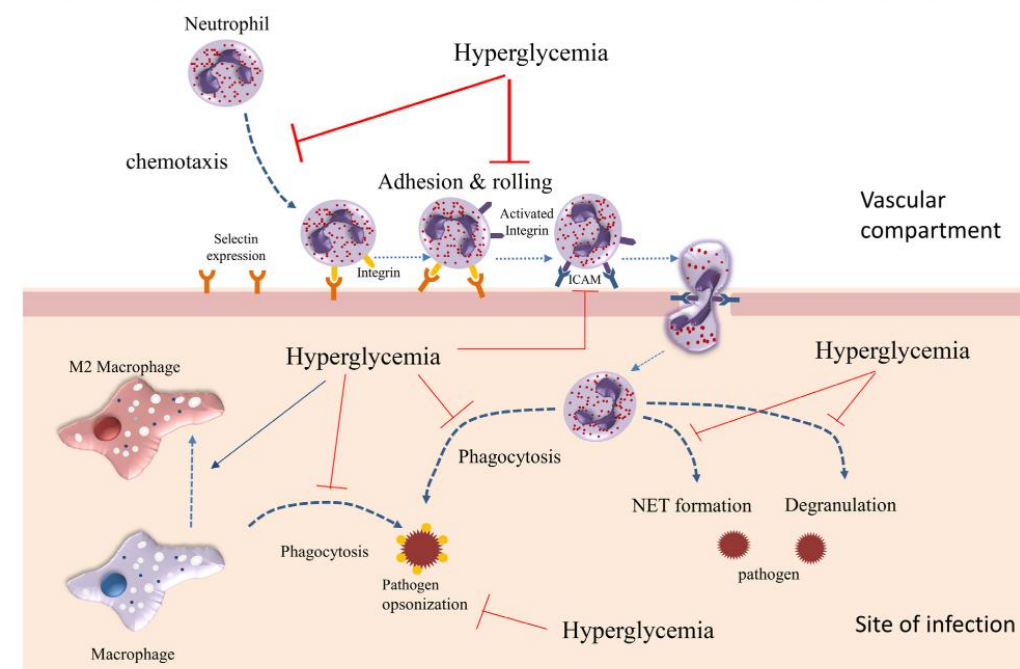


Fig. (2). Impairment in immune response mechanisms during hyperglycemia [74].

# Cukorbetegség

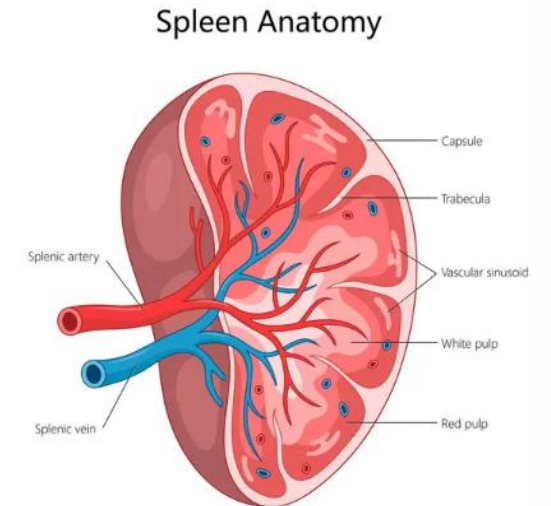
- Extracellularis kórokozók
  - *S. aureus*, Gram-negatívok, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*
  - Ketoacidosis - Mucor
- Alsó légút, húgyút, bőr-, lágyrész

# Alkohol

- Barrierkárosodás (GI permeabilitás)
- Akut
  - Phagocytá adhézió és kemotaxis gátlása
- Krónikus
  - Leukopenia
  - Szuperoxidtermelés csökkenése
  - Surfactant hatásossága csökken

# Asplenia

- Ig(M)-termelés (memória B-sejtek)
- Opszonizált baktériumok, VVT filtrációja
  - tokosok
  
- Pneumococcus, Meningococcus, Hib
- Malaria, Babesia
  
- Megelőzés
  - Stand-by antibiotikum



### **III. SPECIÁLIS CSOPORTOK EGYEDI ELBÍRÁLÁST IGÉNYLŐ VÉDŐOLTÁSAI**

#### **- HIV-fertőzött személyek**

A HIV-fertőzött anyák újszülöttjei nem részesíthetők BCG oltásban. A vertikális fertőződés kizárása után (a csecsemő HIV PCR vizsgálata negatív) a BCG oltás elvégezhető.

Tünetmentes HIV-fertőzött személyek - az élő kórokozó tartalmú oltóanyagok kivételével - az életkorhoz kötött kötelező és az ajánlott védőoltásokkal immunizálhatók. Élő kórokozót tartalmazó oltóanyaggal csak megfelelő kezelés és ellenőrzött immunstátusz mellett (CD4>250) olthatók.

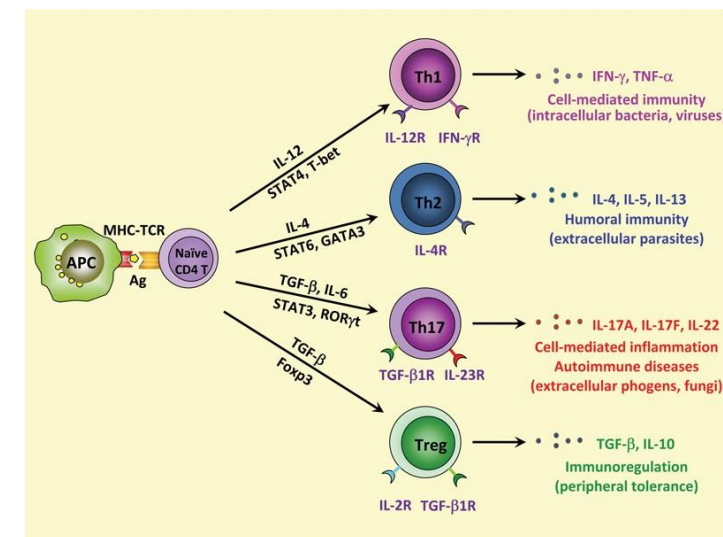
#### **- Splenectomizáltak**

Funkcionális vagy anatómiai léphiány a tokos baktériumokkal szembeni csökkent védekezőképességgel jár. Tervezett műtét előtt 2 héttel, baleset miatt történt splenectomia után 7-10 nappal pneumococcus és meningococcus (A, C, W,, Y, B) infekciók elleni védőoltás szükséges az életkornak megfelelő aktuális ajánlás szerint, a szezonális influenza elleni oltás mellett. A Hib ellen alapimmunizált gyermekek ismételt védőoltása és a felnőttek Hib elleni oltása a kedvező járványügyi helyzet miatt nem szükséges.

Gyógyszerek

# Steroid

- Rövid táv
  - Gyulladásos citokintermelés csökkenése
    - NF-kB, AP-1, IL-1b, -6,-8,-12.; PG,LT, PAF
  - Antiinflammatorikus citokintermelés fokozódik
  - Periférián alacsonyabb limfocita, bazofil, monocytaszám
  - IL-1, TNF-alfa – Monocyták, APC gátlása (kemotaxis és baktericid aktivitás gátlása)
  - Neutrofilek – funkció megtartott, de nem jut az infekció helyére
    - Vascularis endothel-adhézió csökken – leukocytosis + a szükség helye
    - GM-CSF - proliferáció
- Hosszú táv
  - CD4-T-lymphopenia
  - Th2>Th1 (IL-12 ↓) válasz – intracellulárisok és opportunisták
  - Hypogammaglobulinaemia
    - Gén down-reguláció, fokozott B-sejt és plazmasejt apoptózis, fokozott Ig-katabolizmus



Leung, S., Liu, X., Fang, L. *et al.* The cytokine milieu in the interplay of pathogenic Th1/Th17 cells and regulatory T cells in autoimmune disease. *Cell Mol Immunol* **7**, 182–189 (2010). <https://doi.org/10.1038/cmi.2010.22>

Fauci AS, Dale DC, Balow JE. Glucocorticosteroid therapy: mechanisms of action and clinical considerations. *Ann Intern Med.* 1976 Mar;84(3):304-15. doi: 10.7326/0003-4819-84-3-304. PMID: 769625

Dropulic LK, Lederman HM. Overview of Infections in the Immunocompromised Host. *Microbiol Spectr.* 2016 Aug;4(4):10.1128/microbiolspec.DMIH2-0026-2016. doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0026-2016. PMID: 27726779; PMCID: PMC8428766.

Mustafa SS. Steroid-induced secondary immune deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023 Jun;130(6):713-717. doi: 10.1016/j.anai.2023.01.010. Epub 2023 Jan 18. PMID: 36681272.

# Steroid

- Idő – és dózisdependens hatás + alaphbetegség
- Bakteriális infekciók
- Opprotunista fertőzések (PCP)
- Atípusos mycobacteriosis
- Gombák (cryptococcosis, aspergillosis, candidasis)
- CMV, HSV



# Transzplantáció után

- Steroid + antimetabolit + calcineurin inhibitor
- Antimetabolitok
  - Azathioprin
    - Keringő T- és B-sejtek száma csökken, Ig-termelés csökken, IL-2 szekréció károsodik, myeloszuppresszió
    - Bakteriális fertőzések
    - Hepres zoster, HBV, HCV, oportunisták (PML, Nocardia, PCP, CMV)
  - Mokifenolát mofetil
    - T-sejt proliferáció gátlása, B-sejt proliferáció gátlása – EA-termelés csökken
    - Hepres zoster, CMV
    - PCP ellenes antimikrobiális hatás
- Calcineurin inhibitorok

# Transzplantáció után

- Steroid + antimetabolit + calcineurin inhibitor
- Antimetabolitok
  - Azathioprin
    - Keringő T- és B-sejtek száma csökken, Ig-termelés csökken, IL-2 szekréció károsodik, myeloszuppresszió
    - Bakteriális fertőzések
    - Hepres zoster, HBV, HCV, opportunisták (PML, Nocardia, PCP, CMV)
  - Mokifenolát mofetil
    - T-sejt proliferáció gátlása, B-sejt proliferáció gátlása – EA-termelés csökken
    - Hepres zoster, CMV
    - PCP ellenes antimikrobiális hatás
- Calcineurin inhibitorok

# Transzplantáció után

- Steroid + antimetabolit + calcineurin inhibitor
- Antimetabolitok
- Calcineurin inhibitorok
  - Cyclosporin, tacrolimus
  - Th-szuppresszió, kevésbé Tc és Treg-gátlás
  - CMV
  - EBV, HCV
  - Candida, Aspergillus – gombaellenes hatás, de multidrog treatment miatt mégis gyakoribb

# Transzplantáció után

- Hidrokortizon ?
  - Hypadrenia
  - Rövid hatástartam
  - Kevesebb neutropenia
  - CAP – hidrokortizon csökkenti a mortalitás
  - Sepsis – nincs különbség hidrokortizon - metilprednisolon

# Kemoterápia

- Gyorsan osztódó sejtek
  - Tumor
  - Nyálkahártya – mucositis
  - Csontvelő – neutropenia
- Kemataxis és fagocytafunkció károsodása
- Cyclophosphamid – myeloszuppresszió, neutrofil, B-, T-sejt deficiencia
  - Opportunisták, bakteriális infekciók, gombák
- Methotrexate – Neutropenia, mucositis, celluláris, humorális immunválasz
  - Opportunisták, bakteriális, gomba

# Lymphocyta-ellenes ellenanyagok

DOI: 10.33570/CEUIGH.5.4.185

Szakmai irányelv / Consensus Guideline

## Diagnosis and antiviral therapy of hepatitis B and D – Hungarian Consensus Guideline

Effective from 20 September 2019 until withdrawal

- Rituximab (CD20)
  - 6-9 hó B-sejt depléció, potenciális hypogammaglobulinaemia
  - Légúti bakteriális infekciók
  - Vírusinfekciók friss/reaktiváció
    - HSV, VZV, CMV, parvovirus B19, HBV, HCV, enterovirusok, JC, West Nile
- Alemtuzumab (CD52)
  - Tartós B-, T-, NK-sejt és monocytakárosodás
  - Rövidebb neutropenia (4. héttől 2-3 hét hosszan)
  - Opprotunista és nem oportunista fertőzések

**Table 7. Risks of reactivation of HBV in case of various immunosuppressive and biological therapies**

Risk of HBV reactivation	High (>10%)		Intermediate (1-10%)		Low (<1%)	
	HBsAg pos.	HBsAg neg.	HBsAg pos.	HBsAg neg.	HBsAg pos.	HBsAg neg.
Anti-CD20	X	X				
Anthracyclin derivatives	X			X		
High or intermediate doses of oral steroid for ≥4 weeks	X			X		
Anti-TNF-α			X	X		
Other inhibitors of cytokines or integrins			X	X		
Tyrosine kinase inhibitors			X	X		
Small dose of oral steroid for ≥4 weeks			X			X
Azathioprine, methotrexate					X	X
Intra-articular steroids					X	X
Oral steroid for <1 week					X	X

High dose of steroid: >20 mg/day prednisone or equivalent.

Intermediate dose of steroid: >10 mg/day to ≤20 mg/day prednisone or equivalent.

Small dose of steroid: ≤10 mg/day prednisone or equivalent.

Abbreviations: **HBsAg** = HBV surface antigen; **anti-HBc** = antibody to the HBV core antigen; **HBV** = hepatitis B virus;

**Anti-CD20** = monoclonal antibody to CD20; **anti-TNF-α** = antibody to tumor necrosis factor alpha

# Reumatológiai kórképek

- TNF-falfa gátlók
  - Gyulladásos sejtek migrációjának gátlása
  - Mycobacterium, A. fumigatus, P. jirovecii, H. capsulatum, C. neoformans, C. albicans, L. monocytogenes, T. gondii, HBV, HCV
- IL-1R-antagonista (anakinra)
  - Mycobacterium-fertőzés, atypusosok, oportunisták ?
- IL-6R-antagonista (tocilizumab)
  - Bakteriálisok
  - Herpes zoster, PCP, nem tuberculous mycobacteriosisok
  - Invazív gombák

# Reumatológiai kórképek

- JAK-gátlók
  - Extracellulárisok
  - TBC, Cryptococcus, Pneumocystis, nyelőcső candidiasis, herpes zoster

