



**ΑΝΟΙΚΤΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΚΥΠΡΟΥ**

**ΣΧΟΛΗ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ “ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΜΟΝΑΔΩΝ ΥΓΕΙΑΣ”**

ΔΙΑΤΡΙΒΗ ΕΠΙΠΕΔΟΥ ΜΑΣΤΕΡ

**ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ
ΜΙΚΡΟΒΙΑΜΙΑΣ ΣΤΟ ΠΑΙΔΙ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ**

Δρ ΔΟΓΑΝΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ

ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ ΟΓΚΟΛΟΓΟΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Δρ ΡΑΦΤΟΠΟΥΛΟΣ ΒΑΣΙΛΕΙΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2017



ΑΝΟΙΚΤΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΥΠΡΟΥ

Αφιερώνεται
Στους Γονείς μου, τους Δασκάλους μου
στο σχολείο και τη ζωή
Στην Κατερίνα,
για τη συμπαράσταση και την υπομονή

Πνευματικά Δικαιώματα

Copyright © Δημήτριος Βασιλείου Δογάνης (2017)

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Η έγκριση της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής από τη Σχολή Οικονομικών Επιστημών και Διοίκησης του Ανοικτού Πανεπιστημίου Κύπρου δεν υποδηλώνει απαραίτητως και αποδοχή των δηλώσεων του συγγραφέα εκ μέρους του τμήματος.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο καρκίνος στο παιδί και τον έφηβο είναι σπάνια νόσος αλλά παρά τη σπανιότητά του αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου από νόσο στα παιδιά μετά τη βρεφική ηλικία και τη δεύτερη αιτία μετά τα ατυχήματα. Πέρα από την αντιμετώπιση της ίδιας της νόσου η υποστηρικτική φροντίδα του παιδιού με καρκίνο είναι κρίσιμης σημασίας. Ιδιαίτερη θέση μεταξύ των επιπλοκών του καρκίνου κατέχει η λοίμωξη και ιδιαίτερα η μικροβιαμία (βακτηριαιμία & μυκηταιμία), η έγκαιρη αντιμετώπιση της οποίας αποτελεί ζητούμενο. Δυστυχώς, η δυνατότητα των συμβατικών μεθόδων διάγνωσης της (καλλιέργεια αίματος) είναι πεπερασμένη. Συνεπώς η αναζήτηση προγνωστικών παραγόντων που θα οδηγούσαν στην πρόβλεψη της παρουσίας μικροβιαμίας ήδη από την πρώτη εμφάνιση ύποπτων συμπτωμάτων ή σημείων λοίμωξης στο παιδί με καρκίνο αποτελεί σκοπό της παρούσης συστηματικής βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Η ανεύρεση σχετικών παραγόντων και η δημιουργία μοντέλων πρόβλεψης της μικροβιαμίας πέρα από την προφανή χρησιμότητα για την κατάσταση της υγείας του παιδιού, θα οδηγούσε επιπλέον σε εξοικονόμηση πόρων για την οικογένεια και το σύστημα υγείας καθώς και σε βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς και της οικογένειάς του καθώς θα περιοριζόταν κατ' αρχάς η ανάγκη για νοσηλεία.

Η μελέτη διεξήχθη στα πλαίσια μεταπτυχιακής διατριβής με τίτλο «Προγνωστικοί Παράγοντες Μικροβιαμίας στο Παιδί με Καρκίνο». Η συγκεκριμένη διατριβή εντάσσεται στο Θεματικό Πεδίο Ποιότητα Υπηρεσιών Υγείας και διενεργήθηκε κατά τη διάρκεια των σπουδών μου στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών επιπέδου Μάστερ «Διοίκηση Μονάδων Υγείας» του Ανοιχτού Πανεπιστημίου Κύπρου. Επιβλέπων της Διατριβής είναι ο κ Βασίλειος Ραφτόπουλος, Αναπληρωτής Καθηγητής Τεχνολογικού Πανεπιστημίου Κύπρου, μέλος ΣΕΠ του Ανοιχτού Πανεπιστημίου Κύπρου.

Μέλη της τριμελούς επιτροπής ήταν επίσης ο επίκουρος Καθηγητής της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Κύπρου Γ. Νικολόπουλος και ο επίκουρος Καθηγητής του Ανοιχτού Πανεπιστημίου Κύπρου Μ. Τάλιας. Η εποπτεία και η συμπαράσταση των μελών της τριμελούς επιτροπής ήταν καταλυτικής σημασίας για τη διεκπεραίωση και ολοκλήρωση της μελέτης.

Ιδιαίτερα θα ήθελα να ευχαριστήσω από βάθους καρδιάς τον κ Βασίλειο Ραφτόπουλο ο οποίος ήταν υπεύθυνος για την άμεση επίβλεψη της μελέτης. Η συμπαράστασή του σε όλα τα στάδια της μελέτης από την επιλογή του θέματος και τον προγραμματισμό της έως την εκπόνηση και τη συγγραφή της, ήταν αμέριστη και καταλυτικής σημασίας. Η εμπιστοσύνη που μου έδειξε αποτελεί τιμή για μένα. Η γνώση και οι συμβουλές που πρόθυμα μου προσέφερε είναι πολύτιμος οδηγός για τη συνέχεια. Οι συζητήσεις μας και οι παρεμβάσεις του, στα πλαίσια της μελέτης θα αποτελούν πάντα μία ανάμνηση διαρκούς στόχευσης στην έρευνα και την προσφορά στον τομέα της Υγείας.

Με την ευκαιρία αυτή θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ Νικολόπουλο Γεώργιο για την συμβολή του τόσο ως διδάσκοντα στη διάρκεια της εκπαίδευσής μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα όσο και ως μέλους της τριμελούς επιτροπής. Οι παραγωγικές συζητήσεις μας και η διδασκαλία του στη διάρκεια του προγράμματος σχετικά με την επιδημιολογία και τη μεθοδολογία της έρευνας θα παραμείνουν ένα ανεκτίμητο εργαλείο για μένα στο μέλλον.

Θεωρώ χρέος μου να ευχαριστήσω επίσης τους διδάσκοντες του μεταπτυχιακού προγράμματος και το μέλος της τριμελούς επιτροπής κ Μιχάλη Τάλια για το σύνολο της γνώσης που έλαβα κατά τη διάρκεια των σπουδών μου.

Τέλος, ευχαριστώ τα παιδιά με καρκίνο και τις οικογένειές τους. Είναι αυτοί οι μικροί ήρωες που μας διδάσκουν καθημερινά και αποτελούν πηγή έμπνευσης.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος – Ευχαριστίες	4
Περιεχόμενα	6
Περίληψη (Ελληνικά)	8
Περίληψη (Αγγλικά)	9
1. Εισαγωγή	10
2. Θεωρητικό υπόβαθρο	15
Α. Δεδομένα	15
Β. Ερωτήματα	15
3. Σκοπός της Μελέτης	17
4. Γενικό Μέρος	18
Α. Ορολογία – Ορισμοί	18
Β. Λοίμωξη και ανάπτυξη νεοπλασίας	21
Γ. Είναι το παιδί με καρκίνο περισσότερο επιρρεπές σε λοιμώξεις?	22
Δ. Αντιμετώπιση παιδιού με καρκίνο και υποψία λοίμωξης	23
Δ1. Διάγνωση	23
Δ2. Θεραπεία	25
Δ3. Προφύλαξη	26
Δ4. Επιτήρηση	27
Δ5. Κεντρικοί Φλεβικοί Καθετήρες – άλλες συσκευές.	27
Δ6. Επεμβατικές πράξεις	28
Δ7. Υποστήριξη	28
Δ8. Μέτρα Υγιεινής - Εμβολιασμοί	31
Δ9. Μονάδα Εντατικής Θεραπείας	28
Ε. Εμπύρετη Ουδετεροπενία	34
ΣΤ. Μικροβιαμία (Βακτηριαμία & Μυκηταιμία)	35
ΣΤ1. Συχνότητα μικροβιαμίας	35
ΣΤ2. Διαχείριση μικροβιαμίας στο παιδί με καρκίνο	36
ΣΤ3. Στρωματοποίηση του κινδύνου μικροβιαμίας	37
ΣΤ4. Θνητότητα λόγω μικροβιαμίας	38
Ζ. Καρκίνος στο παιδί, θεραπεία – υποστηρικτική αγωγή και διοικητική – οικονομική διαχείριση	39
5. Μεθοδολογία	44
6. Ειδικό Μέρος – Ανασκόπηση της Βιβλιογραφίας	47
Α. Δημογραφικοί - Κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες	47
Α1. Ηλικία	47
Α2. Φύλο	48
Α3. Άλλοι δημογραφικοί / κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες	49
Β. Νόσος	50
Β1. Τύπος Καρκίνου	50
Β2. Φάση νόσου	54
Β3. Συμμετοχή Μυελού των οστών	55
Γ. Ιστορικό	55
Δ. Προηγηθείσες παρεμβατικές πράξεις	57
Δ1. Αντιβιοτικά	57
Δ2. Χρήση Φαρμακευτικών παραγόντων	58
Δ3. GCSF	59
Δ4. Μεταγγίσεις παραγώγων αίματος	59
Δ5. Χορήγηση Ολικής Παρεντερικής Διατροφής	60
Ε. Προηγηθείσα αντινεοπλασματική αγωγή	61
Ε1. Ένταση Χημειοθεραπείας	61
Ε2. Μεταμόσχευση Μυελού των οστών	62
Ε3. Χρόνος από χημειοθεραπεία	64
Ε4. Χρόνος από διάγνωση	65
ΣΤ. Παράγοντες σχετικοί με τον Κεντρικό Φλεβικό Καθετήρα	66
ΣΤ1. Παρουσία Κεντρικού Φλεβικού Καθετήρα (ΚΦΚ)	66
ΣΤ2. Τύπος Κεντρικού Φλεβικού Καθετήρα	68
ΣΤ3. Διάφοροι παράγοντες σχετικοί με τον ΚΦΚ	70
ΣΤ4. Αφαίρεση Καθετήρα	71

Z. Συμπτώματα - Σημεία	73
Z1. Θερμοκρασία	73
Z2. Σημεία Σήψης	74
H. Συννοσηρότητα	76
H1. Υποθρεψία – Απώλεια βάρους	77
Θ. Παράμετροι της Γενικής αίματος	79
Θ1. Λευκά Αιμοσφαίρια	79
Θ2. Απόλυτος Αριθμός Πολυμορφοκυττάρων	79
Θ3. Απόλυτος αριθμός Μονοκυττάρων	81
Θ4. Φαγοκύτταρα, Λεμφοκύτταρα, Βασεόφιλα	83
Θ5. Αιμοπετάλια	83
Θ6. Αιμοσφαιρίνη & Αιματοκρίτης	84
I. Δείκτες φλεγμονής – Βιοδείκτες	85
I1. C – Αντιδρώσα πρωτεΐνη	87
I2. Προκαλσιτονίνη	89
I3. Ιντερλευκίνη -1	90
I4. Ιντερλευκίνη -2	90
I5. Ιντερλευκίνη -4	92
I6. Ιντερλευκίνη -5	92
I7. Ιντερλευκίνη -6	92
I8. Ιντερλευκίνη -8	95
I9. Ιντερλευκίνη -10	97
I10. TNF	97
I11. Ιντερφερόνη -γ	99
I12. Lipopolysaccharide - Binding Protein	99
I13. Mannose - Binding Protein	100
I14. Monocyte Chemotactic Protein-1	100
I15. Adrenomedullin	101
I16. Receptor type III	101
I17. Συνδυασμένες μετρήσεις κυτοκινών	101
I18. Άλλοι Βιοδείκτες	102
I19. Real-time PCR	102
K. Παράγοντες σε σχέση με τη Νοσηλεία ή την έκβαση	103
K1. Κατάσταση Νοσηλείας	103
K2. Έκβαση	105
Λ. Διάφοροι προγνωστικοί παράγοντες	106
Λ1. Χρόνος Χορήγησης Αντιβίωσης	106
Λ2. Gram χρώση	107
7. Συζήτηση	109
A. Συζήτηση: Μοντέλα Πρόγνωσης μικροβιαϊμίας	109
A1. Συγκεκριμένα Μοντέλα πρόβλεψης μικροβιαϊμίας	113
B. Συζήτηση: Κατηγοριοποίηση ασθενών σε ομάδες κινδύνου	115
Γ. Συζήτηση: Μικροβιαϊμία και διάρκεια νοσηλείας – κόστος	123
Γ1. Θεωρητικός υπολογισμός του κόστους	125
8. Περιορισμοί στη μελέτη – ανασκόπηση	131
9. Συμπεράσματα	137
ΕΠΙΛΟΓΟΣ	141
10. Βιβλιογραφία	142

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος στο παιδί αποτελεί σπάνια νόσο αλλά ταυτόχρονα και την κύρια αιτία θανάτου από νόσο μετά τη βρεφική ηλικία. Λόγω της ανοσοκαταστολής είτε εξαιτίας της νόσου είτε εξαιτίας της θεραπείας, τα παιδιά αυτά παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για λοιμώξεις και ειδικότερα μικροβιαμία. Πέρα από τον κίνδυνο για τη ζωή η μικροβιαμία προκαλεί αξιοσημείωτο επιπλέον κόστος. Συνεπώς η έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της είναι κρίσιμη για την επιτυχή έκβαση των παιδιών με καρκίνο αλλά για την αποδοτικότητα του συστήματος υγείας επίσης. Η κυρίαρχη μέθοδος για την έγκαιρη διάγνωση της μικροβιαμίας παραμένει η καλλιέργεια αίματος. Οι καλλιέργειες όμως μπορεί να μην αναπτύξουν παθογόνο στις πρώτες 24 - 48 ώρες. Συνεπώς είναι σημαντικό να αναπτυχθούν μοντέλα διαστρωμάτωσης σε ομάδες κινδύνου ώστε να είναι δυνατή η πρόβλεψη ενδεχόμενης μικροβιαμίας άμεσα κατά την εμφάνιση ύποπτων σημείων ή συμπτωμάτων λοίμωξης ή τουλάχιστον εντός 24 ωρών. Με βάση αυτά τα μοντέλα, οι χαμηλού κινδύνου ασθενείς θα μπορούσαν να παρακολουθούνται κατ' οίκον αποφεύγοντας την εισαγωγή ή επωφελούμενοι από πρώιμη διακοπή της αντιβίωσης. Αντίστοιχα οι υψηλού κινδύνου ασθενείς θα επωφελούνταν από εντατικοποίηση της αγωγής. Για τη δημιουργία αυτών των μοντέλων είναι απαραίτητη η διερεύνηση προγνωστικών παραγόντων της. Με αυτόν τον στόχο διεξήχθη η παρούσα ανασκόπηση. Μελετήθηκε μία σειρά δυνητικών προγνωστικών παραγόντων και τελικά μοντέλων πρόβλεψης της μικροβιαμίας. Δυστυχώς, διαπιστώνεται πως οι υπάρχουσες μελέτες δεν παρουσιάζουν υψηλή διακριτική – προγνωστική ικανότητα . Ουσιαστικά δεν υπάρχει δυστυχώς “gold standard” μέθοδος, μοντέλο ή στρατηγική για την πρόβλεψη σε βαθμό 100% της βακτηριαιμίας ή μυκηταιμίας στο παιδί με καρκίνο. Αναλύοντας τα σχετικά μοντέλα – δένδρα αποφάσεων, συμπεραίνεται ότι τα κριτήρια για ασφαλείς αποφάσεις δεν εκπληρούνται πλήρως. Συνεπώς επιπλέον συνεργατικές – προοπτικές μελέτες με συγκεκριμένη στόχευση και περιοδική επαναξιολόγηση απαιτούνται.

SUMMARY

Although cancer in children is rare, it is the leading cause of death by disease past infancy among children. Children with malignancy, are known to have an increased risk of infections and especially Blood Stream Infections (BSI) due to immunosuppression that both the malignant disease and the antineoplastic treatment cause. BSIs are among the most serious infections and a major cause of mortality. The additional costs that a BSI causes due to prolongation of inpatient treatment are also remarkable. Therefore, the early prediction of a BSI is of major significance for the patients and their families as well as the health system. For the diagnosis of a BSI, blood cultures (BC) are considered the most essential tool. Nevertheless, the role of BCs is being challenged since usually more than 24 - 48 hours are needed to yield a result. Therefore, identifying risk factors easily assessable at the onset of an episode of infection and potentially predictive of a BSI would be critical for the stratification of patients in risk groups resulting simultaneously in less aggressive treatment for low-risk patients and prompt and intensified treatment in high-risk patients. In this study, our purpose was to identify clinical and laboratory variables strongly associated with a BSI in a child with malignancy. Predictive models of BSIs were also evaluated. Unfortunately, the predictive value of prognostic factors which were evaluated is not always high and not accurate for all populations. No gold standard methods, models or strategies are available for the accurate prediction of BSIs and the criteria for a secure decision regarding the management of children with suspicious signs or symptoms of a BSI are not completely fulfilled. New clinical and laboratory prediction models are needed. These models or decision trees need confirmation and validation by prospective studies which will evaluate the implementation of these predicting factors in a scoring system reliable to predict a BSI. Moreover, the prediction models need periodic refinement since important characteristics of encounters vary on repeated sampling over time.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος στο παιδί και τον έφηβο μεταξύ των περιπτώσεων καρκίνου στον άνθρωπο αποτελεί μόλις το 1-3% του συνόλου. Κάθε χρόνο προσβάλλονται 14 ανά 100.000 παιδιά ηλικίας έως 15 ετών και 20 ανά 100.000 έφηβοι ηλικίας 15-19 ετών. Παρά τη σπανιότητά του βέβαια, αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου από νόσο στα παιδιά μετά τη βρεφική ηλικία και τη δεύτερη αιτία μετά τα ατυχήματα¹. Τις τελευταίες δεκαετίες αυξήθηκε η μακροπρόθεσμη επιβίωση των παιδιών με καρκίνο λόγω της εντατικής χημειοθεραπείας, ακτινοθεραπείας, των εξειδικευμένων χειρουργείων αλλά και των εξελίξεων στην υποστηρικτική αγωγή².

Η υποστηρικτική φροντίδα στην αντιμετώπιση της ίδιας της νόσου αλλά και των επιπλοκών από τη θεραπεία είναι κρίσιμης σημασίας. Μεταξύ των πιο σοβαρών και συχνών επιπλοκών ιδιαίτερη θέση έχει η λοίμωξη: αποτελεί την αιτία θανάτου στο 10-30% των παιδιών με καρκίνο που τελικά καταλήγουν³. Η εντατική χημειοθεραπεία ανάλογα και με τον τύπο του καρκίνου και τη χρήση καθετήρων αυξάνει τον κίνδυνο για λοιμώδεις επιπλοκές και ειδικότερα τη μικροβιαμία (βακτηριαιμία ή μυκηταιμία)^{4,5}.

Η αδρή θνησιμότητα από μικροβιαμία φθάνει το 1-3%⁶. Η μικροβιαμία οδηγεί επιπλέον σε αυξημένες ανάγκες νοσηλείας, ανθρώπινων πόρων, αντιβιοτικών, χειρουργών για αφαίρεση καθετήρων (επί μη απάντησης στην αντιβίωση) και ενδεχομένως σε κίνδυνο για τη ζωή. Η διαχείριση της ανοσοκαταστολής στα παιδιά με καρκίνο αποκτά λοιπόν ολοένα και πιο κρίσιμο και καθοριστικό ρόλο λόγω και της εισαγωγής εντατικοποιημένων αντινεοπλασματικών (χημειοθεραπευτικών, ακτινοθεραπευτικών και χειρουργικών) πρωτοκόλλων³.

Επιπλέον, εξαιτίας της λοίμωξης παρατείνεται η νοσηλεία και διακόπτεται ή καθυστερεί η θεραπεία της κύριας νόσου. Αυτό επιφέρει (επιπλέον) αυξημένο άγχος για γονείς και παιδιά, απώλεια εργατωρών, οικονομική επιβάρυνση, περισσότερες διαγνωστικές εξετάσεις, φάρμακα καθώς και ανάπτυξη ανθεκτικών μικροοργανισμών³.

Παρά τις σύγχρονες εξελίξεις στην υποστηρικτική φροντίδα, οι λοιμώξεις εξακολουθούν να προκαλούν αξιοσημείωτη νοσηρότητα και θνησιμότητα στα παιδιά με καρκίνο, με τη σήψη και το επακόλουθο σηπτικό shock να παραμένουν σημαντικές αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρή μυελοκαταστολή εξαιτίας της χημειοθεραπείας που λαμβάνουν⁷⁻¹⁰.

Η ουδετεροπενία λόγω της αντινεοπλασματικής θεραπείας είναι ίσως ο πιο σημαντικός και πιο μελετημένος παράγοντας καθώς συμβάλλει, επί παρουσίας της, στην αυξημένη υποψία για σοβαρή λοίμωξη σε αυτούς τους ασθενείς¹¹⁻¹⁵. Τα παιδιά με καρκίνο που αναπτύσσουν εμπύρετη ουδετεροπενία βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο για σοβαρές λοιμώξεις όπως η μικροβαιμία και η σήψη. Μεταξύ όλων των επεισοδίων σήψης στα παιδιά, εκείνα με καρκίνο και επεισόδια σήψης παρουσιάζουν αναλογία 12.8% – 17.4%, με ποσοστό μάλιστα θνητότητας αυτών κοντά στο 5.5% (εξαιρώντας τα παιδιά τα οποία έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού)^{16,17}.

Επίσης, ενώ η χρήση κεντρικών φλεβικών καθετήρων είναι απολύτως απαραίτητη για τη χορήγηση εντατικοποιημένης θεραπείας, παραγώγων αίματος, παρεντερικής διατροφής και για τις αιμοληψίες, ταυτόχρονα θέτει τους ασθενείς σε αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη μικροβαιμίας^{18,19}.

Ακόμη και σε μονάδες στις οποίες εφαρμόζονται στον υψηλότερο δυνατό βαθμό οι σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες ως προς την υποστηρικτική αγωγή και κυρίως διασφαλίζεται η έγκαιρη έναρξη αντιβίωσης, εξακολουθεί να υπάρχει έντονος προβληματισμός για περαιτέρω έγκαιρη αντιμετώπιση των επεισοδίων λοίμωξης μέσω της έγκαιρης διάγνωσης αυτών²⁰.

Ο επιπλέον προβληματισμός ανάγεται στο υψηλό κόστος εξαιτίας των λοιμώξεων και στην επίδραση των τελευταίων στην ποιότητα ζωής του ασθενούς και της οικογένειάς του, καθώς απαιτείται παρατεταμένη νοσηλεία ή / και επαναλαμβανόμενες νοσηλείες²¹.

Συνεπώς είναι σημαντικό να αναπτυχθούν μοντέλα διαστρωμάτωσης σε ομάδες κινδύνου ώστε να είναι δυνατή η πρόβλεψη ενδεχόμενης σοβαρής λοίμωξης κατά την εμφάνιση του ασθενούς (με ύποπτα σημεία ή συμπτώματα λοίμωξης) ή τουλάχιστον εντός 24 ωρών από αυτή: 1. Ομάδα ασθενών χαμηλού κινδύνου για σοβαρή λοίμωξη οι οποίοι μπορεί να επωφεληθούν από μικρότερης έντασης – διάρκειας αντιβίωση, μικρότερης διάρκειας νοσηλεία ή και καθόλου αντιβίωση και αποφυγή νοσηλείας 2. Υψηλού κινδύνου ασθενείς που απαιτούν επιθετική θεραπευτική αντιμετώπιση^{9,22,23}.

Η χρήση αυτών των μοντέλων έχει μελετηθεί επαρκώς στους ενηλίκους αλλά εξακολουθεί να υπάρχει ευρύ πεδίο έρευνας σχετικά με τις στρατηγικές που απαιτούνται στα παιδιά με καρκίνο²³. Αξιόπιστες και αναπαραγώγιμες κλίμακες διαβάθμισης κινδύνου (risk scores) θα επέτρεπαν την ανίχνευση των ασθενών που θα μπορούσαν να επωφεληθούν από την αποφυγή νοσηλείας ή τη σταδιακή μετάβαση από την ενδοφλέβια αγωγή σε από του στόματος αντιβίωση. Θα βοηθούσαν επίσης να διαπιστωθεί ο ιδανικός χρόνος για αυτή τη μετάβαση ενώ θα ήταν κρίσιμος ο ρόλος τους για την επιλογή των ασθενών που θα μπορούσαν να αντιμετωπιστούν κατ' οίκον ακόμη και χωρίς αγωγή^{9,23}.

Η μελέτη αυτών των μοντέλων αναδεικνύει τη σημασία σχεδιασμού εργαλείων τα οποία θα περιέχουν παραμέτρους που θα μπορούσαν να μετρηθούν εύκολα, να οδηγούν σε έγκαιρα και αξιόπιστα αποτελέσματα και να είναι φυσικά φθηνές και ανταποδοτικές με όρους κόστους – οφέλους. Παρ' όλα αυτά υπάρχει μεγάλη διακύμανση στις ήδη χρησιμοποιούμενες μεθόδους οι οποίες μάλιστα συχνά βασίζονται μόνο σε κλινικά δεδομένα και στερούνται επαρκούς διακριτικής ικανότητας^{9,23,24}. Συνήθως στα μοντέλα αυτά περιέχονται στοιχεία που αφορούν τον ίδιο τον ασθενή (ηλικία, τύπος καρκίνου, κατάσταση της νόσου), παράμετροι σχετικές με τη θεραπεία, κλινική κατάσταση (αιμοδυναμική – αναπνευστική αστάθεια, υψηλός πυρετός) και εργαστηριακά ευρήματα που υποδεικνύουν μυελοκαταστολή ή ανοσοκαταστολή γενικότερα^{23,24}. Με σκοπό να προωθηθούν

ακόμη περισσότερο αυτά τα μοντέλα και να καθοριστούν ασφαλείς και ακριβείς συνιστώσες μεταβλητές, μία σειρά νέων βιοδεικτών (biomarkers) μελετώνται ολοένα και περισσότερο και αναδεικνύεται η σημασία τους^{21,23}.

Η σημασία των μοντέλων αυτών αναδεικνύεται, όπως ήδη έχει αναφερθεί, από τη συχνότητα και τις επιπτώσεις της μικροβιαμίας (βακτηριαμίας ή μυκηταιμίας). Οι επιπτώσεις δεν αφορούν μόνο τους κινδύνους για τη ζωή (οι μικροβιαμίες αποτελούν τη δέκατη αιτία θανάτου στις ΗΠΑ με τάσης αύξησης) αλλά και μία σειρά άλλων παραμέτρων: αυξάνουν επίσης την ανάγκη νοσηλείας, τη διάρκεια αυτής και το κόστος. Συνεπώς η έγκαιρη διάγνωση της μικροβιαμίας μέσω αυτών των μοντέλων, όπως ισχύει γενικά για τις λοιμώξεις, επιτρέπει την εφαρμογή έγκαιρης και ιδανικής αντιμικροβιακής αγωγής και μειώνει την ανάγκη για επιπλέον διαγνωστικές εξετάσεις γεγονός που από μόνο του μειώνει επίσης τη διάρκεια νοσηλείας και το κόστος²⁵.

Εκτός από το είδος του μικροοργανισμού που παίζει ρόλο στην πρώιμη ταυτοποίηση – διάγνωση αυτού στην καλλιέργεια αίματος, και άλλοι παράγοντες έχουν εξεταστεί επίσης ενδελεχώς. Δυστυχώς όμως, συνήθως η μελέτη επικεντρώνεται σε συγκεκριμένους και επαναλαμβανόμενους στη βιβλιογραφία παράγοντες χωρίς την προσπάθεια μάλιστα συνεκτίμησης αυτών. Πιθανώς έτσι εξηγούνται και τα σχετικά ασαφή ευρήματα που σε συνδυασμό με την ετερογενή σύνθεση των πληθυσμών των μελετών καθιστούν μη δυνατή την κατάληξη σε ασφαλείς και γενικά αποδεκτές κατευθυντήριες οδηγίες²⁵.

Επιπλέον, η ανάπτυξη παθογόνου στην καλλιέργεια αίματος απαιτεί 24 ώρες ή και περισσότερο²⁶ καθιστώντας πλέον επιτακτική την αναζήτηση νέων συστημάτων - μοντέλων πρόβλεψης. Σε μελέτες ενηλίκων έχει διαπιστωθεί πως παράγοντες που συνδέονται με βραχύτερο χρόνο διαπίστωσης μίας μικροβιαμίας είναι η υψηλότερη θερμοκρασία, η ταχύπνοια, και το υψηλότερο ποσοστό ανώριμων ουδετεροφίλων καθώς και το υψηλότερο μικροβιακό φορτίο. Επιπλέον, ασθενείς χωρίς επεμβατικές συσκευές και εκτός ΜΕΘ παρουσιάζουν ταχύτερο χρόνο διάγνωσης²⁵.

Σε πολυπαραγοντικές αναλύσεις μάλιστα όλων των ανωτέρω παραμέτρων, οι παράγοντες που φαίνεται να συνδέονται με τα εργαστηριακά αλλά και τα συνολικά κόστη νοσηλείας δε σχετίζονται με τη μικροβιολογία της λοίμωξης αυτή καθαυτή (παρουσία μικροοργανισμού, τύπος αυτού κλπ) αλλά κυρίως με τη διάρκεια της νοσηλείας και με παράγοντες που αφορούν τον ίδιο τον ασθενή: συνθήκες κατά την εισαγωγή του (σημεία και συμπτώματα) ή / και συνδεόμενες με την υποκείμενη πάθηση (νόσος και τύπος νόσου, φάση νόσου, ένταση – είδος θεραπείας κλπ)²⁵.

Με αυξημένη οικονομική επιβάρυνση σχετίζονται φυσικά και μία σειρά από παράγοντες όπως ο αριθμός των καλλιιεργειών αίματος που λαμβάνονται, τα γενικότερα νοσοκομειακά κόστη και η διαπίστωση πολυμικροβιακών μικροβιαιμιών. Ο χρόνος μέχρι τη οριστική διάγνωση – ταυτοποίηση, ο τύπος του μικροβίου και το κόστος νοσηλείας συνδέονται φυσικά επιπλέον με την αυξημένη διάρκεια νοσηλείας²⁵.

Ο χρόνος λοιπόν που μεσολαβεί μέχρι τη διάγνωση μίας μικροβιαιμίας μπορεί να αποτελέσει στόχο ώστε να μειωθούν οι κίνδυνοι για τη ζωή αλλά και η διάρκεια νοσηλείας. Αυτό επιτυγχάνεται, μερικώς μόνο, με τα νεότερα αυτοματοποιημένα συστήματα συνεχούς παρακολούθησης των καλλιιεργειών αίματος τα οποία οδηγούν σε ταχύτερη διαπίστωση της βακτηριαιμίας – μυκηταιμίας (1-1,5 μέρες νωρίτερα σε σχέση με βασικά συνηθισμένα συστήματα τα οποία δεν απαιτούν συνεχή παρακολούθηση – monitoring)²⁵.

Συνεπώς το ερώτημα που προκύπτει είναι αν υπάρχει δυνατότητα να εντοπιστούν κλινικοί – εργαστηριακοί παράγοντες που θα οδηγούσαν σε πλέον έγκαιρη της συμβατικής πρόβλεψη – διάγνωση της μικροβιαιμίας και ταυτόχρονα ποια θα ήταν τα οφέλη από αυτή την πολιτική.

2. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ

A. ΔΕΔΟΜΕΝΑ

- Τα παιδιά με καρκίνο έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης εμπύρετου ουδετεροπενίας, κατάσταση που έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερο κίνδυνο για μικροβιαμία²⁷.
- Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες και την εφαρμοζόμενη πολιτική στα τμήματα Παιδιατρικής Αιματολογίας - Ογκολογίας τα παιδιά με εμπύρετο ουδετεροπενία νοσηλεύονται για άμεση έγκαιρη χορήγηση ενδοφλέβιας αντιβίωσης ευρέως φάσματος ώστε να προληφθεί σημαντική νοσηρότητα²⁸.
- Η Εμπύρετος Ουδετεροπενία από μόνη της οδηγεί σε μεγαλύτερης διάρκειας νοσηλεία και υψηλότερο κόστος²⁹.
- Τα παιδιά με καρκίνο έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης λοιμώξεων γενικά και μικροβιαμίας ειδικότερα²⁷.
- Η μικροβιαμία οδηγεί σε **ακόμη μεγαλύτερης** διάρκειας νοσηλεία και υψηλότερο κόστος²⁹.

B. ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ

- Είναι δυνατή η πρόβλεψη της μικροβιαμίας στο παιδί με καρκίνο?
- Γιατί μας ενδιαφέρει η πρόβλεψη της εμφάνισης μικροβιαμίας προ της ανάπτυξης καν παθογόνου σε καλλιέργεια αίματος? Θεωρητικά, αν η πρόβλεψη της μικροβιαμίας είναι δυνατή τότε αυτό οδηγεί σε καλύτερη διαχείριση του ασθενούς με όρους κατάστασης υγείας αλλά και σε εξοικονόμηση πόρων λόγω ανάγκης λιγότερων διαγνωστικών εξετάσεων, βραχύτερης ή και καθόλου νοσηλείας, περιορισμένη χρήση αντιβίωσης, λιγότερες επιπλοκές (μικρότερη επιβάρυνση οικογένειας – συστήματος υγείας).

- Υπάρχει δυνατότητα να εντοπιστούν δημογραφικοί – κοινωνικοοικονομικοί ή κλινικοί - εργαστηριακοί παράγοντες που συνδέονται με την έκβαση ενός επεισοδίου λοίμωξης ήδη από την έναρξη αυτού? Μπορούν δηλαδή να προβλέψουν την εμφάνιση μικροβιαμίας ή άλλων επιπλοκών και την επιβίωση?
- Μπορούν οι παράγοντες αυτοί να χρησιμοποιηθούν για τη δημιουργία μοντέλων πρόβλεψης της μικροβιαμίας?
- Μπορούν οι παράγοντες αυτοί να χρησιμοποιηθούν για τη δημιουργία μοντέλων πρόβλεψης της μικροβιαμίας με όρους «διοικητικούς» όπως η διάρκεια νοσηλείας και το κόστος? Η δυνατότητα να εντοπιστούν σχετικοί προγνωστικοί παράγοντες και μοντέλα θα έπρεπε να αποτελεί μέρος των προσπαθειών που απαιτούνται ώστε να βελτιωθεί η ποιότητα παροχής υπηρεσιών και να μειωθεί το κόστος.

Συνοπτικά τα ερωτήματα που προκύπτουν κατά τη διαχείριση της μικροβιαμίας στο παιδί με καρκίνο έχουν ως ακολούθως:

- Υπάρχουν χαμηλού κινδύνου ασθενείς οι οποίοι μπορεί να αντιμετωπιστούν λιγότερο επιθετικά (πχ κατ' οίκον) με ασφάλεια?
 - Οδηγεί αυτή η πολιτική σε χαμηλότερο κόστος για το σύστημα υγείας και την οικογένεια?
- Υπάρχουν χαμηλού κινδύνου ασθενείς στους οποίους μπορεί να γίνει πρόωμη διακοπή αντιβιοτικών και να λάβουν πρώιμα εξιτήριο με ασφάλεια?
 - Οδηγεί αυτή η πολιτική σε χαμηλότερο κόστος για το σύστημα υγείας και την οικογένεια?
- Γνωρίζοντας τους παράγοντες κινδύνου για μικροβιαμία στα παιδιά με καρκίνο μπορούν να διατυπωθούν προτάσεις και να διαμορφωθούν πολιτικές για την πρόληψη αυτής με πρωτεύοντα στόχο τη μείωση της επίπτωσης της μικροβιαμίας και την ασφαλή έκβαση του ασθενούς και δευτερεύοντα την εξοικονόμηση πόρων?

3. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σημαντικός παράγοντας πρόβλεψης της διάρκειας και του κόστους νοσηλείας για λοίμωξη - μικροβιαμία είναι ο χρόνος μέχρι την ταυτοποίηση της λοίμωξης. Θεωρητικά η εισαγωγή σύγχρονων μεθόδων ταυτοποίησης, η έγκαιρη μεταφορά των καλλιιεργειών στο εργαστήριο, οι συνεχείς βάρδιες και η έγκαιρη ενημέρωση του κλινικού μπορεί να μειώσουν περαιτέρω το χρόνο αυτό²⁵. Παρ' όλα αυτά η δυνατότητα έγκαιρης διάγνωσης της μικροβιαμίας χρησιμοποιώντας τα σύγχρονα αυτοματοποιημένα συστήματα είναι σε κάθε περίπτωση πεπερασμένη. Συνεπώς η έμμεση πρόβλεψη της μικροβιαμίας μέσω παραγόντων που αφορούν τον ίδιο τον ασθενή και τη νόσο του αναδεικνύεται περισσότερη χρήσιμη και αποτελεί πεδίο περαιτέρω έρευνας. Οι παράγοντες του ασθενούς μάλιστα κατά την προσέλευσή του είναι δεδομένοι και δεν μπορούν να αλλάξουν²⁵. Εξαίρεση φυσικά αποτελούν οι διάφορες πολιτικές πρόληψης της λοίμωξης στο παιδί με καρκίνο οι οποίες αφορούν το περιβάλλον του ασθενούς ή και τον ίδιο τον ασθενή^{27,30}. Οι πολιτικές αυτές όμως αποδεικνύονται μερικώς μόνο αποτελεσματικές με συνέπεια οι λοιμώξεις να είναι σε μεγάλο βαθμό αναπόφευκτες²⁵.

Από την άλλη πλευρά βέβαια, οι λοιμώξεις μπορούν ενδεχομένως να διαγνωσθούν εγκαίρως και συνεπώς να είναι δυνατή η διάκριση εκείνων των ασθενών που απαιτούν άμεση αντιμετώπιση ώστε να περιοριστούν οι περαιτέρω επιπλοκές της λοίμωξης. Ομοίως μπορούν να εντοπιστούν εκείνοι οι ασθενείς που βρίσκονται σε χαμηλότερο κίνδυνο ώστε να επωφεληθούν από παρακολούθηση σε εξωτερική βάση ή να περιοριστεί η έκταση του διαγνωστικού ελέγχου και των θεραπευτικών παρεμβάσεων με συνοδό περιορισμό της διάρκειας νοσηλείας και του κόστους^{25,31}.

Συγκεκριμένα τα ανωτέρω, **στόχος της παρούσης μελέτης είναι η βιβλιογραφική διερεύνηση πιθανών παραγόντων είτε κλινικών είτε εργαστηριακών οι οποίοι ενδεχομένως θα οδηγούσαν σε πλέον έγκαιρη διάγνωση της μικροβιαμίας στο παιδί με καρκίνο.**

4. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Μεταξύ των πιο σοβαρών και συχνών επιπλοκών κατά τη διάρκεια της φροντίδας του παιδιού με καρκίνο ιδιαίτερη θέση έχει η λοίμωξη. Εύλογα προκύπτουν ερωτήματα τόσο για την πιθανή αιτιολογική σχέση καρκίνου και λοίμωξης σε επίπεδο συμμετοχής λοιμογόνων παραγόντων στην ανάπτυξη νεοπλασίας όσο και στην ερμηνεία της υψηλότερης επικινδυνότητας για λοιμώξεις στα παιδιά με καρκίνο. Ερωτήματα σχετικά με την πρόληψη, αντιμετώπιση και γενικότερα τη διαχείριση των λοιμώξεων στα παιδιά αυτά, έχουν σε μεγάλο βαθμό απαντηθεί αλλά περαιτέρω έρευνα βρίσκεται σε εξέλιξη καθώς παρά τις όποιες βελτιώσεις οι λοιμώξεις θα αποτελούν πάντα παράγοντα κινδύνου για τη ζωή των ανοσοκατασταλασμένων ασθενών. Η ανάπτυξη σχετικών κατευθυντήριων οδηγιών είναι σε διαρκή μετεξέλιξη και περιλαμβάνει, σε αρχικό στάδιο τουλάχιστον, τον καθορισμό κοινής ορολογίας ώστε να υπάρχει ομοιογενής αντιμετώπιση των σχετικών ερωτημάτων.

Α.ΟΡΟΛΟΓΙΑ- ΟΡΙΣΜΟΙ^{18, 31-34}

Ουδετεροπενία. Απόλυτος αριθμός πολυμορφοκυττάρων (ΑΑΠ) $< 500 / \text{mm}^3$ ή $< 1000 / \text{mm}^3$ με αναμενόμενη πτώση σε λιγότερα από $500 / \text{mm}^3$ εντός 24 – 48 ωρών.

Πυρετός. Θερμοκρασία στόματος $\geq 38.3 \text{ }^\circ\text{C}$ ή σταθερή θερμοκρασία $38 \text{ }^\circ\text{C}$ για > 1 ώρα ή 2 επαναλαμβανόμενα κύματα $\geq 38 \text{ }^\circ\text{C}$ εντός 12 ωρών. Προβλέπεται θερμομέτρηση από το στόμα και όχι από το ορθό γιατί μπορεί να αποτελέσει πύλη εισόδου μικροοργανισμών, ιδιαίτερα σε ασθενείς με βλεννογονίτιδα, διάρροια, ή άλλες τοπικές βλάβες. Απαιτείται διαφορική διάγνωση άλλων αιτιών εμπυρέτου: πχ μεταγγίσεων.

Βαθμός και βάθος της ουδετεροπενίας. Η επίπτωση των λοιμώξεων και η σοβαρότητά τους είναι ανάλογη της διάρκειας της ουδετεροπενίας και αντιστρόφως ανάλογη του ΑΑΠ. Χαμηλού κινδύνου ουδετεροπενικός ασθενής: ασθενής με

προβλεπόμενη ουδετεροπενία διάρκειας < 7-10 μέρες, ΑΑΠ > 100 / mm³, απόλυτο αριθμό Μονοπύρηνων (ΑΑΜ) ≥ 100 / mm³, ασθενής με συμπαγή όγκο, ασθενής υπό λιγότερο επιθετική χημειοθεραπεία (ΧΘ), μέγιστη θερμοκρασία < 39°C, φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος, απουσία λοίμωξης καθετήρα, κακοήθεια σε ύφεση, απουσία κοιλιακού άλγους – εμέτων – διαρροιών όπως και συμπτωμάτων υπόπτων για υποξία, πνευμονία, shock. Υψηλού κινδύνου ουδετεροπενικός ασθενής: αιματολογική κακοήθεια, μεταμόσχευση μυελού και οργάνων, επιθετική χημειοθεραπεία (ΧΘ), παρατεταμένη ουδετεροπενία (> 10-14 ημέρες), ΑΑΠ < 100 / mm³, χαμηλά αιμοπετάλια. Σε κάθε περίπτωση, τουλάχιστον κάποιοι από τους προαναφερθέντες καθιερωμένους παράγοντες αποτελούν αντικείμενο μελέτης της παρούσης ανασκόπησης

Κοινές Λοιμώξεις. Οι βακτηριακές λοιμώξεις προκαλούνται συνήθως από ενδογενείς μικροοργανισμούς. Λοιμώξεις από αρνητικά κατά Gram βακτήρια όπως E.Coli, Klebsiella, Pseudomonas, Enterobacter θεωρούνται κοινές. Η λοίμωξη από ψευδομόναδα είναι ιδιαίτερα ανησυχητική και μπορεί ταχέως να οδηγήσει σε νέκρωση του δέρματος ή / και σηπτικό shock. Οι λοιμώξεις από θετικά κατά Gram βακτήρια (Staph Aureus, Staph Co-, Streptococcus pneumoniae) είναι επίσης κοινές στους ουδετεροπενικούς για έναν επιπλέον λόγο: την ευρεία χρήση ενδαγγειακών γραμμών και τη χρήση χημειοπροφύλαξης με σιπροφλοξασιλίνη. Η εκκρίωση είναι προβληματική αν μια ενδοφλέβια γραμμή αποικιστεί και είναι ακόμη δυσκολότερη στους ανοσοκατασταλμένους.

Ειδικές Λοιμώξεις. Οι ειδικές ή ευκαιριακές λοιμώξεις προκαλούνται από μικροοργανισμούς που σε υγιή παιδιά δεν προκαλούν νόσο. Αντίθετα, στο παιδί με καρκίνο και ιδιαίτερα στα μεταμοσχευθέντα παιδιά αποτελούν σημαντική πηγή νοσηρότητας και θνητότητας. Κατά συνέπεια οι μικροοργανισμοί αυτοί (ενδογενείς ή του περιβάλλοντος) πρέπει να θεωρούνται πιθανοί σε ασθενείς με επηρεασμένο ανοσολογικό status. Παραδείγματα ευκαιριακών λοιμώξεων συμπεριλαμβανομένων και κάποιων αναδυόμενων αποτελούν: Βακτήρια (Viridans streptococci,

Rhodococcus equi, Stenotrophomonas maltophilia, Achromobacter spp., Alcaligenes spp., Clostridium difficile strains, Aeromonas hydrophila), Άτυπα μυκοβακτηρίδια & Μυκοβακτηρίδιο Φυματίωσης, Μύκητες (Non-albicans Candida spp., Aspergillus flavus, Aspergillus terreus, Trichosporon spp., Fusarium spp., Rhodotorula spp., Saccharomyces cerevisiae, S. Boulardii, Acremonium strictum, Phaeoohyphomycosis, Cryptococcus gattii), Ιοί (Αναπνευστικοί, Influenza, Parainfluenza, Human metapneumovirus, Coronaviruses, Adenovirus, Rhinovirus, Bocavirus, ιοί Πεπτικού).

Νοσοκομειακές Λοιμώξεις. Ονομάζονται έτσι αν δεν υπάρχει απόδειξη ότι ήταν παρούσες ή υπό επώαση κατά την εισαγωγή. Αποτελούν σημαντική αιτία νοσηρότητας / θνητότητας με επιπλέον εξαιρετικά υψηλό οικονομικό κόστος. Οι μικροοργανισμοί που τις προκαλούν δυνητικά μεταδίδονται κυρίως από ασθενή σε ασθενή διαμέσου των χεριών των εργαζομένων και επισκεπτών σε νοσοκομεία.

CLABSI (Central Line Associated Blood Stream Infections – Συνδεόμενες με καθετήρα μικροβιαίμιες): Για τον ορισμό τους απαιτείται 1. Η ανάπτυξη αναγνωρισμένου παθογόνου σε μία ή περισσότερες καλλιέργειες αίματος 2. Η ανάπτυξη ενός κοινού αποικιστή του δέρματος (common skin contaminant) σε τουλάχιστον δύο καλλιέργειες ληφθείσες από διαφορετικές πηγές ή διαφορετικό χρόνο 3. Η ανάπτυξη ενός κοινού αποικιστή του δέρματος από μία καλλιέργεια σε συνδυασμό με πυρετό (>38⁰C), ρίγος ή υπόταση.

Σε όλες τις περιπτώσεις ο μικροοργανισμός δεν πρέπει να σχετίζεται με παθογόνα που έχουν αναπτυχθεί σε άλλες εστίες λοίμωξης. Ταυτόχρονα πρέπει ο ασθενής να φέρει τουλάχιστον ένα κεντρικό φλεβικό καθετήρα κατά τη διαπίστωση της μικροβιαίμιας (ίδιο 24ωρο) ή αυτός να έχει αφαιρεθεί σε χρόνο μικρότερο από 48 ώρες από την ημέρα αυτή.

Ως CLABSI σε εξωτερικό ασθενή χαρακτηρίζεται η περίπτωση ασθενούς που είχε λάβει εξιτήριο τουλάχιστον 48 ώρες πριν εμφανίσει σημεία – συμπτώματα

λοίμωξης ή η περίπτωση ασθενούς που είχε εισαχθεί στο νοσοκομείο σε χρόνο λιγότερο από 48 ώρες πριν εμφανίσει σημεία – συμπτώματα λοίμωξης. Ως CLABSI σε εσωτερικό νοσηλευόμενο ασθενή χαρακτηρίζεται η περίπτωση ασθενούς στον οποίο η σχετιζόμενη με τον καθετήρα λοίμωξη δεν ήταν εμφανής κατά την εισαγωγή και συνέβη αφού είχε εισαχθεί ο ασθενής (τουλάχιστον 48 ώρες μετά) ή αν ο ασθενής είχε λάβει εξιτήριο σε χρόνο λιγότερο από 48 ώρες

Σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης (Systemic inflammatory response syndrome - SIRS): Παρουσία τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα: υποθερμία ή υπερθερμία, ταχυκαρδία ή βραδυκαρδία, ταχύπνοια ή ανάγκη μηχανικού αερισμού και υψηλά ή χαμηλά Λευκά Αιμοσφαίρια.

Σήψη: Παρουσία SIRS με συνύπαρξη υποψίας ή αποδεδειγμένης λοίμωξης. Χαρακτηρίζεται ως σοβαρή σε περίπτωση καρδιαγγειακής δυσλειτουργίας, οξεία αναπνευστικής ανεπάρκειας (ARDS) ή δυσλειτουργίας δύο (ή περισσότερων) άλλων οργάνων.

Σηπτικό shock: Συνδυασμός σήψης και καρδιαγγειακής δυσλειτουργίας ανθιστάμενης στην επαρκή αναζωογόνηση με υγρά (στα παιδιά δεν είναι απαραίτητη η παρουσία υπότασης).

B. Λοίμωξη και ανάπτυξη νεοπλασίας

Η διερεύνηση της σχέσης λοιμογόνων παραγόντων με την ανάπτυξη νεοπλασίας αποτελεί αντικείμενο εκτεταμένης επιστημονικής έρευνας σύμφωνα με την οποία τα παιδιά με Λευχαιμία (ως παράδειγμα) παρουσιάζουν σε μικρότερη αναλογία αντισώματα κατά κοινών λοιμογόνων παραγόντων, υποδεικνύοντας τη μη ειδική λοιμώδη αιτιολογία της Λευχαιμίας στα παιδιά. Υπάρχει βέβαια περιθώριο άλλων ερμηνειών που μόνο η περαιτέρω ερευνητική προσπάθεια θα διευκρινίσει. Σε κάθε περίπτωση δεν είναι σπάνιο φαινόμενο στην καθημερινή κλινική πρακτική, πολλά από τα συμπτώματα του παιδιού με καρκίνο να υποδεικνύουν αρχικά λοίμωξη ή και αντίστροφα δημιουργώντας προβληματισμούς διαφορικής διάγνωσης³⁵.

Γ. Είναι το παιδί με καρκίνο περισσότερο επιρρεπές σε λοιμώξεις?

Η αυξημένη επιβίωση που έχει επιτευχθεί με τα σύγχρονα συνεργατικά εντατικοποιημένα πρωτόκολλα θεραπείας συνοδεύεται αναπόφευκτα με εντονότερη ανοσοκαταστολή και συνεπώς αυξημένη πιθανότητα λοίμωξης. Τα παιδιά με καρκίνο είναι συχνά ουδετεροπενικά (λόγω της νόσου αλλά κυρίως λόγω της θεραπείας) ενώ δεν είναι σπάνιο να συνυπάρχει και άλλου τύπου ανοσοανεπάρκεια. Στο παιδί με καρκίνο συνυπάρχει μία σειρά από παράγοντες που αυξάνουν περαιτέρω τον κίνδυνο για λοίμωξη^{4,27,30,33,36,37}:

1. Η νόσος και κυρίως η θεραπεία αυτής προκαλεί ελλείμματα στην φαγοκυτταρική, χυμική ή κυτταρική ανοσία.
2. Τα πρωτόκολλα θεραπείας περιλαμβάνουν ειδικούς ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες και οδηγούν σε παρατεταμένη λεμφοπενία και / ή μειωμένη λειτουργικότητα των λεμφοκυττάρων και συνεπώς αυξημένο κίνδυνο για λοίμωξη από ιούς και μύκητες συμπεριλαμβανομένης της *Pneumocystis jiroveci*.
3. Οι ασθενείς λαμβάνουν συχνά υψηλές δόσεις κορτικοειδών που επιφέρουν επιπλέον ανοσοκαταστολή.
4. Το παιδί με καρκίνο παρουσιάζει συχνά υποθρεψία που συνδέεται με χαμηλό αριθμό λεμφοκυττάρων και μειωμένη λειτουργία T- λεμφοκυττάρων.
5. Λαμβάνουν επίσης συχνά μεταγγίσεις παραγώγων αίματος ή / και ολική παρεντερική διατροφή.
6. Η συχνή λήψη ευρέως φάσματος αντιβίωσης οδηγεί επίσης σε διαταραχή της ενδογενούς χλωρίδας με επίπτωση επίσης τελικά στη διαμόρφωση της νοσοκομειακής χλωρίδας.
7. Η μακρά παραμονή στο Νοσοκομείο οδηγεί σε περαιτέρω συγχρωτισμό με πάσχοντες από λοιμώξεις.

8. Λόγω της αντινεοπλασματικής θεραπείας το παιδί με καρκίνο παρουσιάζει συχνά βλεννογονίτιδες και γενικότερα λύση δέρματος και βλεννογόνων που αποτελούν έναν από τους πρώτους φραγμούς εισόδου μικροοργανισμών.

9. Για τις ανάγκες της θεραπείας είναι απολύτως απαραίτητη η ύπαρξη ενδοφλέβιων γραμμών, κεντρικών φλεβικών καθετήρων και ξένων σωμάτων που προσφέρουν πύλη εισόδου για μικρόβια αλλά και υλικό εγκατάστασης ταυτόχρονα.

10. Δεν είναι σπάνια η ύπαρξη συννοσηρότητας όπως απόφραξη σπλαγχνικού οργάνου, ατελεκτασίες, νευρολογική συνδρομή, χρόνια πνευμονική νόσος, συνύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη ή / και ηπατοπάθειας.

Δ. Αντιμετώπιση παιδιού με καρκίνο και υποψία λοίμωξης

Δ1. Αντιμετώπιση παιδιού με καρκίνο και υποψία λοίμωξης - Διάγνωση

ΙΣΤΟΡΙΚΟ. Οι πληροφορίες που λαμβάνονται από το ιστορικό αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο στη διαχείριση του ασθενούς. Ανιχνεύονται πληροφορίες σχετικά με το είδος, χρόνο, ένταση της προηγηθείσας χημειοθεραπείας, ενδεχόμενη έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως ιογενείς λοιμώξεις αλλά και προηγηθείσα χορήγηση παρεντερικής διατροφής ή μεταγγίσεων παραγώγων αίματος. Η έκθεση σε αντιβιοτικούς παράγοντες είτε ως πρόληψη είτε θεραπευτικά αποτελεί επίσης σημαντική πληροφόρηση³³.

ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ. Η καθημερινή αντικειμενική εξέταση του παιδιού με καρκίνο είναι απολύτως απαραίτητη αν και η μη ύπαρξη σημείων και συμπτωμάτων δεν είναι σπάνια και φυσικά δεν πρέπει να καθυστερεί, ειδικά σε ουδετεροπενικούς ασθενείς. Απαιτείται πλήρης έλεγχος βλεννογόνων (στοματικής κοιλότητας, οφθαλμών, περινέου κλπ), δέρματος, οστών, περιοχής εισόδου – εξόδου κεντρικών φλεβικών καθετήρων. Η συστηματική καταγραφή των ζωτικών σημείων και του επιπέδου συνείδησης αποτελεί καθημερινότητα σε ένα ογκολογικό τμήμα³³.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ. Η Γενική αίματος (κυρίως Λευκά Αιμοσφαίρια, πολυμορφοπύρρηνα - μονοπύρρηνα), οι βιοχημικές παράμετροι, και οι δείκτες φλεγμονής αποτελούν έλεγχο ρουτίνας σε παιδιά με καρκίνο και υποψία λοίμωξης. Σε περίπτωση πυρετού (σπανιότερα ακόμη και επί απουσίας του) λαμβάνονται καλλιέργειες αίματος από όλες τις δυνατές πηγές (περιφέρεια, όλους τους αυλούς και όλους τους καθετήρες) οι οποίες καλό είναι να είναι ποσοτικές και να καταγράφεται ο χρόνος θετικοποίησης ώστε να καθορίζονται οι σχετιζόμενες με καθετήρα μικροβιαιμίες (CLABSIs). Καλλιέργειες κατά περίπτωση λαμβάνονται και από άλλες πηγές: φάρυγγα, ούρα, εγκεφαλονωτιαίο υγρό, πιθανές εστίες λοίμωξης κλπ. Στη διαγνωστική πρακτική περιλαμβάνονται επίσης βιοψίες από ύποπτα σημεία ή και άλλες διαγνωστικές πράξεις (βρογχοσκόπηση ή βρογχοπνευμονική έκπλυση: Bronchoalveolar lavage - BAL) αν δεν υπάρχει σαφής αντένδειξη. Ειδικές εξετάσεις όπως έλεγχος αντισωμάτων, αντιγόνων, γαλακτομαννάνης, PCR για τον έλεγχο άλλων μικροοργανισμών εκτός βακτηρίων (ιοί - μύκητες) μπορεί να κριθούν κατά περίπτωση απαραίτητες ανάλογα με την εξέλιξη του εμπύρετου επεισοδίου. Συχνά υπάρχουν δυσκολίες στη διάγνωση γιατί οι τεχνικές πρέπει να είναι και ευαίσθητες αλλά και αξιοποιήσιμες κλινικά καθώς μπορεί απλά να αποκαλύπτουν μικροοργανισμούς που δεν συμμετέχουν στην παθογένεια. Επιπλέον η χαμηλή τιμή πολυμορφοπυρήνων σχετίζεται με μικρότερη πιθανότητα εύκολα διαγνώσιμης εμφανούς εστίας^{27,33}.

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ. Χρησιμοποιούνται συνήθως απλές ακτινογραφίες, υπερηχογράφημα ή αξονικές τομογραφίες ανάλογα με την ένδειξη. Δυστυχώς όμως τα απεικονιστικά ευρήματα συχνά εμφανίζονται αργότερα ή είναι μη διαγνωστικά (λόγω της ανοσοκαταστολής γενικότερα και της ουδετεροπενίας ειδικότερα). Είναι σαφές λοιπόν πως δεν πρέπει να αγνοείται η πιθανότητα έλλειψης συμπτωμάτων ή σημείων λόγω ανεπαρκούς φλεγμονώδους απάντησης του παιδιού με καρκίνο. Το μόνο σημείο λοίμωξης μπορεί να είναι ο πυρετός αν και δεν είναι σπάνιο και αυτό το σημείο να λείπει³³.

Δ2. Αντιμετώπιση παιδιού με καρκίνο και υποψία λοίμωξης - Θεραπεία

Απαιτείται άμεση έναρξη αγωγής ιδιαίτερα επί πυρετού ή υποψίας λοίμωξης και αυτό αφορά κυρίως την περίπτωση της ουδετεροπενίας. Ο απαιτούμενος χρόνος έναρξης δεν είναι πάντα σαφώς καθορισμένος αλλά η έναρξη εντός μίας ώρας σε περίπτωση ουδετεροπενίας πρέπει να αποτελεί στόχο. Για τη θεραπεία είναι απαραίτητη η χορήγηση αντιβίωσης συνήθως ευρέως φάσματος ή και συνδυασμός αντιβιοτικών. Σε ειδικές ευκαιριακές λοιμώξεις (ή υποψία τους) μπορεί να απαιτηθεί χρήση αντιμυκητιασικών. Σε κάθε περίπτωση, ο κλινικός οφείλει να ακολουθεί τις σχετικές συγκεκριμένες κατευθυντήριες οδηγίες ως προς το είδος της αγωγής, τη δόση, την οδό και τη διάρκεια αυτής. Σύμφωνα επίσης με τις οδηγίες μπορεί να είναι απαραίτητες αναβαθμίσεις ή προσθήκες στην αγωγή. Η χλωρίδα του ασθενούς και του νοσοκομείου παίζουν καθοριστικό ρόλο. Συνεκτιμάται επίσης η ανταπόκριση στην αγωγή (πχ παρατεινόμενο εμπύρετο) σε συνδυασμό με την αναμενόμενη ανάνηψη του μυελού των οστών (βάθος, διάρκεια της ουδετεροπενίας)^{27,28,33}.

Η συνεχής επιτήρηση των λοιμώξεων αναδεικνύει επίσης πως τα τελευταία χρόνια διαπιστώνονται αλλαγές στην επιδημιολογία αυτών και αυξανόμενη αντοχή στα σύγχρονα αντιμικροβιακά με αποτέλεσμα την εμφάνιση πολυανθεκτικών στελεχών μικροοργανισμών. Η ανάπτυξη ανθεκτικών ή πολυανθεκτικών μικροοργανισμών [extended-spectrum chromosomal β -lactamases (ESBL), Enterobacteriaceae που παράγουν Klebsiella pneumoniae carbapenemases (KPCs), methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA), Vancomycin resistant enterococci (VRE) κλπ] καθιστά τους επαγγελματίες υγείας ουσιαστικά αδύναμους να αντιμετωπίσουν αρκετές λοιμώξεις. Η αντοχή στα αντιβιοτικά έχει γίνει πιο έντονη εξαιτίας της μεγαλύτερης διάρκειας χρήσης αυτών, της εκτεταμένης χρήσης προφυλακτικής αγωγής, της μεγαλύτερης παραμονής των ασθενών σε νοσοκομειακό περιβάλλον και μονάδες εντατικής θεραπείας αλλά και της χρήσης αντιβιοτικών στη διατροφική αλυσίδα^{27,28,33}.

Σε μια προσπάθεια ορθολογικής αντιμετώπισης της λοίμωξης σε συνδυασμό με τον κίνδυνο ανάπτυξης αντοχής και την έλλειψη «νέων» αντιβιοτικών γίνεται προσπάθεια να υιοθετηθούν νέες προσεγγίσεις: Μονοθεραπεία (ένα μόνο αντιβιοτικό πχ β-λακτάμη χωρίς την προσθήκη αμινογλυκοσίδης όπως στο παρελθόν). Επίσης προσπάθεια περιορισμού της χρήσης αντιβιοτικών μέσω και της διαστρωμάτωσης των ασθενών σε ομάδες κινδύνου. Προσπάθειες για τη χρήση νέων φαρμακευτικών παραγόντων βρίσκονται υπό μελέτη. Επιλέγονται επίσης παράγοντες (πχ τα λιποσωμιακά αντιβιοτικά) με καλύτερη φαρμακοκινητική, μειωμένη νεφροτοξικότητα και ίσως καλύτερη δραστηριότητα^{27,28,33}.

Δ3. Αντιμετώπιση παιδιού με καρκίνο και υποψία λοίμωξης - Προφύλαξη

Η προφύλαξη με αντιβιοτικά, αντιϊκά και αντιμυκητιασικά χρησιμοποιείται ευρύτατα στα παιδιά με καρκίνο που λαμβάνουν αντινεοπλασματική θεραπεία ή βρίσκονται σε κίνδυνο να γίνουν ουδετεροπενικά. Ταυτόχρονα όμως αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης αντοχής χωρίς να είναι πάντα αποτελεσματική. Επίσης δε στερείται παρενεργειών (πχ η χρήση της σιπροφλοξασιλλίνης οδηγεί σε αύξηση των λοιμώξεων από Gram θετικούς μικροοργανισμούς). Άλλοι παράγοντες όπως οι νυστατίνες ή η αμφοτερικίνη δεν έδειξαν όφελος στην επίπτωση της στοματικής καντιντίασης, τον αποικισμό από μύκητες ή τις συστηματικές μυκητιασικές λοιμώξεις. Οι σχετικές πολιτικές αναθεωρούνται με στόχο τη σωστή επιλογή του φαρμακευτικού παράγοντα, τα κριτήρια χορήγησης και τη διάρκεια αυτής. Προφύλαξη με αζόλες δείχνει να μειώνει τον κίνδυνο για μυκητιασική λοίμωξη αν και συνδέεται με αντοχή ειδών *Candida* στην φλουκοναζόλη. Η προφύλαξη με κοτριμοξαζόλη για την *Pneumocystis carinii* δείχνει να έχει καθαρά οφέλη ενώ προφύλαξη με ακυκλοβίρη ή γανσικλοβίρη απαιτείται σε μεταμοσχευθέντες με μυελό των οστών καθώς βρίσκονται σε κίνδυνο για επαναδραστηριοποίηση του CMV. Λόγω της πιθανής μυελοκαταστολής (πχ από γανσικλοβίρη) προτιμάται τουλάχιστον αρχικά η παρακολούθηση των ασθενών μέχρι να υπάρξει ένδειξη (πχ CMV επαναδραστηριοποίησης με αντιγονικά tests ή PCR)^{27,28,30,33}

Δ4. Αντιμετώπιση παιδιού με καρκίνο και υποψία λοίμωξης - Επιτήρηση

Καλλιέργειες επιτήρησης της χλωρίδας του ασθενούς επιτρέπουν την πρόωμη ταυτοποίηση του υπεύθυνου μικροοργανισμού και βοηθούν στην έγκαιρη χορήγηση των κατάλληλων αντιμικροβιακών μειώνοντας κατά συνέπεια την εμπειρική θεραπεία. Λαμβάνονται καλλιέργειες διάγνωσης αλλά και επαγρύπνησης από όλες τις δυνατές πηγές (περιφέρεια, όλους τους καθετήρες και όλους τους αυλούς). Απαιτούνται επίσης συγκεκριμένα καλλιεργητικά μέσα και συστήματα παρακολούθησης των καλλιεργειών^{27,30,33}.

Το όφελος των συχνών καλλιεργειών σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για λοιμώξεις και σε μεταμοσχευθέντες είναι παρ' όλα αυτά αμφιλεγόμενο. Χρησιμοποιούνται επίσης οι τεχνικές ELISA και PCR. Σε κάθε περίπτωση βέβαια ο αποικισμός δε σημαίνει πάντα παθογένεια και δε θα πρέπει να αγνοούνται πιθανές άλλες αιτίες λοίμωξης^{27,30,33}.

Δ5. Αντιμετώπιση παιδιού με καρκίνο και υποψία λοίμωξης – Κεντρικοί Φλεβικοί Καθετήρες – άλλες συσκευές.

Απαιτείται συχνή περιποίηση καθετήρων με στείρες συνθήκες, καθημερινή αλλαγή συσκευών παροχής φαρμάκων και χρήση αποστειρωμένων συσκευών παροχής οξυγόνου. Ορισμένοι μικροοργανισμοί είναι δύσκολο να εκριζωθούν από την στιγμή που θα αποικίσουν μια IV γραμμή ή καθετήρα. Ιδιαίτερη είναι επίσης η σημασία του καθορισμού της συνδεόμενης με καθετήρα σηψαιμίας (διάρκεια αγωγής, αφαίρεση καθετήρα, αναγκαιότητα για antibiotic lock therapy κλπ). Όσον αφορά την αφαίρεση καθετήρα, η απόφαση πρέπει να λαμβάνεται με βάση τη σοβαρότητα, τον τύπο της λοίμωξης και τη δυνατότητα υποστήριξης με άλλο τρόπο. Ταυτοποίηση μύκητα σε κ/α αίματος απαιτεί σχεδόν πάντα αφαίρεση καθετήρα ή IV γραμμής. Νέοι «αντιμικροβιακοί» καθετήρες για IV χρήση επικαλυπτόμενοι με αντιβιοτικές ουσίες είναι διαθέσιμοι. Στα μειονεκτήματά τους περιλαμβάνονται η πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής καθώς και οι αλλεργίες^{27,30,32,33}.

Δ6. Αντιμετώπιση παιδιού με καρκίνο και υποψία λοίμωξης – Επεμβατικές πράξεις

Στα παιδιά με καρκίνο θα πρέπει να αποφεύγονται οι επεμβατικές πράξεις εκτός αν είναι απαραίτητες για τη διάγνωση (πχ βιοψία) ή αποτελούν μέρος της θεραπείας (της κύριας νόσου ή της λοίμωξης πχ αφαίρεση ασπεργιλλωμάτων). Ο λόγος είναι πως κάθε είδους πράξεις συμπεριλαμβανομένων των χειρουργικών αποτελούν επιπλέον πηγή λοίμωξης. Ταυτόχρονα καθυστερούν την περαιτέρω χορήγηση της χημειοθεραπείας πχ εν αναμονή της επούλωσης^{27,30,33}.

Δ7. Αντιμετώπιση παιδιού με καρκίνο και υποψία λοίμωξης - Υποστήριξη

Σημαντικό ρόλο στη φροντίδα του παιδιού με καρκίνο έχουν οι αυξητικοί παράγοντες. Φαίνεται να μειώνουν τη διάρκεια της ουδετεροπενίας & συνεπώς τις ημέρες νοσηλείας επιτρέποντας έτσι την εντατικοποίηση της χημειοθεραπείας (ορθή τήρηση των χρόνων των πρωτοκόλλων). Όμως δεν υπάρχει σαφής απόδειξη μείωσης των λοιμωδών επιπλοκών και γενικά της νοσηρότητας – θνητότητας. Βέβαια, σε παιδιά με απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις η χρήση τους λαμβάνεται σοβαρά υπ' όψιν ακόμη και σε περίπτωση διήθησης του μυελού από τη νόσο. Η ρύθμιση επίσης με μεταγγίσεις του αιματοκρίτη, του αριθμού των αιμοπεταλίων και της πήξης είναι σημαντική^{27,30,33}.

Δ8. Αντιμετώπιση παιδιού με καρκίνο και υποψία λοίμωξης – Μέτρα Υγιεινής - Εμβολιασμοί

ΠΡΟΣΩΠΙΚΗ. Ιδιαίτερη είναι η σημασία της φροντίδας της προσωπικής υγιεινής των ασθενών αλλά και των συνοδών, του ιατρονοσηλευτικού και του βοηθητικού προσωπικού. Περιλαμβάνει καθημερινό μπάνιο, προφύλαξη από τραύματα, διατήρηση μικρού μήκους νυχιών και αφαίρεση τεχνητών νυχιών, αποφυγή ξένων σωμάτων (πχ σκουλαρίκια, οδοντιατρικά σιδεράκια) καθώς και φροντίδα αντιμετώπισης του GVHD (νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή) σε μεταμοσχευμένους ασθενείς. Σημαντική είναι επίσης η προστασία του στοματικού

και πρωκτικού βλεννογόνου: Πλύσεις στοματικής κοιλότητας με διαλύματα όπως αλατούχο νερό, σόδα – χαμομήλι, chlorhexidine ή άλλα διαλύματα – συμπεριλαμβανομένων αντιβιοτικών και αντιμυκητιασικών. Απαιτείται επίσης φροντίδα δοντιών και βούρτσισμα (με μαλακή βούρτσα) αν ο αριθμός των αιμοπεταλίων ή των πολυμορφοκυττάρων το επιτρέπει, αποφυγή οδοντιατρικών πράξεων κατά τις περιόδους ανοσοκαταστολής, περιποίηση των χειλέων και ύγρανση αυτών, αντιμετώπιση της στοματίτιδας ανάλογα με το βαθμό της καθώς επίσης φροντίδα της ξηροστομίας ή της δύσσοσμης αναπνοής. Επίσης απαιτείται φροντίδα του περινέου (τοπικά μπάνια, αντιβιοτικά, αντιμετώπιση δυσκοιλιότητας) και αντιμετώπιση της ενδεχόμενης τυφλίτιδας (υγρά, ρινογαστρικός καθετήρας, μεταγγίσεις, παρεντερική διατροφή, χειρουργείο). Τέλος θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση υποθέτων ή η θερμομέτρηση στον πρωκτό^{27,30,33}.

ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ. Όσον αφορά το περιβάλλον διαβίωσης των παιδιών θα πρέπει να αποφεύγεται ο συγχρωτισμός σε κλειστούς χώρους και ιδιαίτερα με άλλα παιδιά καθώς και η επαφή με πάσχοντες από μεταδοτικά νοσήματα πχ ανεμευλογιά ή λοιμώξεις του αναπνευστικού. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίδεται στον καθαρισμό των νοσοκομειακών χώρων και να αποφεύγονται τα λουλούδια και τα φυτά, λούτρινα ζώα λόγω κινδύνου μυκητίασης και άλλων λοιμώξεων. Επίσης απαγορεύονται οι κατασκευαστικές εργασίες στο χώρο νοσηλείας ή πλησίον αυτού γιατί οδηγούν σε απελευθέρωση μυκήτων. Καλό είναι οι υψηλού κινδύνου ασθενείς να νοσηλεύονται σε θαλάμους που διαθέτουν φίλτρα τύπου HEPA (High Efficiency Particulate Air). Το κάπνισμα των συνοδών φυσικά απαγορεύεται και το ίδιο ισχύει και στο σπίτι. Οι κανόνες καλής πρακτικής για τη χρήση γαντιών, μάσκας, καλυμμάτων παπουτσιών, ειδικών φορμών μίας χρήσης, καλυμμάτων ματιών ή προσώπου θα πρέπει να εφαρμόζονται αυστηρά. Η χρήση μάσκας προφύλαξης επιφυλάσσεται μόνο για τους ανθρώπους του περιβάλλοντος του ασθενούς εφόσον δυνητικά μεταδίδουν παθογόνους παράγοντες ή για τους βαθεία ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Μέριμνα επίσης θα πρέπει να λαμβάνεται για τον

αριθμό κρεβατιών ανά θάλαμο (επίσης μία τουαλέτα ανά θάλαμο), τον αριθμό των ατόμων του επισκεπτηρίου, τον καθαρισμό ειδών ιματισμού, την απόρριψη των βιολογικών υλικών σε ειδικούς κάδους και τη μεταφορά του ασθενούς στους χώρους του Νοσοκομείου. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίδεται στη φροντίδα / εμβολιασμό των οικόσιτων ζώων. Όλα τα μέτρα προστασίας βέβαια, εξατομικεύονται και εξαρτώνται από το βαθμό ανοσοκαταστολής^{27,30,33}.

ΔΙΑΤΡΟΦΗ. Η φροντίδα της θρέψης του παιδιού είναι κομβική τόσο στην πρόληψη όσο και στην αντιμετώπιση της λοίμωξης. Το φτωχό ή ακατάλληλης σύνθεσης φαγητό (καθώς και η έλλειψη ύπνου φυσικά) οδηγούν σε ανίσχυρο ανοσοποιητικό σύστημα και καθιστούν το παιδί ευάλωτο σε λοιμώξεις. Μία σειρά μέτρων που συνδέονται με τη διατροφή και την πρόληψη της λοίμωξης είναι τα ακόλουθα: αποφυγή ειδών διατροφής όπως τριμμένο πιπέρι, καρύδια και ξηροί καρποί γενικότερα που θα μπορούσαν να περιέχουν μύκητες. Υγιεινή μέθοδος παρασκευής τροφής. Βρώση μόνο καλά μαγειρεμένων φαγητών (βρασμός, ψήσιμο). Αποφυγή ωμών λαχανικών για να μειωθεί ο κίνδυνος βακτηριακών και μυκητιασικών λοιμώξεων. Αποφυγή βρώσης φαγητών ή πόσης νερού / υγρών μετά από παραμονή μιας ώρας αυτών στο δωμάτιο και αποφυγή φαγητού προηγούμενης ημέρας. Τα φαγητά δεν πρέπει να αποθηκεύονται στο δωμάτιο. Αποφυγή φαγητών τύπου «delivery». Το νερό θα πρέπει να είναι φιλτραρισμένο, κατά περιπτώσεις να βράζεται ενώ το εμφιαλωμένο δεν είναι πάντα αθώο^{27,30,33}.

ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΙ. Όσον αφορά τα εμβόλια, δε θα πρέπει να χορηγούνται αυτά που περιλαμβάνουν ζώντες ιούς τουλάχιστον τους πρώτους 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας. Η επανέναρξη του προγράμματος εμβολιασμού απαιτεί την πάροδο τουλάχιστον 6 μηνών από το τέλος της αντινεοπλασματικής θεραπείας. Εμβολιασμοί κατά του πνευμονιοκόκκου, αιμοφίλου, μηνιγγιτιδοκόκκου είναι πολύ σημαντικοί. Εμβόλιο έναντι του ιού του έρπητα ζωστήρα (VZV) σε παιδιά με λευχαιμία κατά τη συντήρηση προτείνεται επίσης. Στα αδέρφια και γενικά το περιβάλλον δεν επιτρέπεται ο εμβολιασμός έναντι της πολιομυελίτιδας με τον

ζωντανό ιό. Ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο εμβολιασμός έναντι της γρίπης τους χειμερινούς μήνες και αυτό αφορά και τα παιδιά αλλά και τα άτομα που τα φροντίζουν και κυρίως τους επαγγελματίες υγείας. Ιδιαίτερες οδηγίες σχετικά με τον εμβολιασμό εφαρμόζονται στα μεταμοσχευθέντα παιδιά^{27,30,33,38}.

ΠΛΥΣΙΜΟ ΧΕΡΙΩΝ – ΥΠΕΥΘΥΝΟΤΗΤΑ ΠΡΟΣΩΠΙΚΟΥ. Στη φροντίδα του παιδιού με καρκίνο ο καθαρισμός και το πλύσιμο των χεριών ή η χρήση αλκοολούχου gel από το προσωπικό και τους συνοδούς αποτελεί ακρογωνιαίιο λίθο. Η διατήρηση του δέρματος των χεριών άθικτου και υγιούς είναι το κλειδί για να περιορισθεί η μετάδοση των μικροοργανισμών και οι λοιμώξεις. Απαιτούνται συμμόρφωση στην υγιεινή των χεριών, αύξηση της επαγρύπνησης και ανάπτυξη προγράμματος που θα προωθεί πρακτικές υγιεινής των χεριών. Στη φροντίδα του παιδιού με καρκίνο όσον αφορά τη λοίμωξη, η εκπαίδευση του προσωπικού και του περιβάλλοντος του παιδιού είναι ιδιαίτερα σημαντική όπως και η συμμόρφωση στους κανόνες. Σε κάθε περίπτωση ο ρόλος του αισθήματος προσωπικής ευθύνης καθενός από τα άτομα που φροντίζουν το παιδί είναι καθοριστικός^{30,33}.

Δ9. Αντιμετώπιση παιδιού με καρκίνο και υποψία λοίμωξης - ΜΕΘ

Δυστυχώς ακόμη και με την έγκαιρη χορήγηση των κατάλληλων αντιβιοτικών πολλοί ασθενείς καταλήγουν σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ), συχνά με πολλαπλή έκπτωση οργάνων. Ένας στους 3-4 παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς θα χρειαστεί για μία τουλάχιστον φορά νοσηλεία σε ΜΕΘ ανεξαρτήτως αιτιολογίας. Η σήψη – σηψαιμία ως αίτιο εισαγωγής στη ΜΕΘ κυμαίνεται σε διάφορες μελέτες από 8-36%. Οι 2 στις 3 εισαγωγές ογκολογικών ασθενών στη ΜΕΘ λόγω λοίμωξης οφείλονται σε συνδυασμό αναπνευστικής ανεπάρκειας και σοβαρής σήψης. Η συχνότητα μάλιστα της σοβαρής σήψης είναι τετραπλάσια σε ογκολογικούς ασθενείς σε σχέση με μη ογκολογικούς^{39,40,41}.

Η θνητότητα βέβαια όσον αφορά το σηπτικό shock σε παιδιά που εισάγονται στη ΜΕΘ δε διαφέρει μεταξύ αυτών που πάσχουν από καρκίνο ή όχι. Αντίθετα υπάρχει

αυξημένη θνητότητα των ογκολογικών ασθενών 6 μήνες μετά το σηπτικό shock και αυτό αποδίδεται στην κύρια νόσο και τη μη καλή εξέλιξή της στη συνέχεια. Από την άλλη πλευρά η πρόγνωση της σοβαρής σήψης είναι χειρότερη στα παιδιά στα οποία έχει προηγηθεί μεταμόσχευση σε σχέση με μη μεταμοσχευμένα σε συνδυασμό με παράγοντες όπως η παρουσία μυκητιασικής λοίμωξης και η ανάγκη για ινóτροπα και / ή μηχανικό αερισμό. Γενικότερα, παράγοντες που σχετίζονται με δυσμενή εξέλιξη σε παιδιά με καρκίνο και σήψη είναι η δυσλειτουργία οργάνων (και ο αριθμός αυτών), η αναπνευστική λοίμωξη, η διάρκεια της ουδετεροπενίας και η παρουσία πολλών κριτηρίων SIRS (Systemic inflammatory response syndrome).

Η θνητότητα σε ογκολογικούς ασθενείς που εισάγονται σε ΜΕΘ μπορεί να φθάσει το 85% όταν πρόκειται για αιματολογική κακοήθεια και το 97% μετά από μεταμόσχευση μυελού. Η θνητότητα έχει βέβαια βελτιωθεί τα τελευταία χρόνια λόγω βελτιωμένων προληπτικών μέτρων, καλύτερης – διαφορετικής επιλογής των ασθενών (πχ με βάση το κριτήριο του προσδόκιμου επιβίωσης) και πρώιμης στοχευμένης θεραπείας του σηπτικού shock³⁹.

Η αντιμετώπιση των παιδιών με καρκίνο και σηπτικό shock δε διαφέρει από τους μη ογκολογικούς ασθενείς με σηπτικό shock: Στα δυνητικά όπλα αντιμετώπισης του σηπτικού shock περιλαμβάνεται η άμεση έναρξη ευρέως φάσματος αντιβίωσης, η χρήση αυξητικού παράγοντα των πολυμορφοπυρήνων και η χρήση ινóτροπων. Η χρήση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης, εξωσωματικής υποστήριξης, μετάγγισης λευκών αιμοσφαιρίων ή η πλασμαφαίρεση παραμένουν αμφιλεγόμενα⁴⁰.

Η νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας είναι επιβεβλημένη όταν απαιτείται εξειδικευμένη υποστήριξη: πχ η έγκαιρη έναρξη μηχανικού αερισμού μπορεί να αποδειχθεί σωτήρια σε περιπτώσεις εξελισσόμενης αναπνευστικής ανεπάρκειας. Επιπλέον, η ΜΕΘ αποτελεί κρίσιμη επιλογή για τη διενέργεια διαγνωστικών παρεμβάσεων όπως η βρογχοσκόπηση ή η βρογχοπνευμονική έκπλυση⁴⁰.

Βασική αρχή εισαγωγής στην ΜΕΘ αποτελεί η αυξημένη αλλά και ουσιώδης πιθανότητα του ασθενούς να ωφεληθεί από την εντατική θεραπεία. Ο σχεδιασμός ομάδων κινδύνου για την πρόβλεψη σοβαρών λοιμώξεων και ο καθορισμός κριτηρίων για την έγκαιρη εισαγωγή σε μονάδες εντατικής θεραπείας είναι καθοριστικής σημασίας. Απαιτούνται: καθορισμός και μελέτη παραγόντων κινδύνου, μελέτη της επίδρασης της νοσηλείας σε ΜΕΘ στην επιβίωση των ασθενών, μελέτη και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων σε ασθενείς που λαμβάνουν εντατική θεραπεία στις ογκολογικές κλινικές, καθορισμός του κατάλληλου χρόνου εισαγωγής στην ΜΕΘ και οργάνωση μελλοντικών πρωτοκόλλων. Ουσιαστικά απαιτούνται νέα ή εξέλιξη παλαιότερων συστημάτων βαθμολόγησης κινδύνου και εισαγωγής στη ΜΕΘ με κριτήριο την ηλικία, τη νόσο και κλινικές - εργαστηριακές παραμέτρους.

Εμπειρικά (καθώς δεν υπάρχουν αξιόπιστες κλίμακες, στα παιδιά τουλάχιστον) θα μπορούσε να πει κανείς πως σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια και / ή SatO₂ <90% και / ή PCO₂ >50mmHg, υπόταση, ταχυκαρδία και μειωμένη διούρηση αποτελούν κριτήρια εισαγωγής (σε συνδυασμό). Αντίθετα, ασθενείς με ελεγχόμενη καρδιακή συχνότητα, αρτηριακή πίεση, κορεσμό και ταχύτητα επαναπλήρωσης τριχοειδών ≤2 sec μπορούν να αντιμετωπισθούν αρχικά εκτός ΜΕΘ.

Η σειρά προτεραιότητας εισαγωγής θα μπορούσε να καθορισθεί ως εξής:

1. Οι ασθενείς που δεν μπορούν υποστηριχθούν ουσιαστικά και αποτελεσματικά εκτός ΜΕΘ
2. Αυτοί που απαιτούν παρακολούθηση για άμεση παρέμβαση
3. Ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση αλλά με μειωμένο προσδόκιμο λόγω της κύριας νόσου. Συνήθως μάλιστα δεν εισάγονται οι ασθενείς οι οποίοι κρίνονται είτε σε πολύ καλή είτε σε πολύ άσχημη κατάσταση. Δυστυχώς διαπιστώνεται έλλειψη πολυκεντρικών μελετών και τα κριτήρια εισαγωγής στη ΜΕΘ βασίζονται σε μικρό αριθμό κλινικών μελετών με ανομοιογενείς ομάδες ασθενών^{39,40,41}.

Ε. ΕΜΠΥΡΕΤΗ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ

Η ουδετεροπενία αποτελεί από μόνη της σημαντικό παράγοντα για σοβαρές βακτηριακές και μυκητιασικές λοιμώξεις⁴². Τα παιδιά με καρκίνο είτε λόγω της νόσου είτε συνηθέστερα λόγω της χημειοθεραπείας παρουσιάζουν περιόδους ουδετεροπενίας κατά τη διάρκεια των οποίων οι εμπύρετοι ασθενείς βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για ανάπτυξη μικροβιαμίας⁴³.

Ο πυρετός είναι μία πολύ καλά μελετημένη επιπλοκή στους ουδετεροπενικούς ασθενείς με καρκίνο⁴⁴. Στους ασθενείς αυτούς ο πυρετός μπορεί να είναι η πρώτη (πρώιμη) αλλά ίσως και η μοναδική κλινική ένδειξη σοβαρής λοίμωξης⁴⁵⁻⁴⁷. Λόγω της υψηλής νοσηρότητας και θνητότητας η αξιολόγηση της πηγής και της σοβαρότητας της λοίμωξης πρέπει να είναι ταχεία σε έναν ουδετεροπενικό ασθενή. Τα αντιβιοτικά πρέπει να χορηγούνται όσο το δυνατόν πιο σύντομα. Η έναρξη χορήγησης αυτών πέραν της μίας ώρας μετά την έναρξη του εμπυρέτου έχει συνδεθεί με σοβαρές επιπλοκές ακόμη και θάνατο⁴⁸. Μέχρι πρόσφατα, η νοσηλεία με εμπειρική αντιβίωση και η παρακολούθηση αποτελεί την «standard of care» αντιμετώπιση^{47,49-51}. Ενδεχόμενες καθυστερήσεις οδηγούν σε σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Η χορήγηση συνδυασμού μίας β-λακτάμης και αμινογλυκοσίδης αποτελεί μία κοινή επιλογή έχοντας στη σκέψη την αντιμετώπιση Gram αρνητικών βακτηρίων που συνήθως είναι αιτίας σήψης σε αυτούς τους ασθενείς και μάλιστα σοβαρής⁵². Η μονοθεραπεία έχει εφαρμοστεί επίσης ως επιλογή αλλά θα πρέπει να καθοριστεί και σε ποιους ασθενείς επιλέγεται να χορηγείται⁴⁶. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Infectious Diseases Society of America (IDSA) είναι απαραίτητη η προσθήκη αντιμυκητιασικού σε ασθενείς με επιμένοντα πυρετό (4-7 μέρες) υπό εμπειρική αντιβίωση ευρέως φάσματος και χωρίς εστία πυρετού²⁸.

Η πολιτική αυτή έχει οδηγήσει σε μείωση της θνητότητας αλλά με αυτή την πολιτική περίπου 2/3 αυτών των παιδιών θεραπεύονται στις μέρες μας χωρίς να έχει εντοπιστεί εστία πυρετού^{31,53}, Επιπλέον οδηγεί σε διαγνωστικές εξετάσεις, υψηλό κόστος για τις οικογένειες και το σύστημα [~ \$12,000 ανά επεισόδιο

(\$2015)^{20,54,55]} και διάσπαση της οικογενειακής ζωής. Τα αντιβιοτικά χορηγούνται μάλιστα για τουλάχιστον 3 μέρες και συχνά πολύ περισσότερο παρά την αδυναμία μικροβιολογικής διάγνωσης. Η παρατεταμένη νοσηλεία οδηγεί σε αποικισμό με ανθεκτικά νοσοκομειακά μικρόβια λόγω και της ευρείας χρήσης ευρέως φάσματος ABO στις ογκολογικές μονάδες⁴⁷. Η ευρεία και ελεύθερη χρήση αντιβίωσης έχει προκαλέσει επίσης αυξημένη επίπτωση επιλοιμώξεων και ειδικά μυκητιασικών⁵⁶.

ΣΤ. ΜΙΚΡΟΒΙΑΙΜΙΑ (ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ & ΜΥΚΗΤΑΙΜΙΑ)

ΣΤ1. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΜΙΚΡΟΒΙΑΙΜΙΑΣ

Η συχνότητα της μικροβιαίμιας κατά τη διάρκεια της φροντίδας του παιδιού με καρκίνο ποικίλλει ευρύτατα από 6.1% - 30%^{17,37,57-61}. Συνήθως στις μελέτες καταγράφονται και αναλύονται τα επεισόδια βακτηριαίμιας καθώς η συχνότητα μυκηταιμίας είναι συγκριτικά ελάχιστη. Για το λόγο αυτό συχνά, όπως και στην παρούσα ανασκόπηση, οι όροι μικροβιαίμια και βακτηριαίμια ταυτίζονται. Όσον αφορά την ύπαρξη διαφορών ως προς τη συχνότητα της μικροβιαίμιας, αυτές σχετίζονται κυρίως με την ετερογένεια των μελετούμενων πληθυσμών: τύπος καρκίνου, αντινεοπλασματικά πρωτόκολλα, μονάδες και συστήματα υγείας, ανοσολογικό status (πχ ουδετεροπενία ή όχι, μεταμόσχευση μυελού ή όχι) και μία σειρά άλλων παραγόντων που τελικά είναι ταυτόσημοι με εκείνους που αξιολογούνται ως προγνωστικοί της εμφάνισης μικροβιαίμιας.

Η συχνότητα της μικροβιαίμιας αλλά και το είδος των παθογόνων που αναπτύσσονται σχετίζονται επίσης και με το βαθμό της συμμόρφωσης με τις κατευθυντήριες οδηγίες στην καθημερινή κλινική πρακτική. Συνεπώς, η αυστηρή εφαρμογή των οδηγιών ως προς τον ορισμό της βακτηριαίμιας ή των CLABSIs μπορεί να οδηγήσει σε μη καταγραφή - αξιολόγηση όλων των επεισοδίων μικροβιαίμιας στα οποία ένας κοινός αποικιστής του δέρματος, όπως ο *Staphylococcus Coagulase negative*, αναπτύσσεται σε λιγότερες από δύο καλλιέργειες από ξεχωριστές πηγές. Αυτή η πολιτική ενδεχομένως εξηγεί τη χαμηλή επίπτωση μικροβιαίμιας τουλάχιστον όσον αφορά τα συγκεκριμένα

παθογόνα (μείωση περίπου 19%)⁶². Συνεπώς πρέπει να συνεκτιμάται η εξαίρεση αυτών των επεισοδίων ενώ δεν είναι λίγοι εκείνοι που προτείνουν να συνεκτιμάται η κλινική κατάσταση και να προσαρμόζεται η κλινική πρακτική (πχ viridans streptococci μικροβιαίμια σε ασθενείς με σοβαρή βλεννογονίτιδα λόγω ΧΘ)^{62,63}. Η άμεση έναρξη αντιβίωσης μετά τη λήψη καλλιέργειών θα πρέπει επίσης να συνεκτιμάται καθώς μειώνεται με αυτόν τον τρόπο η πιθανότητα ανάπτυξης παθογόνου σε νέα καλλιέργεια και συνεπώς να μην πληρούνται κατ' αυτόν τον τρόπο τα κριτήρια για «πραγματική» μικροβιαίμια (δεύτερη καλλιέργεια θετική)⁵⁸.

ΣΤ2. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑΣ ΣΤΟ ΠΑΙΔΙ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ

Η βακτηριαιμία θεωρείται ως μία σοβαρή επιπλοκή κατά τη διάρκεια της θεραπείας των παιδιών με καρκίνο. Παρ' όλα αυτά δεν είναι όλα τα επεισόδια βακτηριαιμίας απειλητικά για τη ζωή και αντίστροφα σε πολλές άλλες δυνητικά απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις δεν διαπιστώνεται τουλάχιστον εργαστηριακά βακτηριαιμία⁶⁴. Σε κάθε περίπτωση βέβαια, η βακτηριαιμία στο παιδί με καρκίνο και ειδικότερα σε αυτό με ουδετεροπενία συνδέεται με σημαντική θνητότητα^{65,66}. Επιπλέον η βακτηριαιμία αυξάνει τη νοσηλεία έως και 13 μέρες και η σήψη κατά 21 μέρες⁵⁸ ενώ και το κόστος είναι υψηλό: \$45,000 ανά επεισόδιο CLABSI (\$2005)^{67,68}.

Συνολικά, ένα μικρός αριθμός ασθενών αναπτύσσουν τελικά βακτηριαιμία (~20% επί εμπύρετης ουδετεροπενίας) και ακόμη μικρότερος επεισόδια σηπτικού shock^{69,70}. Ουσιαστικά οι αρνητικές καλλιέργειες αίματος και η απουσία κλινικής εστίας σε πάνω από τους μισούς ασθενείς με εμπύρετο ουδετεροπενία υποδεικνύει πως συνήθως απουσιάζει η σοβαρή λοίμωξη κατά το επεισόδιο της εμπύρετης ουδετεροπενίας^{51,71,72}. Παρ' όλα αυτά υπάρχουν ουσιαστικές ενδείξεις που υποστηρίζουν ότι η πλειοψηφία των εμπύρετων επεισοδίων στην ουδετεροπενία οφείλονται σε βακτήρια παρά το γεγονός πως οι καλλιέργειες αίματος είναι αρνητικές στην πλειοψηφία των περιπτώσεων¹¹.(14-16).

Θα ήταν ιδανικό λοιπόν να μπορούσαν να εντοπιστούν αντικειμενικοί παράγοντες οι οποίοι θα επέτρεπαν την ταξινόμηση ασθενών σε μία ομάδα χαμηλού κινδύνου για μικροβιαίμια. Οι ασθενείς αυτοί θα μπορούσαν να αντιμετωπιστούν με βραχείας

διάρκειας αντιβίωση ή ακόμη και κατ' οίκον^{69,73-75} βασισμένοι σε συγκεκριμένες στρατηγικές και δείκτες. Οι δείκτες που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν (πχ δείκτες φλεγμονής), για να αναδείξουν την παρουσία σοβαρής λοίμωξης προκαλούν συχνά σύγχυση εξαιτίας της επίδρασης της ΧΘ ή και της ίδιας της νόσου⁴⁶. Δεν υπάρχει επί της ουσίας «ένας» αξιόπιστος δείκτης για τη διάκριση της σοβαρής λοίμωξης από άλλες αιτίες πυρετού στο παιδί με καρκίνο⁷⁶.

ΣΤ3. ΣΤΡΩΜΑΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΜΙΚΡΟΒΙΑΙΜΙΑΣ

Συνεπώς μία έγκυρη κλίμακα βαθμολόγησης κινδύνου (risk score) συστηματικά χρησιμοποιούμενη θα ήταν απόλυτα χρήσιμη για την αξιολόγηση και αντιμετώπιση αυτών των ασθενών⁴⁷. Σε κάθε περίπτωση υπάρχει ανάγκη χρήσης νέων βιοδεικτών. Αυτοί οι πρώιμα αξιολογήσιμοι βιοδείκτες έχοντας υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα θα μπορούσαν να αλλάξουν την προσέγγιση στην φροντίδα του ασθενούς, από τη επιτήρηση και διάγνωση έως την αξιολόγηση και τη θεραπεία⁴⁶.

Κατά τη διάρκεια των περασμένων δεκαετιών έγιναν προσπάθειες για να καθοριστούν ομάδες κινδύνου για μικροβιαμία με στόχο να μειωθούν οι εισαγωγές, τα ανθεκτικά μικρόβια, να αποφευχθούν οι ενδονοσοκομειακές επιπλοκές και να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής του παιδιού και της οικογένειας^{77,78}. Στους ενηλίκους έχουν καθιερωθεί σε ένα βαθμό κατηγοριοποιήσεις σε ομάδες κινδύνου για βακτηριαιμία⁷⁹⁻⁸². Παρ' όλο που και στα παιδιά έχουν γίνει προσπάθειες ανάπτυξης παρόμοιας κατηγοριοποίησης με αναδρομικές^{57,64,83-88}, προοπτικές^{63,89-92} και μελέτες αξιολόγησης²⁴ οι παιδίατροι ογκολόγοι δε δείχνουν πρόθυμοι να τις υιοθετήσουν⁷⁸ καθώς στο επίπεδο του ασθενούς και της εξατομίκευσης των πολιτικών αυτών διαπιστώνεται αναποτελεσματικότητα⁴⁷.

Τα μοντέλα αυτά χρησιμοποιούν συνήθως κλινικές παραμέτρους όπως η υπόταση, η ένταση της θεραπείας ή η υποτροπή της νόσου ώστε να κατηγοριοποιείται ένας ασθενής ως υψηλού κινδύνου όταν οι παράμετροι αυτές είναι παρούσες και ως χαμηλού κινδύνου όταν είναι απύσες⁶⁹. Επιπλέον έχουν χρησιμοποιηθεί δείκτες φλεγμονής για τον καθορισμό κινδύνου για βακτηριαιμία^{47,69}. Η ποικιλία των

παραμέτρων που έχουν χρησιμοποιηθεί καθιστά τη συγκρισιμότητα μεταξύ των μελετών δύσκολη. Σύμφωνα με τις πλέον πρόσφατες οδηγίες, οι ασθενείς με πυρετό και ουδετεροπενία μπορεί να διακριθούν σε ομάδες κινδύνου με βάση τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: < 500 πολυμορφοπύρηνα / mL, αναμενόμενη διάρκεια ουδετεροπενίας > 7 μέρες, ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια, ευρήματα συννοσηρότητας (αιμοδυναμική αστάθεια, βλεννογονίτιδα, νευρολογικά ευρήματα ή διαταραχές συνείδησης, λοίμωξη κεντρικού φλεβικού καθετήρα, διηθήσεις πνεύμονα, υποξαιμία, χρόνια πάθηση πνεύμονα), ασθενείς με Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία (ΟΜΛ) ή βρεφική Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία (ΟΛΛ), πρόσφατα μεταμοσχευθέντες με μυελό των οστών (<30 μέρες)²⁸.

Αν και υπάρχουν ενδείξεις ετερογένειας ως προς τον κίνδυνο, πιθανολογείται πως τα μισά τουλάχιστον παιδιά θα επωφελούνταν από μία λιγότερο επιθετική πολιτική βασιζόμενοι στην πιθανότητα κινδύνου: πρώιμο εξιτήριο, βραχύτερη χρήση και μάλιστα από του στόματος αντιβιοτικών ή ιδανικά εξωτερική θεραπεία^{17,91,93}.

ΣΤ4. ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ ΛΟΓΩ ΜΙΚΡΟΒΙΑΙΜΙΑΣ

Η θνητότητα λόγω μικροβιαίμιας στο παιδί με καρκίνο παρουσιάζει επίσης διακύμανση λόγω της ετερογένειας των πληθυσμών: οι περισσότεροι ερευνητές μελετούν περιπτώσεις εμπύρετης ουδετεροπενίας αλλά υπάρχουν και μελέτες που αξιολογούν ασθενείς ανεξαρτήτως του αριθμού των πολυμορφοπυρήνων ή ακόμη και μεταμοσχευθέντες ασθενείς.

Αναφέρεται συχνότητα εισαγωγής σε ΜΕΘ λόγω μικροβιαίμιας έως και 15%⁵⁸ ενώ η σχετιζόμενη με εμπύρετη ουδετεροπενία θνητότητα κυμαίνεται από 5–11% στους ενήλικους και από 2–6% στα παιδιά^{31,37,45,93-96}. Παρ' όλα αυτά υπάρχουν μελέτες με χαμηλή αναφερόμενη θνητότητα 0.5-1.8%^{97,98,99}. Αυτό πιθανώς οφείλεται στην έγκαιρη έναρξη επιθετικής θεραπείας σε περίπτωση πυρετού ή κλινικών σημείων λοίμωξης^{63,100}. Σε κάθε περίπτωση υπάρχει διακύμανση στη θνητότητα ακόμη και σε μονάδες της ίδιας χώρας ή και διαχρονική εξέλιξη με τάσεις βελτίωσης λόγω εξελίξεων στην αντιμετώπιση¹⁰¹.

Z. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΣΤΟ ΠΑΙΔΙ, ΘΕΡΑΠΕΙΑ - ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΗ / ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Όπως ήδη έχει αναδειχθεί η διαχείριση θεμάτων που έχουν σχέση με τον καρκίνο στο παιδί και ειδικότερα την υποστηρικτική αγωγή συμπεριλαμβανομένης της αντιμετώπισης των λοιμώξεων δεν μπορεί να μελετηθεί χωρίς αναφορές στις διοικητικές, κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις. Μελετώντας τη βιβλιογραφία η οικονομική επιβάρυνση που προκαλεί η αντιμετώπιση του καρκίνου στο παιδί στην οικογένεια και το σύστημα υγείας είναι προφανής^{29, 102}. Οι υψηλού κινδύνου ασθενείς μάλιστα, αυτοί με υποτροπές και οι μεταμοσχευμένοι παρουσιάζουν σαφώς υψηλότερο κόστος¹⁰². Σε σχετική μελέτη διαπιστώνεται πως το συνολικό κόστος για 3 χρόνια θεραπείας ήταν \$100000 / παιδί (\$2005). Τα μισό κόστος αφορά τους πρώτους 4.5 μήνες από τη διάγνωση ενώ επίσης το μισό κόστος αφορά μόνο το 12.7% των ασθενών (πιο συχνά ΟΜΛ, μεταμόσχευση, εισαγωγή σε ΜΕΘ). Ανεξάρτητοι παράγοντες που εντοπίστηκαν να επιδρούν στο συνολικό κόστος ήταν η μεταμόσχευση, η εισαγωγή στη ΜΕΘ και ο θάνατος εντός τριών ετών από τη διάγνωση. Εισαγωγή στη ΜΕΘ για διάφορες αιτίες (μεταξύ αυτών και η λοίμωξη) συνδεόταν πιο συχνά με μεταμόσχευση, θάνατο εντός 3 ετών από τη διάγνωση, ΟΜΛ, όγκοι Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ). Αντίθετα αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες για εισαγωγή στη ΜΕΘ ήταν η διάγνωση λεμφώματος και οι συμπαγείς όγκοι. Σύμφωνα με τα ανωτέρω δεδομένα επίσης, η αποτυχία της θεραπείας δεν οδηγεί μόνο στο θάνατο αλλά και σε επιπλέον κόστος¹⁰³. Ακόμη όμως και σε τύπους καρκίνου που όπως αναφέρθηκε νωρίτερα δεν υπάρχει συσχέτιση με συχνότερη εισαγωγή σε ΜΕΘ, το κόστος της νοσηλείας και κυρίως ένας συνδεόμενος με αυτό παράγοντας, το εισόδημα της οικογένειας, σχετίζεται με χειρότερη έκβαση (όταν το εισόδημα είναι μικρότερο). Συνεπώς όχι μόνο παράγοντες της νόσου αλλά και τα οικονομικά επιδρούν στην έκβαση¹⁰⁴.

Η διαφορά ως προς την έκβαση ανάλογα με το κοινωνικοοικονομικό status (socioeconomic status - SES) της οικογένειας αναδεικνύεται ποικιλοτρόπως στη

βιβλιογραφία. Σε μελέτη παιδιών με ΟΛΛ στις ΗΠΑ διαπιστώθηκε πως εκείνα που ζουν σε περιοχές με μεγαλύτερη αναλογία φτώχειας, έχουν 1.8 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα θνητότητας¹⁰⁵.

Από την άλλη πλευρά η ίδια η νόσος επιδρά στο εισόδημα της οικογένειας αλλά και στην αυξημένη επίπτωση ανεργίας. Μεταξύ των γονέων παιδιών με καρκίνο υπάρχει αυξημένη αναλογία απώλειας εργασίας και εισοδήματος εξαιτίας της νόσου και αυτό γίνεται ακόμη πιο εμφανές σε οικογένειες με ήδη χαμηλότερο SES¹⁰⁶. Η επίδραση του SES γίνεται εμφανής όχι μόνο κατά την αντιμετώπιση της νόσου αλλά και κατά την αποθεραπεία και την παρακολούθηση. Το υψηλότερο SES συνδέεται με φροντίδα σε εξειδικευμένα κέντρα για επιβιώσαντες ενώ το χαμηλότερο με παρακολούθηση σε ιατρικά κέντρα γενικής περίθαλψης (όσον αφορά τους επιβιώσαντες - survivors)¹⁰⁷. Συγκεντρωτικά θα μπορούσαμε να πούμε πως τα σημαντικότερα έξοδα για τις οικογένειες με καρκίνο είναι οι μετακινήσεις και οι εκτός ασφαλιστικής κάλυψης πληρωμές ενώ καθοριστικά επιδρούν, οδηγώντας σε ένα φαύλο κύκλο, η απώλεια εισοδήματος – επελθούσα ανεργία και η ανικανότητα ένταξης σε προγράμματα υποστήριξης¹⁰⁸.

Όλα αυτά έχουν επίδραση στην ποιότητα ζωής του ασθενούς και της οικογένειας, τη σταθερότητα - δέσιμο της οικογένειας και γενικότερα την ευτυχία – ευμάρεια. Οι επιδράσεις είναι μακρόχρονες με επιβάρυνση χρεών και δανείων χρόνια μετά τη νόσο. Οι επαγγελματίες υγείας δεν πρέπει να αντιμετωπίζουν συνεπώς μόνο τη νόσο και το stress από αυτή αλλά και τους ανωτέρω παράγοντες¹⁰⁸.

Με δεδομένο λοιπόν πως τα παιδιά οικογενειών χαμηλότερου SES έχουν χειρότερη έκβαση (ΗΠΑ), η ερμηνεία που δίδεται σε αυτό το εύρημα συνδέεται με πρόωμη εγκατάλειψη της θεραπείας, αυξημένη θνητότητα από τοξικότητα (συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης) οφειλόμενη σε ελλιπή υποστηρικτική αγωγή και τέλος σε ύπαρξη γεωγραφικών φραγμών¹⁰⁹. Παιδιά με καρκίνο Ισπανικής καταγωγής μεγαλύτερα από 12 ετών ή από μονογονεϊκές οικογένειες έχουν μικρότερη συμμόρφωση με τη θεραπεία και χειρότερη έκβαση με όρους ελεύθερης

υποτροπής επιβίωσης (relapse-free survival). Όταν συνυπολογίζεται η ασφαλιστική κάλυψη γίνονται πιο εμφανείς οι ανισότητες (πχ λόγω καθυστερημένης διάγνωσης). Ασθενείς με δημόσια ασφάλεια (Medicaid), μη έχοντας πλήρες εύρος ασφαλιστικής κάλυψης παρουσιάζουν χειρότερη έκβαση και αυτό ερμηνεύει σε ένα βαθμό τη χειρότερη έκβαση σε περιοχές φτώχειας¹¹⁰. Σε παιδιά με ΟΜΛ διαπιστώθηκαν οι ακόλουθοι παράγοντες συνδεόμενοι με θνητότητα: χαμηλή εκπαίδευση και ασταθής οικογένεια - μετακινήσεις - μετανάστες¹¹¹. Αντίθετα άλλοι ερευνητές δε διαπίστωσαν σύνδεση της εκπαίδευσης των γονέων και του εισοδήματος με την EFS¹¹².

Σε κάθε περίπτωση τα ευρήματα διαφοροποιούνται με κριτήριο τον τύπο του καρκίνου χωρίς να μπορούν επαρκώς να ερμηνευτούν τα αντικρουόμενα ευρήματα. Σε μελέτη ασθενών με όγκο εγκεφάλου, διαπιστώθηκε πως το χαμηλό SES και η φυλή (Ισπανικής καταγωγής) συνδέονται με προχωρημένη νόσο λόγω καθυστερημένης διάγνωσης. Αντίθετα η απόσταση του τόπου κατοικίας από το νοσοκομείο δε φαίνεται να επιδρά¹¹³. Σε άλλη μελέτη σε παιδιά με συμπαγείς όγκους (αλλά όχι ΚΝΣ), οι ισπανικής καταγωγής και οι African American διαγιγνώσκονται με τη νόσο σε πιο προχωρημένο στάδιο αλλά σε αυτή τη μελέτη ούτε η απόσταση από το νοσοκομείο ούτε το SES δεν επιδρά¹¹⁴.

Σε χώρες όπως οι ΗΠΑ όπου υπάρχουν διαφοροποιήσεις στη σύνθεση του πληθυσμού όσον αφορά τη φυλή, διαπιστώνονται διαφορές όσον αφορά το κοινωνικοοικονομικό status και την περιοχή διαβίωσης ανάλογα με την φυλετική καταγωγή και αυτό θα μπορούσε να είναι μία πιθανή ερμηνεία στις διαφορές ως προς την έκβαση. Παιδιά African American και Ισπανικής καταγωγής έχουν αυξημένο κίνδυνο θνητότητας σε σχέση με εκείνα λευκής φυλής (Hispanic: HR, 1.18; 95% CI, 1.01-1.39; non-Hispanic black: HR, 1.31; 95% CI, 1.03-1.66). Ακόμη και σε περιοχές με γενικότερα υψηλό επίπεδο φτώχειας διαπιστώθηκε διαφορά 21.7% στην ολική επιβίωση μεταξύ λευκών (μη Ισπανικής καταγωγής) παιδιών και African American (5-year OS, 91.2%; 95% CI, 88.6-93.2 vs 5-year

OS, 69.5%; 95% CI, 61.5-76.1)¹⁰⁵. Σε άλλες 3 μελέτες με 18485 συνολικά παιδιά με ΟΛΛ, διαπιστώθηκε πως παιδιά African American, ισπανικής καταγωγής, παιδιά Ινδιάνων και κατοίκων Αλάσκας είχαν σαφώς χειρότερη συνολική επιβίωση από παιδιά Λευκής φυλής (μη ισπανικής καταγωγής) και Ασιάτες^{112,115,116}. Αντίθετα σε άλλη μελέτη¹¹⁷ στις ΗΠΑ, σε παιδιά με ΟΛΛ, δε διαπιστώνεται διαφορά λευκών και African American ως προς την επιβίωση. Παρ' όλα αυτά και εδώ διαπιστώνεται υψηλότερη επιβίωση στα Λευκής καταγωγής παιδιά μεταξύ των ασθενών υψηλού κινδύνου και αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στις υψηλότερες οικονομικές απαιτήσεις των ασθενών αυτών. Είναι δεδομένο άλλωστε πως οι African American οικογένειες έχουν πιο συχνά δημόσια ασφάλεια γεγονός που συνδέεται με χαμηλότερη πρόσβαση στο σύστημα και συνεπώς με επίδραση στην έκβαση. Παρ' όλα αυτά στη μελέτη αυτή οι διαφορές ως προς την έκβαση λευκών και African American δε βρέθηκαν να σχετίζονται με το SES και συνεπώς άλλοι παράγοντες θα πρέπει να αναζητηθούν¹¹⁷. Επιπλέον, και άλλες μελέτες δεν έδειξαν διαφορές ως προς την έκβαση σε σχέση με τη φυλή, τονίζοντας μάλιστα πως δεν υπήρχαν διαφορές ως προς την πρόσβαση συνδεδεμένες με τη φυλή¹¹⁸.

Οι ανισότητες στην επιβίωση σε σχέση με το SES δε περιορίζονται στις ΗΠΑ όπως θα ήταν αναμενόμενο λόγω του Φιλελεύθερου συστήματος υγείας και της πρόσβασης σε αυτό σε συνδυασμό με το βαθμό ασφαλιστικής κάλυψης, αλλά επεκτείνονται και στη Βρετανία, τη χώρα όπου κατεξοχήν υφίσταται Εθνικό Σύστημα Υγείας και δεν υπάρχουν θεωρητικά τουλάχιστον ανισότητες ως προς την πρόσβαση¹¹⁹. Εμμέσως, το ίδιο διαπιστώνεται και σε άλλες χώρες με ισχυρό και κυρίαρχο Εθνικό Σύστημα Υγείας όπως η Σουηδία όπου σε σχετικές μελέτες διαπιστώνεται σαφής συσχέτιση της νόσου με την επίδραση στα οικονομικά της οικογένειας και το εργασιακό status με συνεπακόλουθο ένα φαύλο κύκλο μείωσης εισοδήματος λόγω νόσου και επίδρασης όχι μόνο στην έκβαση της νόσου αλλά και στο δομή συνοχή και ευμάρεια της οικογένειας: Το εισόδημα των γονέων μειώνεται σημαντικά μετά τη διάγνωση του καρκίνου – κυρίως για τις μητέρες και

μέσα στα πρώτα 6 χρόνια από τη διάγνωση. Οι μητέρες πιο πιθανό να σταματούν να εργάζονται (τυπικά η μητέρα είναι αυτή που διακόπτει τη δουλειά της)¹⁰⁸ ενώ γενικά η μικρή ηλικία των γονιών, το χαμηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης και η ιδιότητα του μετανάστη είναι παράγοντες μεγαλύτερης μείωσης εισοδήματος¹²⁰. Αντίθετα, η υψηλότερη εκπαίδευση συνδέεται με μικρότερα ποσοστά ανεργίας στις μητέρες. Οι πολυμελείς οικογένειες αντιμετωπίζουν περισσότερα προβλήματα ανεργίας ενώ ο τύπος καρκίνου άρα και η βαρύτητα – διάρκεια θεραπείας και οι επιπλοκές συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο¹²¹.

Τα ανωτέρω ευρήματα σχετικά με το SES επιβεβαιώνονται σε υπανάπτυκτες χώρες με εκτεταμένα προβλήματα SES και η σύνδεση SES – έκβασης γίνεται περισσότερο ορατή. Στις χώρες αυτές διαπιστώνεται σαφώς χειρότερη έκβαση σε παιδιά με ΟΛΛ και η αιτιολογία αυτού του ευρήματος συνδέεται με κακή διατροφή και κυρίως λοιμώξεις. Επιπλέον στις χώρες αυτές είναι συνήθης η εγκατάλειψη της θεραπείας ενώ σε αρκετές περιπτώσεις είναι πιθανή και η ανυπαρξία θεραπείας. Ουσιαστικά η συνολική επιβίωση συνδέεται μόνο με το SES και όχι τους άλλους γνωστούς παράγοντες που αφορούν τις Δυτικές χώρες¹²².

Παράγοντες που επηρεάζουν τις χώρες χαμηλού – μέσου εισοδήματος είναι η καθυστερημένη εμφάνιση στο νοσοκομείο και η υποδιάγνωση, υψηλά ποσοστά εγκατάλειψης της θεραπείας, υποθρεψία και άλλες συννοσηρότητες, μη επαρκής υποστηρικτική και παρηγορητική αγωγή και περιορισμένη πρόσβαση σε θεραπείες¹²³.

Περίπου 200000 παιδιά και έφηβοι διαγιγνώσκονται με καρκίνο κάθε χρόνο παγκοσμίως. Το 80% αφορά χαμηλού – μέσου εισοδήματος χώρες στις οποίες μάλιστα συμβαίνει το 90% των θανάτων¹²³. Η ανάπτυξη προγραμμάτων και κέντρων παιδιατρικής ογκολογίας έχει οδηγήσει σε δραματική βελτίωση σε χώρες όπως η Βραζιλία και το Ελ Σαλαβαδόρ^{124,125} αναδεικνύοντας το ρόλο του συστήματος υγείας και των κοινωνικοοικονομικών παραγόντων.

5. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η ανασκόπηση διεξήχθη σύμφωνα με τις οδηγίες περί συστηματικής ανασκόπησης στον τομέα «φροντίδα υγείας» (Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care")¹²⁶. Αναζητήθηκαν μελέτες (μόνο στην Αγγλική γλώσσα) σχετικές με προγνωστικούς παράγοντες μικροβιαμίας στα παιδιά με καρκίνο. Συμπεριλήφθησαν τόσο προοπτικές όσο και αναδρομικές μελέτες αλλά και μελέτες ασθενών μαρτύρων.

Εφαρμόστηκε ηλεκτρονική στρατηγική αναζήτησης σχετικών δημοσιεύσεων έως και τον Φεβρουάριο 2017 στις ακόλουθες βάσεις δεδομένων: PUBMED /MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials. Χρησιμοποιήθηκαν ως λέξεις κλειδιά οι ακόλουθες (λέξεις - φράσεις μόνες ή σε συνδυασμό από τις ακόλουθες ομάδες): Α. "children", "childhood", "pediatric" Β. "cancer", "malignancies", "solid tumors", "Pediatric Oncology" Γ. "Blood Stream Infections (BSI)", "Bacteremia", "Fungemia", "Infection", "fever", "neutropenia", Δ. "prognostic", "predictive", "prediction", "factors", "variables"

Περαιτέρω αναζήτηση στις λίστες βιβλιογραφικών αναφορών άρθρων ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης διενεργήθη. Επιπλέον, κατά τη διάρκεια της μελέτης των άρθρων, συμπεριλήφθησαν σχετικές με την παρούσα ανασκόπηση μη πρωτογενώς ανευρεθείσες βιβλιογραφικές αναφορές που εντοπίστηκαν στις λίστες των βιβλιογραφικών αναφορών του κάθε άρθρου.

Οι παράγοντες που μελετήθηκαν σε σχέση με τη μικροβιαμία ταξινομήθηκαν στις ακόλουθες ομάδες προγνωστικών παραγόντων^{23,31,57-59,70,88,92}: Στην ανασκόπηση όσον αφορά την ορολογία οι όροι μικροβιαμία και βακτηριαμία ταυτίζονται.

1. Δημογραφικά - Κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες (ηλικία, φύλο, εκπαίδευση γονέων, εισόδημα, ασφαλιστικό ταμείο, γλώσσα, εθνικότητα, φυλή, αριθμός μελών οικογένειας - αδελφών)

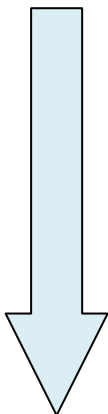
2. Τύπος καρκίνου, φάση νόσου (ύφεση, υποτροπή, συμμετοχή μυελού, πρόοδος νόσου, ελεγχόμενη – μη ελεγχόμενη νόσος)
3. Ιστορικό (προηγθέντα επεισόδια εμπύρετης ουδετεροπενίας, μικροβιαμίας και αριθμός αυτών)
4. Προηγθείσες παρεμβατικές πράξεις (αντιβιοτικά, επεμβατικές πράξεις, χρήση αυξητικού παράγοντα, μεταγγίσεις, παρεντερική διατροφή)
5. Προηγθείσα αντινεοπλασματική αγωγή (είδος, ένταση, χρονική απόσταση από το επεισόδιο της λοίμωξης)
6. Παράγοντες σχετικοί με τον Κεντρικό Φλεβικό Καθετήρα (παρουσία, τύπος καθετήρα, χειρισμοί καθετήρα, χρόνος τοποθέτησης, τρόπος τοποθέτησης)
7. Συμπτώματα - Σημεία (θερμοκρασία, διάρκεια πυρετού, σημεία σήψης)
8. Συννοσηρότητα (βλεννογονίτιδα, εστιακή λοίμωξη, συμπτώματα από το ανώτερο αναπνευστικό, έμετος, διάρροια, αρθραλγία, υπεργλυκαιμία, κατάσταση θρέψης κλπ)
9. Παράμετροι της Γενικής αίματος (Λευκά Αιμοσφαίρια, Πολυμορφοπύρρηνα, Μονοπύρρηνα, Αιμοσφαιρίνη, Αιμοπετάλια)
10. Βιοδείκτες (δείκτες φλεγμονής, κυτοκίνες κλπ)
11. Παράγοντες σε σχέση με τη Νοσηλεία ή την έκβαση (διάρκεια νοσηλείας, εξωτερικοί – νοσηλευόμενοι ασθενείς, κόστος, εισαγωγή σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας, έκβαση επεισοδίου)
12. Διάφοροι προγνωστικοί παράγοντες

Η ανάλυση των προγνωστικών παραγόντων περιγράφεται στους **πίνακες 1-38**. Στους πίνακες αναφέρεται η ομάδα συγγραφέων, το έτος δημοσίευσης, η μελετούμενη μεταβλητή, η ύπαρξη ή όχι συσχέτισης, ο τύπος της μελέτης (αναδρομική, προοπτική), ο τύπος της στατιστικής ανάλυσης (μονοπαραγοντική, πολυπαραγοντική), τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη (πχ εμπύρετος ουδετεροπενία, αναφέρεται επίσης αν πρόκειται για μελέτη ασθενών - μαρτύρων), η ηλικία (σε έτη), η νόσος και η μελετούμενη λοίμωξη (Βακτηριαμία ή CLABSI).

Τα αποτελέσματα της αναζήτησης περιγράφονται στον ακόλουθο αλγόριθμο.

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ

ΠΙΘΑΝΕΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΠΟ ΤΙΣ ΒΑΣΕΙΣ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗΣ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ, n= 1038 άρθρα

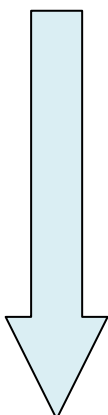


ΕΞΑΙΡΕΘΗΚΑΝ 526 ΑΡΘΡΑ

ΜΕΛΕΤΩΝΤΑΣ ΤΟΝ ΤΙΤΛΟ – ΠΕΡΙΛΗΨΗ

- **86: ΜΗ ΑΓΓΛΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**
- **440: ΑΝΑΦΕΡΟΜΕΝΑ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ**
 - 120: ΓΕΝΙΚΑ ΓΙΑ ΜΙΚΡΟΒΙΑΙΜΙΕΣ
 - 24: ΧΡΗΣΗ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ
 - 139: ΓΙΑ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΟΥΣ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ
 - 157: ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΜΙΚΡΟΒΙΑΙΜΙΑΣ

ΠΙΘΑΝΕΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΠΟ ΤΙΣ ΒΑΣΕΙΣ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗΣ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ, n=512

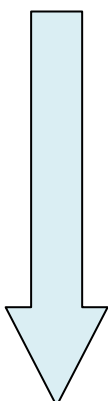


ΕΞΑΙΡΕΘΗΚΑΝ 224 ΑΡΘΡΑ

ΜΕΛΕΤΩΝΤΑΣ ΕΠΙΠΛΕΟΝ ΣΚΟΠΟ – ΜΕΘΟΛΟΓΙΑ

- 51: ΓΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΥΣ – ΠΑΡΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΥΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ - ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΑΒΟ
- 35: ΧΡΗΣΗ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΩΝ ΣΤΟ ΠΑΙΔΙ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ
- 99: ΜΕΛΕΤΕΣ ΓΙΑ ΔΙΑΦΟΡΟΥΣ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ
- 16: ΜΕΛΕΤΕΣ ΓΙΑ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΥΣ ΜΙΚΡΟΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ
- 23: ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ – ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΗΣ - COMMENT - LETTERS TO THE EDITOR

ΠΙΘΑΝΕΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΑΠΟ ΤΙΣ ΒΑΣΕΙΣ ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΗΣ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ, n=288



ΕΞΑΙΡΕΘΗΚΑΝ 205 ΑΡΘΡΑ

ΜΕΛΕΤΩΝΤΑΣ ΟΛΟΚΛΗΡΟ ΤΟ ΑΡΘΡΟ

- **68: ΓΕΝΙΚΑ ΓΙΑ ΜΙΚΡΟΒΙΑΙΜΙΕΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**
- **16: ΟΧΙ ΣΥΜΒΑΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ**
- **121: ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΓΙΑ**
 - 72: ΟΠΟΙΑΔΗΠΟΤΕ ΛΟΙΜΩΞΗ
 - 6: ΜΙΚΡΟΒΙΑΙΜΙΑ ΑΛΛΑ ΜΙΚΤΟΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ
 - 25: ΓΙΑ ΕΚΒΑΣΗ
 - 12: ΓΙΑ ΕΜΠΥΡΕΤΟ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ
 - 6: ΟΧΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

ΑΡΘΡΑ ΤΕΛΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΙΛΗΦΘΕΝΤΑ ΣΤΗΝ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ, n=83

Τα 83 άρθρα αναφέρονται είτε στους **πίνακες 1-38**, είτε αναλύονται στο κείμενο με το σύμβολο©.

6. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ – ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Όπως ήδη έχει αναφερθεί στην περιγραφή της μεθοδολογίας της συγκεκριμένης ανασκόπησης, η μελέτη των προγνωστικών παραμέτρων μικροβιαμίας διεξήχθη με ταξινόμηση σε 12 κατηγορίες παραγόντων που θα μπορούσαν επίσης να ομαδοποιηθούν σε παράγοντες που έχουν σχέση με τον ίδιο τον ασθενή, τη νόσο, τη θεραπεία και τη νοσηλεία.

A. Δημογραφικοί - Κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες

A1. ΗΛΙΚΙΑ

Όπως προκύπτει και από τον **Πίνακα 1** η ηλικία παραμένει αμφιλεγόμενη ως προγνωστικός παράγοντας μικροβιαμίας. Σειρά μελετών αναδεικνύει τη μικρή ηλικία κυρίως ως προγνωστικό παράγοντα αλλά μία άλλη πλειάδα ερευνητών καταλήγουν στο συμπέρασμα πως άλλοι παράγοντες και όχι η ηλικία σχετίζονται με την πιθανότητα παρουσίας μικροβιαμίας.

Πίνακας 1. Η ηλικία ως προγνωστικός παράγοντας μικροβιαμίας

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΞΗ
Wicki et al, [12], 2008	ΜΙΚΡΗ ΗΛΙΚΙΑ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<17	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Yacobovich et al, [128], 2015	ΜΙΚΡΗ ΗΛΙΚΙΑ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΚΦΚ	<28	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Loeffen et al, [127], 2015	<4 ΕΤΩΝ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Paganini et al, [129], 2002	<2 ΕΤΩΝ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	S Viridans βακτηριαμια, C-C	<15	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Esbenshade et al, [95], 2015	ΗΛΙΚΙΑ#	ΝΑΙ	ΟΧΙ ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΝΑΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<23	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Kelly et al, [130] 2013@ Doganis et al, [34], 2013	ΗΛΙΚΙΑ#	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C ΛΟΙΜΩΞΗ	<22 <21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Ali et al, [131], 2015	ΗΛΙΚΙΑ#	ΟΧΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ – ΟΧΙ ΕΟ	<10 & >10	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Krenn et al, [132], 2011				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	<30	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Ammann et al, [58], 2015				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	IQR3.8-14.8	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Aquino et al, [69], 2012	ΗΛΙΚΙΑ#	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<11	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Hazan et al, [133], 2014				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Kelly et al, [94], 2010				ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ- ΟΧΙ ΕΟ	<25	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Madsen et al, [59], 2002				ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Rogers et al, [134], 2016	ΗΛΙΚΙΑ#	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Moskalewicz et al, [37], 2016				ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ – ΟΧΙ ΕΟ	<22	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Smith et al, [135], 2002	ΗΛΙΚΙΑ#	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ, C-C	<20	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Rinke et al, [136], 2013@	ΗΛΙΚΙΑ#	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	CLABSI, C-C	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Kelly et al, [137], 2011	ΗΛΙΚΙΑ#	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<20	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Taveira et al, [138], 2017	ΗΛΙΚΙΑ#	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ PORT	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Spasova et al, [139], 2009	<3 ΕΤΩΝ	ΟΧΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

συνεχής μεταβλητή, ΕΟ Εμπύρετος Ουδετεροπενία, @ Εξωτερικοί ασθενείς, C-C: Case Control study, CLABSI: Central Line Associated Blood Stream Infections, ΚΦΚ: Κεντρικός Φλεβικός Καθετήρας

Σε κάθε περίπτωση η ηλικία καθώς σχετίζεται με τον τύπο του καρκίνου και το είδος της ΧΘ που θα χορηγηθεί πιθανότατα μόνο εμμέσως εμπλέκεται. Δεν πρέπει να αγνοείται πχ το γεγονός πως στη βρεφική ηλικία ο αριθμός των πολυμορφοπυρήνων είναι από τη φύση του χαμηλός ή ότι διαφορετικοί τύποι καρκίνου άρα και διαφορετικής έντασης / διάρκειας αντινεοπλασματική αγωγή συναντώνται σε διαφορετικές περιόδους της παιδικής ηλικίας. Επιπλέον, ο τύπος του καθετήρα που χρησιμοποιείται και η έκθεση σε λοιμώδεις παράγοντες και ειδικά σε ιούς σχετίζονται με την ηλικία του ασθενούς¹⁴⁰.

A2. ΦΥΛΟ

Τα πράγματα είναι πιο σαφή για το φύλο καθώς όπως αναμενόταν καμία μελέτη (Πίνακας 2) δεν ανέδειξε το φύλο ως προγνωστικό παράγοντα μικροβιαμίας στο παιδί με καρκίνο ανεξαρτήτως του σχεδιασμού της μελέτης (προοπτική - αναδρομική) ή τη φύση της ανάλυσης (μονοπαραγοντική ή πολυπαραγοντική).

Πίνακας 2. Το φύλο ως προγνωστικός παράγοντας μικροβιαμίας

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΞΗ
Aquino et al, [69], 2012				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<11	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Ammann et al, [58], 2015				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	IQR3.8-14.8	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Krenn et al, [132], 2011				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	<30	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Hazan et al, [133], 2014	ΦΥΛΟ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Loeffen et al, [127], 2015				ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Kelly et al, [94], 2010				ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ - ΟΧΙ ΕΟ	<25	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Yacovich et al, [128], 2015				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΚΦΚ	<28	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Bartholomew et al, [60], 2015				ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ - ΟΧΙ ΕΟ	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Madsen et al, [59], 2002				ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Wicki et al, [12], 2008	ΦΥΛΟ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<17	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Esbenshade et al, [95], 2014				ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<23	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Rogers et al, [134], 2016				ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Doganis et al, [34], 2013				ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΛΟΙΜΩΞΗ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Smith et al, [135], 2002	ΦΥΛΟ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ, C-C	<20	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Rinke et al, [136], 2013@	ΦΥΛΟ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	CLABSI, C-C	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Paganini et al, [129], 2002	ΦΥΛΟ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	S Viridans, βακτηριαμια, C-C	<15	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Kelly et al, [130], 2013@	ΦΥΛΟ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<22	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Kelly et al, [137], 2011	ΦΥΛΟ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<20	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Taveira et al, [138], 2017	ΦΥΛΟ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ PORT	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI

ΕΟ: Εμπύρετος Ουδετεροπενία, @ Εξωτερικοί ασθενείς, CLABSI: Central Line Associated Blood Stream Infections, C-C: Case Control study

Α3. ΑΛΛΟΙ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΟΙ - ΚΟΙΝΩΝΙΚΟΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Όπως προκύπτει από τους **πίνακες 3 & 4**, το ασφαλιστικό ταμείο, το εισόδημα της οικογένειας, το επίπεδο εκπαίδευσης της μητέρας και η γλώσσα δεν σχετίζονται με την πιθανότητα μικροβιαμίας. Επιπλέον η εθνικότητα και ο αριθμός των μελών της οικογένειας δεν αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες μικροβιαμίας.

Πίνακας 3. Διάφοροι προγνωστικοί παράγοντες μικροβιαμίας

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΞΗ
Rinke et al, [136], 2013@	ΑΣΦΑΛΙΣΤΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	CLABSI, C-C	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Smith et al, [135], 2002	ΑΣΦΑΛΙΣΤΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ, C-C	<20	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Taveira et al, [138], 2017	ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΜΗΤΕΡΑΣ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ PORT	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Smith et al, [135], 2002	ΓΛΩΣΣΑ ΚΗΔΕΜΟΝΑ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ, C-C	<20	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Bartholomew et al, [60], 2015	ΑΓΓΛΙΚΑ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ - ΟΧΙ ΕΟ	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Bartholomew et al, [60], 2015	ΕΙΣΟΔΗΜΑ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ - ΟΧΙ ΕΟ	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

ΕΟ: Εμπύρετος Ουδετεροπενία, @ Εξωτερικοί ασθενείς, CLABSI: Central Line Associated Blood Stream Infections, C-C: Case Control study

Ως προς τη φυλή, μόνο οι Doganis και συν³⁴ έδειξαν και σε μονοπαράγοντική και σε πολυπαράγοντική ανάλυση πως παιδιά African – American παρουσιάζουν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο για βακτηριαμία σε σχέση με τους Καυκάσιους ασθενείς.

Πίνακας 4. Διάφοροι προγνωστικοί παράγοντες μικροβιαμίας

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΞΗ
Doganis et al, [34], 2013	A-A vs Καυκάσιοι	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΛΟΙΜΩΞΗ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΜΙΑ
Hazan et al, [133], 2014	ΕΘΝΙΚΟΤΗΤΑ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Bartholomew et al, [60], 2015	ΦΥΛΗ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ - ΟΧΙ ΕΟ	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Smith et al, [135], 2002	ΦΥΛΗ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ, C-C	<20	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Taveira et al, [138], 2017	ΑΡΙΘΜΟΣ ΜΕΛΩΝ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΣ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ PORT	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Wicki et al, [12], 2008	ΤΟΥΛΑΧΙΣΤΟΝ 2 ΑΔΕΡΦΙΑ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<17	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

ΕΟ: Εμπύρετος Ουδετεροπενία, CLABSI: Central Line Associated Blood Stream Infections, C-C: Case Control study, A-A: African –American.

B. Νόσος

B1. ΤΥΠΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Η διερεύνηση του τύπου του καρκίνου ως προγνωστικού παράγοντα μικροβιαμίας είναι εκτεταμένη στη βιβλιογραφία. Αυτό βέβαια επιφέρει μεγάλης έκτασης ανομοιογένεια στους μελετούμενους πληθυσμούς. Ακόμη και η συνήθης σύγκριση αιματολογικών κακοηθειών vs συμπαγών όγκων δεν είναι ομοιογενώς καθορισμένη σε όλες τις μελέτες. Παραδείγματος χάριν σε μερικές μελέτες τα λεμφώματα συμπεριλαμβάνονται στους συμπαγείς όγκους και σε άλλες στις αιματολογικές κακοήθειες. Επίσης άλλοι ερευνητές μελετούν μόνο τις λευχαιμίες και άλλοι συμπεριλαμβάνουν στους συμπαγείς όγκους μόνο συγκεκριμένους τύπους καρκίνου. Επιπλέον ορισμένες μελέτες συμπεριλαμβάνουν τον τύπο της νόσου ως προγνωστική μεταβλητή χωρίς ιδιαίτερη αναφορά ως προς την ταξινόμηση αυτής.

Πίνακας 5. Ο τύπος του καρκίνου ως προγνωστικός παράγοντας μικροβιαμίας

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΣΗ
Lucas et al, [52], 1996	ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ - ΛΕΜΦΩΜΑ VS ΣΥΜΠΑΓΕΙΣ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Hann et al, [80], 1997	ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ VS ΣΥΜΠΑΓΕΙΣ & ΛΕΜΦΩΜΑ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Ammann et al, [141], 2013	ΟΜΛ VS ΑΛΛΟ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Rinke et al, [136], 2013@	ΟΜΛ VS ΑΛΛΟ	ΝΑΙ	ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	CLABSI, C-C	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Yacobovich, [128], 2015	ΟΜΛ VS ΑΛΛΟ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΚΦΚ	<28	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Castagnola, [142], 2005	ΟΜΛ VS ΟΛΛ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ	<15	ΟΛΛ, ΟΜΛ	ΜΙΚΡΟΒΙΑΙΜΙΑ
Ammann et al, [58], 2015	ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ VS ΣΥΜΠΑΓΕΙΣ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	IQR 3.8-14.8	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Aquino et al, [69], 2012	ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ VS ΣΥΜΠΑΓΕΙΣ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<11	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Taveira et al, [138], 2017	ΤΥΠΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ PORT	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Spasova et al, [139], 2009	ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ NHL STIV VS ΣΥΜΠΑΓΕΙΣ & NHL STI-III	ΝΑΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Richardson, [143], 2009	ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΟΜΛ-ΒΜΤ-ΟΜΛ VS ΑΛΛΟ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ - ΚΦΚ	<15	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Wicki et al, [12], 2008	ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ & CNS VS ΑΛΛΟΙ ΣΥΜΠΑΓΕΙΣ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<17	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Esbenshade, [95], 2014	ΑΛΛΟΣ ΤΥΠΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ VS ΟΛΛ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<23	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Moskalewicz, [37], 2016	ΝΕΥΡΟΒΛΑΣΤΩΜΑ VS ΑΛΛΟ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ - ΟΧΙ ΕΟ	<22	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Kelly et al, [137], 2011	ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ VS ΣΥΜΠΑΓΕΙΣ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<20	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI

Πίνακας 5. Ο τύπος του καρκίνου ως προγνωστικός παράγοντας μικροβιαμίας (συνέχεια)

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΞΗ
Moskalewicz, [37], 2016	ΑΛΛΟΣ ΤΥΠΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ - ΟΧΙ ΕΟ	<22	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Paganini et al, [129], 2002	ΟΜΛ VS ΑΛΛΟ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	S Viridans βακτηριαμια, C-C	<15	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Paganini et al, [129], 2002	ΛΕΜΦΩΜΑ VS ΑΛΛΟ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	S Viridans βακτηριαμια, C-C	<15	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

ΕΟ: Εμπύρετος Ουδετεροπενία, @ Εξωτερικοί ασθενείς, CLABSI: Central Line Associated Blood Stream Infections, C-C: Case Control study, ΚΦΚ: Κεντρικός Φλεβικός Καθετήρας, ΟΜΛ: Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία, ΟΜΛ: Οξεία Μυελοβλαστική Λευχαιμία, NHL: Non Hodgkin Lymphoma, BMT: Bone Marrow Transplantation

Όπως γίνεται αντιληπτό από τους **Πίνακες 5 & 6** ο τύπος της νόσου αποτελεί αμφιλεγόμενο προγνωστικό παράγοντα μικροβιαμίας καθώς διαπιστώνεται ευρεία διακύμανση ως προς τα ευρήματα. Σε γενικές γραμμές από τη βιβλιογραφία προκύπτει πως συνήθως οι αιματολογικές κακοήθειες συνδέονται με μεγαλύτερο κίνδυνο για μικροβιαμία αν και υπάρχουν μελέτες που δεν υποδεικνύουν παρόμοιες διαφορές. Η ουδετεροπενία και η γνωστή σύνδεσή της με την παρουσία λοίμωξης ίσως είναι μία πιθανή εξήγηση για την αυξημένη συχνότητα μικροβιαμίας στις αιματολογικές κακοήθειες και ιδιαίτερα στις Λευχαιμίες. Η ουδετεροπενία διαπιστώνεται πιο συχνά σε ασθενείς με Λευχαιμία σε σχέση με εκείνους με συμπαγείς όγκους και ειδικά κατά την περίοδο της τοποθέτησης του καθετήρα (καθώς σε αυτή την περίοδο, λίγο μετά τη διάγνωση, συνυπάρχει ουδετεροπενία λόγω της ίδιας της νόσου). Μεταξύ αιματολογικών κακοηθειών και συμπαγών όγκων υπάρχουν σαφείς διαφορές τόσο ως προς το βάθος όσο και ως προς τη διάρκεια της ουδετεροπενίας λόγω των διαφορετικών πρωτοκόλλων και της διαφορετικής έντασης χημειοθεραπείας¹⁸. Μία πιθανή εξήγηση λοιπόν για τη συχνότερη εμφάνιση ουδετεροπενίας σε ασθενείς με Λευχαιμία πέρα από τη διήθηση του μυελού από την ίδια τη νόσο είναι η εξέλιξη στα χημειοθεραπευτικά πρωτόκολλα τις τελευταίες 2 δεκαετίες (καθώς εντάσσονται περισσότεροι αλκυλιωτικοί παράγοντες και ειδικά στις θεραπείες που βασίζονται σε πρωτόκολλα BFM)^{18,146}. Καθώς λοιπόν ο τύπος της θεραπείας σχετίζεται με το βαθμό καταστολής του μυελού, η περίοδος ουδετεροπενίας φαίνεται να διαρκεί τουλάχιστον 2 μέρες περισσότερο σε ασθενείς με Λευχαιμία σε σχέση με εκείνους

με συμπαγείς όγκους (συνήθως πολύ περισσότερο)¹⁷. Σε συνδυασμό με τη διήθηση του μυελού κατά τη διάγνωση (θεραπεία εφόδου) είναι αναμενόμενο το εύρημα του υψηλότερου δείκτη βακτηριαιμίας σε ασθενείς με Λευχαιμία στην έφοδο (ταυτόχρονα οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν χαμηλότερο δείκτη λοιμώξεων αναπνευστικού)⁶⁴. Πέρα από τη μεγαλύτερη πιθανότητα βακτηριαιμίας, οι ασθενείς με Λευχαιμία και Λέμφωμα παρουσιάζουν μεγαλύτερη πιθανότητα παρατεταμένης νοσηλείας και μεγαλύτερη ανάγκη αλλαγών αντιβίωσης σε σχέση με άλλους τύπους νεοπλασίας^{52,147}.

Πίνακας 6. Ο τύπος καρκίνου ως προγνωστικός παράγοντας μικροβιαίας

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΞΗ
Koçak et al, [64], 2002	ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ VS ΣΥΜΠΑΓΕΙΣ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	ΑΓΝΩΣΤΟ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Ali et al, [131], 2015	ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ VS ΣΥΜΠΑΓΕΙΣ	ΟΧΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ - ΟΧΙ ΕΟ	<10 & >10	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Smith et al, [135], 2002	ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ			ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ, C-C	<20	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Hazan et al, [133], 2014	ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ VS ΣΥΜΠΑΓΕΙΣ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<11	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Loeffen et al, [127], 2015	ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ VS ΣΥΜΠΑΓΕΙΣ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Rinke et al, [136], 2013@	ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ VS ΣΥΜΠΑΓΕΙΣ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	CLABSI, C-C	<19	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Doganis et al, [34], 2013	ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ VS ΣΥΜΠΑΓΕΙΣ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΛΟΙΜΩΞΗ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Krenn et al, [132], 2011				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	<30	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Asturias et al, [17], 2010				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Kelly et al, [94], 2010	ΤΥΠΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ - ΟΧΙ ΕΟ	<25	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Viscoli et al, [144], 1999				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	<25	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Bartholomew, [60], 2015				ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ - ΟΧΙ ΕΟ	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Madsen et al, [59], 2002	ΤΥΠΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Kelly et al, [130], 2013@				ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<22	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Rogers et al, [134], 2016	ΤΥΠΟΣ ΟΜΛ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Allen et al, [18], 2008	ΣΥΜΠΑΓΕΙΣ VS ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΚΦΚ	<20	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Cost et al, [145], 2013	ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ VS ΣΥΜΠΑΓΕΙΣ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

ΕΟ: Εμπύρετος Ουδετεροπενία, @ Εξωτερικοί ασθενείς, CLABSI: Central Line Associated Blood Stream Infections, C-C: Case Control study, ΟΜΛ: Όξια Μυελοβλαστική Λευχαιμία

Από την άλλη πλευρά, όπως προαναφέρθηκε, σε άλλες μελέτες (**Πίνακας 6**) δε βρέθηκε διαφορά μεταξύ Λευχαιμίας και συμπαγών όγκων ως προς τη συχνότητα βακτηριαιμίας ενώ επιπλέον δε διαπιστώθηκαν διαφορές ως προς τη συχνότητα βαρύτερης ουδετεροπενίας, τη διάρκεια πυρετού η και το είδος του παθογόνου⁶⁴.

Μία πιθανή εξήγηση για τη μη διαφορά μεταξύ Λευχαιμίας και συμπαγών όγκων είναι πως η ένταση της ΧΘ στους συμπαγείς όγκους οδηγεί και τους ασθενείς με συμπαγείς όγκους να παρουσιάζουν τελικά τον ίδιο κίνδυνο με τα παιδιά με Λευχαιμία (τα οποία έχουν ως πρόσθετο κίνδυνο την αρχική τουλάχιστον διήθηση του μυελού)⁶⁴. Με τα σύγχρονα ΧΘ πρωτόκολλα και την εντατικοποίηση της ΧΘ σε συμπαγείς όγκους διαπιστώνεται grade III ή IV μυελοκαταστολή στο 65–75% των κύκλων ΧΘ^{148,149}. Αντίθετα στα τρέχοντα πρωτόκολλα ΟΜΛ για ασθενείς χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου χορηγείται λιγότερο εντατικοποιημένη ΧΘ σε σχέση με το παρελθόν ενώ έχει εντατικοποιηθεί η ΧΘ σε υψηλού κινδύνου ασθενείς. Γενικότερα, η εντατικοποίηση της ΧΘ οδηγεί σε πλέον παρατεταμένη νοσηλεία και αυτό αφορά τόσο τις αιματολογικές κακοήθειες όσο και τους ασθενείς με συμπαγείς όγκους^{150,151}.

Για όλους αυτούς τους λόγους πιθανολογείται η μη ύπαρξη διαφοράς ως προς την επίπτωση της μικροβιαμίας ανάλογα με τον τύπο του καρκίνου. Σε κάθε περίπτωση υπάρχουν τύποι Λευχαιμίας που θεραπεύονται πολύ εντατικά και είναι υψηλού κινδύνου με αποτέλεσμα συχνότερη σοβαρή βλεννογονίτιδα και παρατεταμένη νοσηλεία⁶⁴. Ως παράδειγμα αναφέρεται πως η συχνότητα βακτηριαιμίας από α-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο φθάνει το 17–18% στην έφοδο ασθενών με ΟΜΛ που λαμβάνουν εξαιρετικά εντατικοποιημένη θεραπεία και το 10% στην έφοδο ασθενών με ΟΜΛ που λαμβάνουν λιγότερο εντατική ΧΘ¹⁵². Γενικότερα από τη βιβλιογραφία προκύπτει πως ειδικά η ΟΜΛ αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα μικροβιαμίας (**Πίνακας 5**)

Γίνεται συνεπώς σαφές ότι δεν είναι ο τύπος του καρκίνου που προκαλεί τις διαφορές αλλά μάλλον η ένταση της ΧΘ⁶⁴. Συνεπώς πρέπει για τη διάκριση ομάδων κινδύνου να συνεκτιμάται ο τύπος της ΧΘ, η κατάσταση της νόσου κατά το επεισόδιο καθώς και η συννοσηρότητα από καρδιά και πνεύμονες⁶⁴.

Τέλος στις μελέτες που συνεκτίμησαν και τον τύπο του παθογόνου, δε βρέθηκε διαφορά ως προς τον τύπο μεταξύ Λευχαιμίας και συμπαγών όγκων. Τόσο στις Λευχαιμίες όσο και στους συμπαγείς υπερέχουν συνήθως τα gram θετικά βακτήρια

(θα πρέπει εδώ να συνεκτιμάται η παρουσία του ΚΦΚ)⁶⁴. Σε κάθε περίπτωση δεν πρέπει να αξιολογείται απλά η παρουσία μικροβιαμίας αλλά και η παθογονικότητα – λοιμοτοξικότητα των μικροοργανισμών και η δράση τους ανά φάση θεραπείας: τα βακτήρια που συνδέονται με είσοδο διαμέσου βλεννογόνων προκαλούν λοίμωξη συνήθως σε περιόδους μυελοκαταστολής οφειλόμενης σε διήθηση από νόσο ή σε εντατική ΧΘ. Αντίθετα τα συνδεόμενα με λοίμωξη καθετήρα βακτήρια (εξωτερικά – δέρματος κλπ) δυνητικά προκαλούν λοίμωξη σε οποιαδήποτε χρονική περίοδο⁶¹.

B2. Φάση Νόσου (Ύφεση – Ελεγχόμενη vs Υποτροπή – μη ελεγχόμενη)

Πίνακας 7. Η κατάσταση της νόσου ως προγνωστικός παράγοντας μικροβιαμίας

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΞΗ
Krenn et al, [132], 2011	ΥΠΟΤΡΟΠΗ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	<30	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Richardson, [143], 2009	ΥΠΟΤΡΟΠΗ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ – ΚΦΚ	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Ammann et al, [58], 2015	ΥΠΟΤΡΟΠΗ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	IQR3.8-14.8	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Cost et al, [145], 2013	ΥΠΟΤΡΟΠΗ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Wicki et al, [12], 2008	ΥΠΟΤΡΟΠΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<17	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Lai et al, [153], 2003	ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ	ΝΑΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	ΑΓΝΩΣΤΟ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Rahiala et al, [154], 1998	ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ	ΝΑΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΛΟΙΜΩΞΗ	<16	ΟΛΛ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Rinke et al, [136], 2013@	ΥΠΟΤΡΟΠΗ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	CLABSI, C-C	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Lucas et al, [52], 1996	ΥΠΟΤΡΟΠΗ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Rackoff, [70], 1996	ΥΠΟΤΡΟΠΗ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Ammann et al, [57], 2004*	ΟΧΙ ΜΕΡΙΚΗ ή ΠΛΗΡΗΣ ΎΦΕΣΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<17	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Kelly et al, [137], 2011	ΜΗ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ	ΝΑΙ	ΝΑΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<20	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Lucas et al, [52], 1996	ΜΗ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Rackoff, [70], 1996	ΜΗ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Aquino et al, [69], 2012	ΜΗ ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ	ΟΧΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<11	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

ΕΟ: Εμπύρετος Ουδετεροπενία, @ Εξωτερικοί ασθενείς,* Όλα τα επεισόδια, ΟΛΛ: Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία, CLABSI: Central Line Associated Blood Stream Infections, C-C: Case Control study

Η κατάσταση της νόσου, αν δηλαδή ο ασθενής βρίσκεται σε ύφεση ή όχι, η νόσος ελεγχόμενη ή όχι και κυρίως αν βρίσκεται σε υποτροπή ή όχι, αναμένεται να είναι προγνωστικός παράγοντας μικροβιαμίας για δύο λόγους: για τον υψηλότερο κίνδυνο ανοσοκαταστολής που ίδια η νόσος συνεισφέρει (διήθηση μυελού) αλλά κυρίως λόγω των εντατικότερων πρωτοκόλλων που εφαρμόζονται σε περίπτωση υποτροπής (συμπεριλαμβανομένης της μεταμόσχευσης). Παρ' όλα αυτά όπως αναδεικνύεται και από τον **Πίνακα 7**, δεν είναι λίγες οι μελέτες που ακόμη και σε μονοπαράγοντική ανάλυση απέτυχαν να υποδείξουν την κατάσταση της νόσου ως προγνωστικού παράγοντα μικροβιαμίας.

Β3. Συμμετοχή Μυελού των οστών

Σύμφωνα με τον **Πίνακα 8**, η συμμετοχή του μυελού (εκφραζόμενη με το βάθος και τη διάρκεια της μυελοκαταστολής που προκαλεί ο τύπος της ΧΘ αλλά και η ίδια η νόσος) αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για αναμενόμενη μικροβιαμία κατά την εκτίμηση του ασθενούς που εμφανίζεται με υποψία λοίμωξης¹⁷. Η συμμετοχή του μυελού αφορά κυρίως την περίπτωση των Λευχαιμιών αλλά δευτερευόντως και τους συμπαγείς όγκους. Όλες οι μελέτες του **Πίνακα 8** αναδεικνύουν την ισχύ του συγκεκριμένου προγνωστικού παράγοντα. Παρ' όλα αυτά ο συγκεκριμένος παράγοντας δεν παραμένει ισχυρός σε σχετικές πολυπαραγοντικές αναλύσεις^{12,57}.

Πίνακας 8. Η συμμετοχή του Μυελού των Οστών ως προγνωστικός παράγοντας μικροβιαμίας

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΞΗ
Ammann et al, [57], 2004*	ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΜΟ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<17	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Ammann et al, [57], 2004**	ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΜΟ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<17	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Ammann et al, [141], 2013	ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΜΟ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Wicki et al, [12], 2008	ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΜΟ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<17	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

ΜΟ: Μυελός των Οστών, ΕΟ: Εμπύρετος Ουδετεροπενία, * όλα τα επεισόδια, ** μόνο το πρώτο επεισόδιο

Γ. Ιστορικό

Παράγοντες που σχετίζονται με το ιστορικό προηγούμενης ουδετεροπενίας ή / και λοίμωξης έχουν μελετηθεί σε ενηλίκους^{155,156}. Κυρίως οι Ammann και συν είναι αυτοί που κυρίως έδειξαν πως προηγούμενα επεισόδια εμπύρετης ουδετεροπενίας ή / και βακτηριαιμίας μπορούν να βοηθήσουν τους κλινικούς να προβλέψουν την πιθανότητα νέας μικροβιαμίας⁵⁷. Τόσο αυτή η ομάδα συγγραφέων όσο και οι Wicki και συν¹² και οι Doganis και συν³⁴ δεν απέδειξαν αυτή τη συσχέτιση σε πολυπαραγοντική ανάλυση στις σχετικές αναδρομικής φύσης μελέτες τους. Επιπλέον, άλλοι μελετητές όπως προκύπτει από τον **Πίνακα 9** απέτυχαν να επιβεβαιώσουν οποιαδήποτε συσχέτιση μεταξύ ιστορικού και πιθανότητας μικροβιαμίας.

Οι Wicki και συν¹² αναφέρουν επίσης πως προηγούμενα επεισόδια εμπύρετης ουδετεροπενίας ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες τόσο για εμπύρετη

ουδετεροπενία όσο και για εμπύρετη ουδετεροπενία με βακτηριαιμία. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ενδεχομένως πιθανή προδιάθεση των παιδιών αυτών για λοίμωξη. Στα παιδιά με καρκίνο μάλιστα, τέτοια προδιάθεση έχει αναδειχθεί για δύο παράγοντες της καθορισμένης από τη Λεκτίνη οδού ενεργοποίησης του συμπληρώματος: Mannose-Binding Lectin (MBL)^{157,158} και MBL-associated serine protease-2 (MASP-2)¹⁵⁹.

Πίνακας 9. Το ιστορικό προηγηθείσας εμπύρετης ουδετεροπενίας ή /και βακτηριαιμίας ως προγνωστικός παράγοντας μικροβιαμίας

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΞΗ
Ammann et al, [57], 2004*	ΤΟΥΛΑΧΙΣΤΟΝ 3 ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΕΟ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<17	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Ammann et al, [57], 2004*	ΤΟΥΛΑΧΙΣΤΟΝ 3 ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΕΟ & SBI	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<17	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Ammann et al, [57], 2004*	ΤΟΥΛΑΧΙΣΤΟΝ 2 ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΑ ΕΠΕΙΣΟΔΙΑ ΕΟ & SBI	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<17	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Wicki et al, [12], 2008	ΕΟ & ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<17	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Doganis et al, [34], 2013	ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΜΙΚΡΟΒΙΑΙΜΙΑ ΤΟΝ ΤΕΛΕΥΤΑΙΟ ΜΗΝΑ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΣΕ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΛΟΙΜΩΞΗ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Kelly et al, [94], 2010	ΙΣΤΟΡΙΚΟ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ - ΟΧΙ ΕΟ	<25	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Rinke et al, [136], 2013@	ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ ΣΤΟΝ ΙΔΙΟ ΚΦΚ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	CLABSI, C-C	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Smith et al, [135], 2002	ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΛΟΙΜΩΞΗ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ, C-C	<20	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

@ εξωτερικοί ασθενείς, ΕΟ Εμπύρετος Ουδετεροπενία, * όλα τα επεισόδια, CLABSI: Central Line Associated Blood Stream Infections, C-C: Case Control study, ΚΦΚ: Κεντρικός Φλεβικός Καθετήρας

Το ιστορικό προηγούμενης μικροβιαμίας σύμφωνα με ορισμένους συγγραφείς έχει βέβαια σχέση και με τον καθετήρα στον οποίο αυτή εμφανίσθηκε. Είναι ενδιαφέρον πως ενώ όπως φαίνεται από τον **Πίνακα 9**, το ιστορικό προηγούμενης βακτηριαιμίας στον ίδιο καθετήρα δε συνδέεται με αυξημένη πιθανότητα μικροβιαμίας στον καθετήρα αυτό, το ιστορικό αντίθετα προηγούμενης βακτηριαιμίας σε οποιοδήποτε καθετήρα οδηγεί σε μεγαλύτερη πιθανότητα βακτηριαιμίας στην περίπτωση των καθετήρων τύπου Hickman σε σχέση με τους καθετήρες τύπου port¹³⁶.

Δ. Προηγούμενες παρεμβατικές πράξεις

Δ1. Αντιβιοτικά

Είναι προφανές ότι σε περίπτωση μικροβιαμίας διαπιστώνεται μεγαλύτερη διάρκεια επακόλουθης χορήγησης αντιβίωσης. Από την άλλη πλευρά τόσο το είδος των χορηγούμενων ABO όσο και η διάρκεια χορήγησης καθορίζεται από τις πολιτικές του κάθε κέντρου⁵¹.

Πίνακας 10. Η χορήγηση αντιβιοτικών ως προγνωστικός παράγοντας μικροβιαμίας

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΣΗ
Inaba et al, [160], 2014	ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΑ ABO	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΟΜΛ	<21	ΟΜΛ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΜΙΑ
Paganini et al, [129], 2002	ΠΡΟΗΓΗΘΕΙΣΑ ΛΗΨΗ ABO	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	S Viridans βακτηριαμια, C-C	<15	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΜΙΑ
Lai et al, [153], 2003	ΠΡΟΗΓΗΘΕΙΣΑ ΛΗΨΗ ABO	ΝΑΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<19	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΜΙΑ
Rogers et al, [134], 2016	ΠΡΟΗΓΗΘΕΙΣΑ ΛΗΨΗ ABO	ΝΑΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<16	ΟΜΛ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΜΙΑ
Doganis et al, [34], 2013	ABO ΤΙΣ ΤΕΛΕΥΤΑΙΕΣ 15 ΜΕΡΕΣ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΛΟΙΜΩΣΗ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΜΙΑ
Doganis et al, [34], 2013	ΥΠΟ ABO ΚΑΤΑ ΤΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΛΟΙΜΩΣΗ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΜΙΑ
Rinke et al, [136], 2013@	ΠΡΟΗΓΗΘΕΙΣΑ ΛΗΨΗ ABO	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	CLABSI, C-C	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Taveira et al, [138], 2017	ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΑ ABO	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ PORT	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Doganis et al, [34], 2013	ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΑ ABO	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΛΟΙΜΩΣΗ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΜΙΑ

ΕΟ: Εμπύρετος Ουδετεροπενία, C-C: Case - Control Study, @ εξωτερικοί ασθενείς, ABO: Αντιβιοτικά, CLABSI: Central Line Associated Blood Stream Infection, ΟΜΛ: Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία

Όσον αφορά τώρα την προφυλακτική χρήση αντιβίωσης, υπάρχουν διαφορετικές πολιτικές για κάθε τύπο καρκίνου, διαφορετικά πρωτόκολλα ή ακόμη και τις διαφορετικές φάσεις του ίδιου πρωτοκόλλου. Όπως διαφαίνεται από τον **Πίνακα 10** η αποτελεσματικότητα των σχετικών πολιτικών διαφέρει και η χρήση τους είναι αμφιλεγόμενη ενώ συνδέεται και με την ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών μικροβίων ή και άλλες παρενέργειες. Επιπλέον ο χρόνος χορήγησης της αντιβίωσης και η διάρκεια αυτής είναι εξαιρετικά ανομοιογενείς παράγοντες για να υπάρχει δυνατότητα συγκρισιμότητας. Σε κάθε περίπτωση οι παρεμβατικές - προληπτικές πολιτικές έναντι των λοιμώξεων είναι ο ακρογωνιαίος λίθος στη διαχείριση των λοιμώξεων στον ογκολογικό ασθενή και θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν στην αξιολόγηση - πρόγνωση της παρουσίας μικροβιαμίας.

Παρ' όλα αυτά η περαιτέρω μελέτη προληπτικών πολιτικών (συμπεριλαμβανομένης της lock θεραπείας) υπερβαίνει τους στόχους της παρούσης ανασκόπησης που επικεντρώνεται σε προγνωστικούς παράγοντες που αφορούν τον ίδιο τον ασθενή, τη νόσο του και την αντινεοπλασματική θεραπεία που αυτός λαμβάνει ανεξάρτητα από τις παρεμβατικές – προληπτικές πράξεις των κλινικών. Οι πολιτικές αυτές άλλωστε είναι στοχευμένες σε συγκεκριμένους ασθενείς και δεν είναι δυνατόν να αξιολογηθούν παρά μόνο σε σύγκριση με άλλους πληθυσμούς στους οποίους δεν εφαρμόζονται.

Όσον αφορά την προηγηθείσα χορήγηση αντιβίωσης για λόγους λοίμωξης (παράγοντας που συνδέεται με το ιστορικό) φαίνεται ότι σχετίζεται με την εμφάνιση βακτηριαιμίας σε αρκετές μελέτες αλλά όχι σε όλες (**Πίνακας 10**). Είναι χαρακτηριστικό επίσης πως σε μία μελέτη³⁴ η λήψη αντιβίωσης κατά τη στιγμή του επεισοδίου δε μειώνει τον κίνδυνο μικροβιαμίας.

Δ2. Χρήση Φαρμακευτικών παραγόντων

Πίνακας 11. Φαρμακευτικοί παράγοντες και παρεμβατικές πράξεις ως προγνωστικοί παράγοντες μικροβιαμίας

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΣΗ
Dix et al, [161], 2012	ΜΕΡΕΣ ΛΗΨΗΣ ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ	ΝΑΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Taveira et al, [138], 2017	ΧΡΗΣΗ ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ PORT	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Eldridge et al, [162], 2015	ΧΡΗΣΗ ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ	ΝΑΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<24	ΟΛΛ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Esbenshade et al,[95], 2014	ΧΡΗΣΗ ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<23	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Rinke et al, [136], 2013@	ΧΡΗΣΗ ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	CLABSI, C-C	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Doganis et al, [34], 2013	ΧΡΗΣΗ ΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΩΝ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΛΟΙΜΩΣΗ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Paganini et al, [129], 2002	ΥΨΗΛΗ ΔΟΣΗ ARA-C	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	S Viridans, βακτηριαιμία, C-C	<15	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Dix et al, [161], 2012	ΔΟΣΗ ARA-C	ΝΑΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Esbenshade et al,[95], 2014	ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ARA-C, ANTI-GD2 ANTIBODY THERAPY, ATG	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<23	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Paganini et al, [129], 2002	ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ Η2 ΙΣΤΑΜΙΝΗΣ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	S Viridans, βακτηριαιμία, C-C	<15	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Dix et al, [161], 2012	ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΜΕ ΚΟΤΡΙΜΟΞΑΖΟΛΗ	ΟΧΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Rinke et al, [136], 2013@	ΤΡΕΧΟΥΣΑ ΧΘ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	CLABSI, C-C	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Kelly et al, [130], 2013@	ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΠΡΑΞΗ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<22	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Kelly et al, [137], 2011	ΤΙΣ ΤΕΛΕΥΤΑΙΕΣ 72 h	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<20	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Doganis et al, [34], 2013	ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ ΤΩΝ ΤΕΛΕΥΤΑΙΩ ΜΗΝΑ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΛΟΙΜΩΣΗ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

ΕΟ: Εμπύρετος Ουδετεροπενία, CLABSI: Central Line Associated Blood Stream Infections, C-C: Case Control study, @ Εξωτερικοί ασθενείς, ATG: Anti-thymocyte globulin, ARA-C: Aracytine

Η χρήση κορτικοειδών είναι γνωστό πως σχετίζεται με ανοσοκαταστολή και με μεγαλύτερη πιθανότητα λοιμώξεων. Η συσχέτιση της χορήγησής τους ή της διάρκειας της χορήγησής τους με την πιθανότητα μικροβιαμίας είναι αμφιλεγόμενη καθώς τα ευρήματα είναι αντικρουόμενα (**Πίνακας 11**).

Μία σειρά επίσης άλλων φαρμακευτικών προϊόντων σχετίζονται ή όχι με την εμφάνιση μικροβιαμίας με την υψηλή δόση αρασιτίνης να αναδεικνύεται ως προγνωστικός παράγοντας μικροβιαμίας (**Πίνακας 11**). Αντίθετα η προηγηθείσα διενέργεια επεμβατικών πράξεων ή χειρουργείου δεν αποτελεί προγνωστικό παράγοντα μικροβιαμίας (**Πίνακας 11**).

Δ3. GCSF

Ο αυξητικός παράγοντας των πολυμορφοκυττάρων έχει αποδειχθεί χρήσιμος για τη βράχυνση των διαστημάτων ουδετεροπενίας άρα και του κινδύνου λοίμωξης. Παρ' όλα αυτά η χρησιμότητά του φαίνεται πως είναι μεγαλύτερη στο να τηρούνται οι χρόνοι εφαρμογής των χημειοθεραπευτικών κύκλων στα διάφορα πρωτόκολλα (εξασφαλίζοντας επαρκή αριθμό πολυμορφοκυττάρων – προϋποθέσεις έναρξης χημειοθεραπείας) παρά στο να προλαμβάνει λοιμώξεις.

Επιπλέον από τον **Πίνακα 12** και ειδικά για την περίπτωση της μικροβιαμίας, διαφαίνεται πως από τις λιγοστές στοχευμένες στο θέμα μελέτες δεν προκύπτει σαφής κατεύθυνση. Καμμία πάντως μελέτη δεν ανέδειξε τον GCSF ως σημαντικό σε πολυπαραγοντική ανάλυση.

Πίνακας 12. Η προηγηθείσα χορήγηση GCSF ως προγνωστικός παράγοντας μικροβιαμίας

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΞΗ
Cost et al, [145], 2013	GCSF	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Paganini et al, [129], 2002	GCSF	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	S. Viridans βακτηριαμία, C-C	<15	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Rackoff, [70], 1996	GCSF	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Doganis et al, [34], 2013	GCSF	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΛΟΙΜΩΞΗ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

ΕΟ: Εμπύρετος Ουδετεροπενία, GCSF: Αυξητικός παράγοντας πολυμορφοκυττάρων, C-C: Case - Control Study

Δ4. Μεταγγίσεις παραγώγων αίματος

Σύμφωνα με τον **Πίνακα 13**, οι περισσότερες μελέτες υποδεικνύουν πως η προηγηθείσα μετάγγιση παραγώγων αίματος συνδέεται με την πιθανότητα

εμφάνισης μικροβιαμίας στο παιδί με καρκίνο (αν και δύο μελέτες δεν επιβεβαιώνουν το συμπέρασμα αυτό). Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να ερμηνευτεί η ενδεχόμενη ακόλουθη αιτιολογική σχέση: η μετάγγιση αυτή καθεαυτή είναι το αίτιο της μικροβιαμίας (επιπλέον χειρισμοί καθετήρα, διαχείριση παραγώγων αίματος) ή η αναγκαιότητα της μετάγγισης είναι αυτή που συνδέεται με τη μικροβιαμία? Με το τελευταίο υπονοείται πως ο ασθενής που υπόκειται σε μεταγγίσεις είναι ο μυελοκατεσταλμένος ασθενής και άρα αυτός που βρίσκεται σε μεγαλύτερο κίνδυνο λοίμωξης λόγω της δράσης της ΧΘ ή και της ίδιας της νόσου του και όχι λόγω της μετάγγισης αυτής καθεαυτής.

Πίνακας 13. Οι μεταγγίσεις παραγώγων αίματος ως προγνωστικός παράγοντας μικροβιαμίας

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΞΗ
Rogers et al, [134], 2016	ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ ΤΙΣ ΤΕΛΕΥΤΑΙΕΣ 7 ΜΕΡΕΣ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Rinke et al,[136], 2013@ Kelly et al,[130], 2013@	ΣΕ-ΑΜΠ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C CLABSI, C-C	<21 <22	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI CLABSI
Kelly et al, [137], 2011	ΣΕ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<20	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Kelly et al, [137], 2011	ΑΜΠ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<20	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Doganis et al, [34], 2013	ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΣΕ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΛΟΙΜΩΞΗ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Smith et al, [135], 2002	ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΙΣ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ, C-C	<20	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Kelly et al, [137], 2011	ΠΛΑΣΜΑ/ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΗ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<20	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI

@: εξωτερικοί ασθενείς, ΣΕ: ΣΥΜΠΥΚΝΩΜΕΝΑ ΕΡΥΘΡΑ, ΑΜΠ: ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ, CLABSI: Central Line Associated Blood Stream Infections, C-C: Case Control study

Δ5. Χορήγηση Ολικής Παρεντερικής Διατροφής (ΟΠΔ)

Οι Kelly και συν¹³⁷ διαπίστωσαν αυξημένη πιθανότητα μικροβιαμίας σε ασθενείς που λάμβαναν ΟΠΔ το προηγούμενο χρονικό διάστημα. Παρ' όλα αυτά το εύρημα αυτό δεν επιβεβαιώθηκε από τους ίδιους ερευνητές σε πολυπαραγοντική ανάλυση¹³⁷. Επιπλέον, οι υπόλοιπες μελέτες του **Πίνακα 14** δεν κατέληξαν σε ανάλογο συμπέρασμα. Πιθανότατα ο χρόνος που μεσολαβεί μεταξύ της χορήγησης της ΟΠΔ και της μελετούμενης λοίμωξης επηρεάζει τα αποτελέσματα. Σε κάθε περίπτωση και εδώ όπως και στις μεταγγίσεις παραγώγων αίματος θα πρέπει να συνεκτιμηθεί αν η ΟΠΔ είναι η πηγή της λοίμωξης ή αν η αναγκαιότητα της ΟΠΔ άρα και η σοβαρότητα της κατάστασης του ασθενούς είναι ο λόγος της σύνδεσης της ΟΠΔ με την πιθανότητα μικροβιαμίας.

Πίνακας 14. Η χορήγηση Ολικής Παρεντερικής Διατροφής ως προγνωστικός παράγοντας μικροβιαμίας

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΞΗ
Kelly et al, [137], 2011	ΟΠΔ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<20	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Simon et al, [98], 2008	ΟΠΔ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ, ΠΥΡΕΤΟΣ, ΗΑΙ	<15 & >15	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Esbenshade et al, [95], 2014	ΟΠΔ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<23	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Rogers et al, [134], 2016	ΟΠΔ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<16	ΟΜΛ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

ΟΠΔ: Ολική Παρεντερική Διατροφή, ΕΟ: Εμπύρετος Ουδετεροπενία, CLABSI: Central Line Associated Blood Stream Infections, C-C: Case Control study, ΗΑΙ: Hospital Acquired Infections

Ε. Προηγηθείσα αντινεοπλασματική αγωγή

Ε1. Ένταση Χημειοθεραπείας

Ο τύπος της θεραπείας που λαμβάνει το παιδί με καρκίνο συνδέεται με το βαθμό της ανοσοκαταστολής / μυελοκαταστολής που αυτή προκαλεί¹⁷. Η εμφάνιση λοίμωξης σχετίζεται με την ένταση της ΧΘ καθώς αυτή σχετίζεται με τη σειρά της με τη διάρκεια και το βάθος της ουδετεροπενίας^{13,31} η οποία εκφράζεται και αντανακλάται επίσης από τον απόλυτο αριθμό των μονοκυρήνων ως δείκτη της δυνατότητας του μυελού για ανάνηψη και επίσης γνωστού αυτόνομου δείκτη για λοιμώδεις επιπλοκές^{12,13,70}.

Συνοπτικά οι περισσότεροι ερευνητές (**Πίνακας 15**) καταλήγουν στο συμπέρασμα πως η πλέον εντατική χημειοθεραπεία οδηγώντας σε βαθύτερη ανοσοκαταστολή πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν ως προγνωστικός παράγοντας μικροβιαμίας στο παιδί με καρκίνο. Από την άλλη πλευρά άλλοι ερευνητές δε διαπίστωσαν συσχέτιση της έντασης της ΧΘ με την πιθανότητα μικροβιαμίας υποδεικνύοντας πως η ένταση της ΧΘ από μόνη της στον συγκεκριμένο ετερογενή πληθυσμό δεν πρέπει να καθορίζει τις ενέργειες του κλινικού.

Σε κάθε περίπτωση βέβαια, διαπιστώνονται επιμέρους διαφοροποιήσεις: οι Castagnola και συν¹⁴² διαπίστωσαν συσχέτιση της έντασης της ΧΘ με την πιθανότητα μικροβιαμίας σε ασθενείς με ΟΛΛ αλλά όχι σε ασθενείς με ΟΜΛ σε μονοπαράγοντική ανάλυση. Μία πιθανή ερμηνεία είναι πως στην περίπτωση της ΟΜΛ η ένταση της ΧΘ είναι υψηλή συνήθως σε όλες τις φάσεις ενώ αντίθετα στην

ΟΛΛ υπάρχουν διαφοροποιήσεις μεταξύ θεραπείας εφόδου, σταθεροποίησης και συντήρησης¹⁴². Αυτό το εύρημα αναδεικνύεται και από τους Rahiala και συν¹⁵⁴ καθώς διαπίστωσαν μεγαλύτερη πιθανότητα βακτηριαιμίας σε υψηλού κινδύνου ασθενείς με ΟΛΛ σε σχέση με ασθενείς χαμηλού ή ενδιάμεσου κινδύνου (για τη λευχαιμία τους) σε μονοπαραγοντική ανάλυση. Αυτό ερμηνεύεται προφανώς από την εντατικότερη ΧΘ που λαμβάνουν οι υψηλού κινδύνου ασθενείς σε σχέση με τους ασθενείς ενδιάμεσου ή και χαμηλού κινδύνου¹⁵⁴.

Ενισχύοντας περαιτέρω τα ανωτέρω ευρήματα οι Rogers και συν¹³⁴ έδειξαν πως η πιθανότητα μικροβιαμίας συνδέεται με συγκεκριμένους κύκλους ΧΘ σε μονοπαραγοντική ανάλυση. Επίσης οι Doganis και συν³⁴ έδειξαν μεγαλύτερη πιθανότητα βακτηριαιμίας σε ασθενείς υπό ΧΘ υποτροπής ή μετά από μεταμόσχευση σε σχέση με εκείνους που ελάμβαναν ΧΘ πρώτης γραμμής. Σε αντίθεση με τα ανωτέρω ευρήματα βέβαια, οι Hazan και συν διαπίστωσαν έλλειψη συσχέτισης της πιθανότητας μικροβιαμίας με διαφορετικούς τύπους ΧΘ: εφόδου, συντήρησης ή και υποτροπής ακόμη¹³³.

Πίνακας 15. Ο τύπος (ένταση) της χημειοθεραπείας ως προγνωστικός παράγοντας βακτηριαιμίας

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΣΗ
Ammann et al, [57], 2004*	ΧΘ ΕΦΟΔΟΥ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<17	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Kocak et al, [64], 2002				ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<22	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Ammann et al, [57], 2004**	ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΘ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΣΕ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<17	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Cost et al, [145], 2013				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Wicki et al, [12], 2008				ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<17	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Rinke et al, [136], 2013@				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	CLABSI, C-C	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Loeffen et al, [127], 2015	ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΘ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Haupt et al, [36], 2001				ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΣΥΜΠΑΓΕΙΣ	<14	ΣΥΜΠΑΓΕΙΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Lücking et al, [61], 2013	ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΘ	ΝΑΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ	<17	ΟΛΛ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Rogers et al, [134], 2016				ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<16	ΟΜΛ	CLABSI
Doganis et al, [34], 2013	1 ^ο γραμμής vs υποτροπής / ΜΜΟ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΣΕ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΛΟΙΜΩΣΗ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Ammann et al, [57], 2004**	ΧΘ ΕΦΟΔΟΥ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<17	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Ammann et al, [57], 2004*	ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΘ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<17	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Kelly et al, [130], 2013*	ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΧΘ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<22	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Kelly et al, [137], 2011				ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<20	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI

*μόνο το πρώτο επεισόδιο, ** όλα τα επεισόδια, @ Εξωτερικοί ασθενείς, ΕΟ: Εμπύρετος Ουδετεροπενία, CLABSI: Central Line Associated Blood Stream Infections, C-C: Case Control study, ΜΜΟ: Μεταμόσχευση Μυελού Οστών.

E2. Μεταμόσχευση Μυελού των οστών

Η μεταμόσχευση μυελού των οστών αποτελεί από μόνη της παράγοντα κινδύνου για μικροβιαμία και αυτό οφείλεται στο γεγονός της σαφώς βαθύτερης ανοσοκαταστολής που αναμένεται λόγω της μεταμόσχευσης αυτής καθεαυτής και

των μυελοαφανιστικών πρωτοκόλλων που εφαρμόζονται. Συνδέεται επιπλέον και με ενδεχόμενες επιπλοκές (πχ GVHD: νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή)¹⁶³.

Βέβαια, στις περισσότερες μελέτες δεν περιλαμβάνονται παιδιά μεταμοσχευθέντα και αυτό είναι ορθό μεθοδολογικά (άλλωστε τα παιδιά αυτά νοσηλεύονται σε μονάδες μεταμόσχευσης δηλαδή σε διαφορετικά τμήματα από αυτά στα οποία χορηγείται συμβατική χημειοθεραπεία). Δεν είναι σπάνιο επίσης οι μονάδες μεταμόσχευσης να παρουσιάζουν συνολικά αποτελέσματα ενσωματώνοντας και ασθενείς που δεν πάσχουν από καρκίνο (πχ μεσογειακή αναιμία)¹⁶³.

Πίνακας 16. Η μεταμόσχευση μυελού των οστών ως προγνωστικός παράγοντας μικροβιαμίας

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΞΗ
Mullen et al, [164], 2000	ΑΛΛΟΓΕΝΗΣ VS ΑΥΤΟΛΟΓΗ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΜΜΟ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Adler et al, [19], 2005	ΜΜΟ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ & ΚΦΚ	<35	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Rinke et al, [136], 2013@	ΜΜΟ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	CLABSI, C-C	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Kelly et al, [137], 2011	ΜΜΟ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<20	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Esbenshade et al, [95], 2014	ΜΜΟ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<23	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Kelly et al, [130], 2013@	ΜΜΟ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<22	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Hann et al, [80], 1997	ΜΜΟ	ΝΑΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΟΜΛ	<18	ΟΜΛ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Smith et al, [135], 2002	ΜΜΟ	ΟΧΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ, C-C	<20	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

ΕΟ Εμπύρετος Ουδετεροπενία, @ Εξωτερικοί ασθενείς, CLABSI: Central Line Associated Blood Stream Infection, ΚΦΚ: Κεντρικός Φλεβικός Καθετήρας, ΟΜΛ: Οξεία Μυελοβλαστική Λευχαιμία

Σε κάθε περίπτωση η αλλογενής μεταμόσχευση και η παρουσία επιπλοκών όπως το GVHD φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο μικροβιαμίας¹⁶³. Όλοι οι ερευνητές (**Πίνακας 16**) καταλήγουν στο συμπέρασμα της αυξημένης πιθανότητας μικροβιαμίας σε μεταμοσχευθέντες ασθενείς. Μόνο σε μία αναδρομική μελέτη¹³⁵ δε διαπιστώθηκε συσχέτιση αλλά ο αριθμός των μεταμοσχευθέντων ασθενών που περιλαμβάνονταν στη μελέτη ήταν ελάχιστος (μόλις 4).

Όσον αφορά παράγοντες προγνωστικούς μικροβιαμίας σε μεταμοσχευθέντες ασθενείς, οι Kersun και συν¹⁶⁵ έδειξαν ότι η εμφάνιση πρώιμης βακτηριαμίας συνδέεται με τη φυλή (μη λευκοί & African American) αλλά δε συνδέεται με: φύλο, πρόσφατη μικροβιαμία, τύπο καρκίνου, ύφεση νόσου, TBI (Total Body Irradiation), προμεταμοσχευτικό πρωτόκολλο, πηγή του μοσχεύματος, τύπο της μεταμόσχευσης, χορήγηση μεθοτρεξάτης ή παρουσία βλεννογονίτιδας^{165©}.

Ε3. Χρόνος από χημειοθεραπεία

Ο χρόνος που μεσολαβεί από την τελευταία χημειοθεραπεία αναδείχθηκε προγνωστικός μικροβιαμίας από τους Doganis και συν³⁴, Kelly και συν¹³⁷ και τους Cost και συν¹⁴⁵. Παρ' όλα αυτά οι ίδιοι ερευνητές απέτυχαν να αναδείξουν παρόμοια συσχέτιση σε πολυπαραγοντική ανάλυση. Επιπλέον, άλλοι ερευνητές^{37,51,52} κατέληξαν στο συμπέρασμα πως το χρονικό μεσοδιάστημα από τη χορήγηση της τελευταίας χημειοθεραπείας δεν αναδεικνύεται συσχετιζόμενο με την ύπαρξη μικροβιαμίας με οποιασδήποτε μορφής ανάλυση (**Πίνακας 17**).

Παρ' όλα αυτά διαπιστώνεται πως οι ασθενείς που εισάγονται εντός 10 ημερών από την τελευταία ΧΘ με ενδεχόμενη λοίμωξη τείνουν να έχουν μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας σε σχέση με αυτούς που εισάγονται τουλάχιστον 10 μέρες μετά, υποδεικνύοντας ενδεχομένως μία έμμεση συσχέτιση⁵².

Πίνακας 17. Ο χρόνος από την τελευταία χημειοθεραπεία ως προγνωστικός παράγοντας βακτηριαμίας

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΞΗ
Cost et al, [145], 2013			ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Kelly et al, [137], 2011	ΧΡΟΝΟΣ ΑΠΟ ΧΘ	ΝΑΙ	ΟΧΙ ΣΕ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<20	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Doganis et al, [34], 2013				ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΛΟΙΜΩΞΗ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Badurdeen et al, [51], 2012	ΧΡΟΝΟΣ ΑΠΟ ΧΘ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	ΑΓΝΩΣΤΟ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Lucas et al, [52], 1996				ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Moskalewicz et al, [37], 2016	ΧΡΟΝΟΣ ΑΠΟ ΧΘ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ - ΟΧΙ ΕΟ	<22	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Asturias et al, [17], 2010	ΧΡΟΝΟΣ ΑΠΟ ΧΘ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

*μόνο το πρώτο επεισόδιο, ΕΟ Εμπύρετος Ουδετεροπενία, CLABSI: Central Line Associated Blood Stream Infections, C-C: Case Control study, ΧΘ: χημειοθεραπεία

Ουσιαστικά, ο χρόνος από τον τελευταίο χημειοθεραπευτικό κύκλο υποδεικνύει το βάθος της μυελοκαταστολής στο οποίο εκτίθεται ο ασθενής, άρα και τον κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης όπως είναι η μικροβιαμία.

Το πλήθος των διαφορετικών χημειοθεραπευτικών παραγόντων ή και ο συνδυασμός αυτών ακόμη και στον ίδιο ασθενή ή και στο ίδιο πρωτόκολλο θεραπείας περιορίζει τη δυνατότητα αξιόπιστης μελέτης αυτού του παράγοντα καθώς είναι αδύνατη η ομογενοποίηση του μελετούμενου πληθυσμού ως προς την αξιολόγηση αυτού του παράγοντα.

E4. Χρόνος από διάγνωση

Οι Doganis και συν³⁴ έδειξαν έλλειψη συσχέτισης της πιθανότητας μικροβιαμίας και του χρόνου από τη διάγνωση τόσο σε μονοπαραγοντική όσο και σε πολυπαραγοντική ανάλυση. Αντίθετα, οι Wicki και συν¹² έδειξαν πως η μεγαλύτερη χρονική απόσταση από τη διάγνωση οδηγεί σε μείωση της επίπτωσης τόσο της εμπύρετης ουδετεροπενίας όσο και της εμπύρετης ουδετεροπενίας με εμφάνιση βακτηριαιμίας.

Αυτό θα μπορούσε ενδεχομένως να αποδοθεί στο γεγονός πως στις μεταγενέστερες φάσεις της θεραπείας εφαρμόζεται μικρότερης έντασης χημειοθεραπεία (πχ χημειοθεραπεία συντήρησης στην Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία). Η ερμηνεία αυτή καταρρίπτεται από το γεγονός πως το εύρημα αυτό πιστοποιήθηκε και στην πολυπαραγοντική ανάλυση. Συγκεκριμένα, όταν εισάγεται στο μοντέλο η ένταση της ΧΘ δεν μεταβάλλονται τα αποτελέσματα και ο χρόνος από τη διάγνωση παραμένει σημαντικός προγνωστικός παράγοντας σε διαγνώσεις διαφορετικές από τη Λευχαιμία όπως οι συμπαγείς όγκοι στους οποίους δεν εφαρμόζεται συνήθως μειωμένης έντασης ΧΘ στις μεταγενέστερες φάσεις της αντιμετώπισης του ασθενούς. Η πιθανότητα λοίμωξης ανεξάρτητα από την φάση – ένταση θεραπείας είναι γνωστή στους γονείς (ώστε να μη χαλαρώνουν τα μέτρα πρόληψης της λοίμωξης με την πάροδο του χρόνου) και ίσως αυτή η υψηλή εγρήγορση εξηγεί σε ένα βαθμό το εύρημα της χαμηλής επίπτωσης μικροβιαμίας σε μεταγενέστερες της εφόδου φάσεις της ΧΘ. Η επίτευξη ύφεσης της νόσου και μειωμένης ή καθόλου συμμετοχής του μυελού σε μεταγενέστερες φάσεις της θεραπείας ερμηνεύει ίσως (και με μεγαλύτερη σαφήνεια) τα ευρήματα¹².

Τέλος, η συχνότερη εμφάνιση CLABSIs της πρώτες μέρες από τη διάγνωση μπορεί να έχει σχέση με τη μεγαλύτερη πιθανότητα παρουσίας ουδετεροπενίας κατά τη διάγνωση και ειδικά σε αιματολογικές κακοήθειες¹⁸. Η εμφάνιση βακτηριαιμίας σύντομα μετά τη διάγνωση μπορεί να έχει επίσης σχέση με το γεγονός πως η τοποθέτηση καθετήρα γίνεται στο νοσοκομείο σχετικά άμεσα μετά τη διάγνωση και οι ασθενείς παραμένουν νοσηλευόμενοι αυτήν την αρχική τουλάχιστον περίοδο¹⁸.

ΣΤ. Παράγοντες σχετικοί με τον Κεντρικό Φλεβικό Καθετήρα

ΣΤ1. Παρουσία Κεντρικού Φλεβικού Καθετήρα (ΚΦΚ)

Ένας από τους πολύ καλά μελετημένους παράγοντες για λοίμωξη είναι οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες καθώς αποτελούν ξένο σώμα σε επαφή με την κυκλοφορία του αίματος και υπόκεινται επιπλέον σε συχνούς χειρισμούς^{5,12,13,144}. Κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες όπως Broviac®, Port-a-Cath® (port), peripherally inserted central catheter (PICC), χρησιμοποιούνται ως ρουτίνα για τις αιμοληψίες, τη χορήγηση ΧΘ, υγρών, μεταγγίσεων, αντιβιοτικών αλλά οι συσκευές αυτές συνδέονται επίσης με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα^{18,94,130,136}. Από την καθιέρωσή τους και μετά διαπιστώνεται ειδικότερα αύξηση της συχνότητας της βακτηριαιμίας στα παιδιά με καρκίνο^{31,96}.

Οι λοιμώξεις που συνδέονται με τον καθετήρα δεν αποτελούν άμεση και ισχυρή αντανάκλαση της καταστολής του μυελού. Αντίθετα σχετίζονται κυρίως με τον αποικισμό του καθετήρα και μπορεί να συμβούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας ανεξάρτητα από τον αριθμό των πολυμορφοφυρήνων⁶¹. Αυτό αναδεικνύει την ανάγκη λιγότερων χειρισμών του καθετήρα και την αυστηρή εφαρμογή των οδηγιών για τη φροντίδα αυτού. Ο αποικισμός του καθετήρα μπορεί να προκαλέσει πυρετό ή ρίγος μετά το χειρισμό (πχ flushing) του καθετήρα αλλά δεν οδηγεί συχνά σε περαιτέρω σοβαρές επιπλοκές πιθανότατα γιατί τα συσχετιζόμενα μικρόβια είναι λιγότερο δραστικά σε σχέση με αυτά των βλεννογόνων. Στις περισσότερες περιπτώσεις μπορεί να αντιμετωπιστούν με παγίδες αντιβιοτικών (lock treatment) με σκοπό την αποφυγή ανάγκης αφαίρεσης του καθετήρα^{166,167}. Η εμφάνιση μάλιστα βακτηριαιμίας σύντομα μετά τη διάγνωση μπορεί να έχει επιπλέον σχέση με το γεγονός πως η τοποθέτηση καθετήρα γίνεται στο νοσοκομείο άμεσα μετά τη διάγνωση (νόσος σε έξαρση) και οι ασθενείς παραμένουν νοσηλεύόμενοι αυτήν την αρχική τουλάχιστον περίοδο¹⁸.

Ενώ λοιπόν η χρήση κεντρικών φλεβικών καθετήρων παίζει ένα ουσιαστικό ρόλο στη χορήγηση εντατικοποιημένης θεραπείας, ταυτόχρονα θέτει τους ασθενείς σε

αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη συνδεδεμένης με καθετήρα μικροβιαμίας (central line associated bloodstream infections - CLABSIs)^{18,168-170}. Η συχνότητα των CLABSIs μεταξύ των νοσηλευόμενων παιδιών με καρκίνο κυμαίνεται από 2.3 έως 4.6 επεισόδια ανά 1000 μέρες καθετήρα σύμφωνα με τους McLean και συν¹⁷⁰ ενώ σε σειρά μελετών παιδιών και ενηλίκων αναφέρονται διακυμάνσεις από 0.7 έως 12.6 λοιμώξεις ανά 1000 μέρες καθετήρα ανάλογα με τον τύπο και τη θέση του καθετήρα¹⁷⁰⁻¹⁷³, το χώρο θεραπείας¹⁷², τον τύπο του καρκίνου^{168,170,173} και την ηλικία του ασθενούς^{168,174,175}. Ως παράδειγμα της συσχέτισης με το χώρο της θεραπείας, αναφέρεται το γεγονός πως διαπιστώνονται 3 φορές περισσότερες CLABSIs σε εξωτερικούς ασθενείς σε σχέση με νοσηλευόμενους⁹⁶.

Πίνακας 18. Η Παρουσία Κεντρικού Φλεβικού Καθετήρα ως προγνωστικός παράγοντας μικροβιαμίας

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΞΗ
Harms et al, [176], 1992	Παρουσία ΚΦΚ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	Παρουσία ΚΦΚ, C-C	ΑΓΝΩΣΤΟ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Srasova et al, [139], 2009	Παρουσία ΚΦΚ	ΝΑΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<19	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Hann et al, [80], 1997	Παρουσία ΚΦΚ	ΝΑΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Doganis et al, [34], 2013	Παρουσία ΚΦΚ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΛΟΙΜΩΞΗ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Wicki et al, [12], 2008	Παρουσία ΚΦΚ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΣΕ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<17	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Ammann et al, [58], 2015	Παρουσία ΚΦΚ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	IQR:3,8-14,8	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

ΕΟ: Εμπύρετος Ουδετεροπενία, ΚΦΚ: Κεντρικός Φλεβικός Καθετήρας, C-C: Case Control study

Εντύπωση βέβαια προκαλεί το γεγονός πως οι μελέτες σχετικά με το θέμα δεν είναι πολυάριθμες. Πιθανότατα αυτό οφείλεται στο γεγονός πως η συντριπτική πλειοψηφία των παιδιών με καρκίνο φέρουν ΚΦΚ και συνεπώς δεν υπάρχει πληθυσμός σύγκρισης. Οι περισσότερες μελέτες διαχειρίζονται την επίδραση του τύπου του καθετήρα.

Στον **Πίνακα 18** πέντε μελέτες^{12,34,80,139,176} διαπιστώνουν συσχέτιση της παρουσίας καθετήρα με την πιθανότητα μικροβιαμίας. Μία εξ αυτών ανέδειξε συσχέτιση και σε πολυπαραγοντική ανάλυση³⁴ ενώ άλλη μία απέτυχε να διαπιστώσει αυτή τη συσχέτιση σε πολυπαραγοντική ανάλυση¹². Μία μόνο μελέτη δε διαπίστωσε διαφορά ως προς την πιθανότητα μικροβιαμίας μεταξύ ασθενών με ή χωρίς ΚΦΚ σε μονοπαραγοντική ανάλυση⁵⁸.

ΣΤ2. Τύπος Κεντρικού Φλεβικού Καθετήρα

Στη συντριπτική πλειοψηφία των μελετών (Πίνακας 19), οι ενταφιασμένοι καθετήρες (τύπου port) παρουσιάζουν σαφώς μικρότερο κίνδυνο για μικροβιαμιά σε σχέση με καθετήρες τύπου τούνελ (πχ Hickman). Η εκτεταμένη εμπειρία από τη χρήση των καθετήρων με τούνελ, έδειξε πως παρέχουν ασφαλή τρόπο μακρόχρονης φλεβικής πρόσβασης στα παιδιά. Το μεγαλύτερο μειονέκτημα τους όμως είναι ο αυξημένος κίνδυνος για τοπικές και συστηματικές λοιμώξεις, η ανάγκη για συχνή συντήρηση και συνεπώς δυσκολίες στη φροντίδα στο σπίτι και επιπλέον περιορισμό των δραστηριοτήτων του παιδιού¹⁴⁴.

Πίνακας 19. Ο τύπος του καθετήρα ως προγνωστικός παράγοντας μικροβιαμιάς

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΞΗ
Aquino et al, [69], 2012				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<11	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Wacker et al, [177], 1992				ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΚΦΚ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Smith et al, [135], 2002				ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ, C-C	<20	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Allen et al, [18], 2008				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΚΦΚ	<20	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Handrup et al, [178], 2010	Τούνελ vs			ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΚΦΚ	<9 & >9	ΟΛΑ	CLABSI
Newman et al, [179], 2012	Ενταφιασμένοι	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΚΦΚ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Kelly et al, [94], 2010				ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ - ΟΧΙ ΕΟ	<25	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Richardson et al, [143], 2009				ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ - ΚΦΚ	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Yacobovich, [128], 2015				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΚΦΚ	<28	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Hord et al, [180], 2016**				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΚΦΚ	ΑΓΝΩΣΤΟ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Ammann et al, [58], 2015				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	IQR3,8-14,8	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Esbenshade, [95], 2014				ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<23	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Maskalewicz, [37], 2016	Τούνελ vs			ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ - ΟΧΙ ΕΟ	<22	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Kelly et al, [130], 2013*	Ενταφιασμένοι	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<22	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Adler et al, [19], 2006				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΚΦΚ	<35	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Doganis et al, [34], 2013				ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΛΟΙΜΩΞΗ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Cost et al, [145], 2013	Τούνελ vs	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Kelly et al, [137], 2011	Ενταφιασμένοι		ΟΧΙ ΣΕ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<20	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Hord et al, [180], 2016@	Τούνελ vs PICC	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΚΦΚ	ΑΓΝΩΣΤΟ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Bartholomew, [60], 2015	Τούνελ vs			ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ - ΟΧΙ ΕΟ	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Rogers et al, [134], 2016	Ενταφιασμένοι	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<16	ΟΛΑ	CLABSI
Hord et al, [180], 2016@@	Τούνελ vs PICC	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΚΦΚ	ΑΓΝΩΣΤΟ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI

ΕΟ: Εμπύρετος Ουδετεροπενία, CLABSI: Central line associated bloodstream infections, C-C: Case Control study, * έναρξη στην κοινότητα, ** σύνδεση και σε εσωτερικούς και σε εξωτερικούς ασθενείς, @εξωτερικοί ασθενείς, @@ εσωτερικοί ασθενείς, PICC: Peripheral Inserted Central Catheters, ΚΦΚ: Κεντρικός Φλεβικός Καθετήρας

Στη μελέτη της επίδρασης του τύπου του καθετήρα και των σχετικών ευρημάτων (αυξημένη ή μειωμένη επίπτωση βακτηριαιμιάς) θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν η πιθανή επιλογή του κλινικού (bias) για τον τύπο του καθετήρα ανάλογα με τον τύπο του καρκίνου ή και την ηλικία του παιδιού¹⁸. Ως παράδειγμα μπορεί να αναφερθεί το γεγονός πως η ανάγκη συνεχόμενης έγχυσης ανθρακυκλίνης και αλκαλοειδών της vincA για συγκεκριμένους τύπους καρκίνου οδηγεί τον κλινικό να επιλέξει ενταφιασμένους καθετήρες για την αποφυγή κινδύνου εξαγγελίωσης και άλλων επιπλοκών¹⁸.

Σε μελέτη των Wilson και συν²⁹ διαφαίνεται πως οι ασθενείς με CLABSIs ήταν μεγαλύτεροι σε ηλικία και έφεραν συνηθέστερα Hickman ή PICC σε σχέση με άλλους καθετήρες. Σειρά μελετών δείχνουν πως οι ενταφιασμένοι ΚΦΚ παρουσιάζουν χαμηλότερη επίπτωση μικροβιαμίας σε σύγκριση με καθετήρες με τούνελ όπως οι Broviac, Hickman ή Groshong^{170,173,181-185}. Μία πιθανή ερμηνεία των λιγότερων μικροβιαμιών στην περίπτωση των ενταφιασμένων καθετήρων, είναι η μικρότερη έκθεση σε μικροβιακό αποικισμό αλλά από την άλλη πλευρά θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν και παράγοντες του ασθενούς¹⁸. Σε μελέτη των Becton και συν¹⁸⁵ με ασθενείς που έφεραν μόνο ενταφιασμένους καθετήρες διαπιστώθηκαν 0.15 επεισόδια βακτηριαιμίας / 100 μέρες ασθενούς, συχνότητα που είναι ελαφρά μικρότερη από μελέτες παιδιών με τούνελ καθετήρες αλλά υψηλότερη από ενηλίκους ασθενείς με ενταφιασμένους καθετήρες. Πιθανότατα αυτό σχετίζεται με το ότι τα παιδιά λαμβάνουν περισσότερο μυελοκατασταλτική θεραπεία σε σχέση με τους ενηλίκους και αυτό γίνεται σαφές από το γεγονός πως σε μελέτες ενηλίκων^{186,187} σχετικές με τον τύπο του καθετήρα περιλαμβάνονται ελάχιστοι ασθενείς με ουδετεροπενία. Ουσιαστικά, χωρίς τυχαίοποιημένη μελέτη δεν είναι δυνατή η ακριβής επίδραση του τύπου του καθετήρα στην εμφάνιση της μικροβιαμίας αλλά και στο οικονομικό κόστος. Αρκετές προοπτικές μελέτες υποδεικνύουν το πλεονέκτημα των ενταφιασμένων αλλά ο σχεδιασμός αυτών των μελετών δεν έγινε με κύριο στόχο τη σύγκριση του τύπου του καθετήρα¹⁸⁵.

Διαπιστώνεται επίσης πως ανάλογα με τον τύπο του καθετήρα ανευρίσκονται και διαφορετικού τύπου βακτήρια¹⁹. Η ανεύρεση πιο συχνά Gram αρνητικών παθογόνων ίσως σχετίζεται με τη χρήση καθετήρων με τούνελ σύμφωνα με τους Allen και συν¹⁸. Αρκετές μελέτες^{182,188,189} περιγράφουν τον coagulase-negative staphylococcus ως το κύριο παθογόνο σε περίπτωση ενταφιασμένων καθετήρων και αυτό πιθανώς σχετίζεται με τη χλωρίδα του δέρματος και τους χειρισμούς εισόδου της βελόνας που οδηγούν σε αποικισμό και λοίμωξη¹⁹. Από την άλλη πλευρά προκαλεί ενδιαφέρον η υψηλότερη αναλογία πολυμικροβιακών λοιμώξεων

στην ομάδα των ασθενών με καθετήρες τύπου Hickman¹²⁸. Επιπλέον σε αρκετές μελέτες^{182,190,191} αλλά όχι σε όλες^{192,193} οι Gram αρνητικοί μικροοργανισμοί συνδέονται συχνότερα με τύπου τούνελ καθετήρες. Αυτό μπορεί να ερμηνευτεί με ενδοαυλικό αποικισμό διαμέσου του καθετήρα από τα χέρια του προσωπικού κατά το χειρισμό του καθετήρα ή ακατάλληλη κάλυψη της εξόδου του καθετήρα κατά το μπάνιο στα μικρά παιδιά¹⁹⁴. Αν και οι κατευθυντήριες οδηγίες της Infectious Disease Society of America³² δεν προβλέπουν χρήση συγκεκριμένων αντιβιοτικών για διαφορετικούς τύπους καθετήρα τα ανωτέρω ευρήματα θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν για την επιλογή του αντιβιοτικού που θα χορηγηθεί¹⁹.

ΣΤ3. Διάφοροι παράγοντες σχετικοί με τον ΚΦΚ

Πίνακας 20. Διάφοροι παράγοντες σχετιζόμενοι με τον Κεντρικό Φλεβικό Καθετήρα ως προγνωστικοί μικροβιαίμιας

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΞΗ
Rinke et al ¹³⁶ , 2013@	<1 ΜΗΝΑ ΑΠΟ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	CLABSI, C-C	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Kelly et al ¹³⁷ , 2011	<1 ΜΗΝΑ ΑΠΟ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<20	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Kelly et al ¹³⁰ , 2013@	<1 ΜΗΝΑ ΑΠΟ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<22	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Allen et al ¹⁸ , 2008	3 ΠΡΩΤΕΣ ΒΔΟΜΑΔΕΣ ΑΠΟ ΔΙΑΓΝΩΣΗ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΚΦΚ	<20	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Esbenshade ⁹⁵ , 2014	ΜΕΡΕΣ ΚΦΚ ΤΥΠΟΥ ΤΟΥΝΕΛ#	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<23	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Adler et al ¹⁹ , 2005	ΧΡΟΝΟΣ ΑΠΟ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΚΦΚ#	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ & ΚΦΚ	<35	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Esbenshade ⁹⁵ , 2014	ΜΕΡΕΣ ΚΦΚ ΟΛΟΙ ΟΙ ΚΦΚ#	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<23	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Paganini et al ¹²⁹ , 2002	ΜΕΡΕΣ ΚΦΚ#	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	S Viridans βακτηριαίμια, C-C	<15	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Kelly et al ¹³⁷ , 2011	ΣΥΧΝΗ ΧΡΗΣΗ ΚΦΚ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<20	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Taveira et al ¹³⁸ , 2017	ΕΙΣΟΔΟΣ ΚΦΚ ΑΠΟ ΣΦΑΓΓΙΤΙΔΑ Ή ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ PORT	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Kelly et al ¹³⁷ , 2011	>2 ΑΥΛΟΙ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<20	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Kelly et al ¹³⁷ , 2011	ΠΟΛΛΑΠΛΟΙ ΚΦΚ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<20	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Yacobovich et al ¹²⁸ , 2015	ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΚΦΚ ΣΤΗ ΔΕΞΙΑ ΠΛΕΥΡΑ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΚΦΚ	<28	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Rogers et al ¹³⁴ , 2016	ΑΡΙΘΜΟΣ ΧΕΙΡΙΣΜΩΝ ΚΦΚ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Doganis et al ³⁴ , 2013	ΜΟΝΟΥ ΑΥΛΟΥ vs ΔΙΠΛΟΥ ΑΥΛΟΥ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΛΟΙΜΩΞΗ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Yacobovich et al ¹²⁸ , 2015	ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ ΚΦΚ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΚΦΚ	<28	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Kelly et al ¹³⁰ , 2013@	ΠΟΛΛΑΠΛΟΙ ΚΦΚ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<22	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Taveira et al ¹³⁸ , 2017	ΟΧΙ ΧΘ ΠΡΟ ΤΗΣ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗΣ ΚΦΚ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ PORT	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI

συνεχής μεταβλητή, ΕΟ Εμπύρετος Ουδετεροπενία, @ Εξωτερικοί ασθενείς, CLABSI: Central Line Associated Blood Stream Infections, C-C: Case Control study, ΚΦΚ: Κεντρικός Φλεβικός Καθετήρας, ΧΘ: Χημειοθεραπεία

Πίνακας 20. Διάφοροι παράγοντες σχετιζόμενοι με τον Κεντρικό Φλεβικό Καθετήρα ως προγνωστικοί μικροβιαμίας (συνέχεια)

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΞΗ
Taveira et al, [138], 2017	ΜΕΡΕΣ ΚΦΚ#	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Doganis et al, [34], 2013	ΜΕΡΕΣ ΚΦΚ#	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΛΟΙΜΩΞΗ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

συνεχής μεταβλητή, ΕΟ Εμπύρετος Ουδετεροπενία, @ Εξωτερικοί ασθενείς, CLABSI: Central Line Associated Blood Stream Infections, C-C: Case Control study, ΚΦΚ: Κεντρικός Φλεβικός Καθετήρας, ΧΘ: Χημειοθεραπεία

Σε σχέση με τον ΚΦΚ, σειρά άλλων παραγόντων όπως διαφαίνεται από τον **Πίνακα 20** επηρεάζουν τα αποτελέσματα ή και μπορεί να είναι προγνωστικοί εμφάνισης μικροβιαμίας. Στην πλειοψηφία των μελετών φαίνεται, όπως είναι αναμενόμενο, πως η μεγαλύτερη διάρκεια παρουσίας του ΚΦΚ αυξάνει την πιθανότητα μικροβιαμίας. Ταυτόχρονα όμως, οι περισσότερες μελέτες καταλήγουν πως ο μεγαλύτερος κίνδυνος για μικροβιαμία προκύπτει τις πρώτες βδομάδες από την τοποθέτηση του ΚΦΚ (παράγοντας πιθανότατα σχετιζόμενος με τις συνθήκες του χειρουργείου). Το γεγονός βέβαια πως η τοποθέτηση του ΚΦΚ συμπίπτει με τη διάγνωση και συνεπώς με τη νόσο σε έξαρση σε συνδυασμό με τη μεγαλύτερη πιθανότητα ενδοноσοκομειακής νοσηλείας την ίδια περίοδο, δημιουργεί αμφιβολίες για το αν πράγματι η τοποθέτηση του ΚΦΚ συνδέεται με τη μεγαλύτερη πιθανότητα μικροβιαμίας και όχι άλλοι παράγοντες όπως πχ η ίδια η νόσος και η μεγαλύτερη ανοσοκαταστολή ή η έκθεση στη νοσοκομειακή χλωρίδα. Από τον **Πίνακα 20** επίσης αναδεικνύεται πως παράγοντες όπως το σημείο εισόδου του καθετήρα, ο τρόπος τοποθέτησης ή και η παρουσία πολλαπλών καθετήρων ή η συχνότητα χειρισμού του καθετήρα σχετίζονται με την πιθανότητα μικροβιαμίας. Οι Doganis και συν³⁴ έδειξαν επίσης και σε πολυπαραγοντική ανάλυση πως οι ΚΦΚ διπλού αυλού παρουσιάζουν μεγαλύτερη πιθανότητα μικροβιαμίας.

ΣΤ4. Αφαίρεση Καθετήρα

Μία πιθανή επιπλοκή που σχετίζεται με τη λοίμωξη του καθετήρα ή και άλλα συμβάματα, όπως πχ η θρόμβωση, είναι η αναγκαιότητα αφαίρεσης του ΚΦΚ εξαιτίας αυτών. Αναφέρεται πως η συχνότητα αφαίρεσης καθετήρα λόγω συνδεόμενης με καθετήρα μικροβιαμίας φθάνει το 5% και στο σύνολο όλων των αιτιών το 26%^{195,196}.

Η ηλικία (< 4.7 έτη) είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας πρώιμης αφαίρεσης του ΚΦΚ¹⁹⁷. Σε μελέτη των Adler και συν¹⁹⁸ διαπιστώθηκε πως παράγοντες σημαντικά συνδεδόμενοι με αφαίρεση του ΚΦΚ ήταν η υπόταση, επιμένουσα ή προηγηθείσα βακτηριαιμία, πολλαπλές CLABSIs στον ίδιο ΚΦΚ, λοίμωξη εξόδου ΚΦΚ, μη κατάλληλη εμπειρική ABO και λοίμωξη από Candida.

Σε συχνότητα 35% αναφέρεται αφαίρεση καθετήρων τύπου τούνελ λόγω μηχανικών επιπλοκών (ατύχημα, θρόμβωση, λάθος τοποθέτηση, διαρροή) και σε 46% λόγω λοιμώξεων. Οι ενταφιασμένοι καθετήρες αφαιρούνται σημαντικά αργότερα από τους καθετήρες με τούνελ¹⁷⁸. Σε μελέτη των Adler και συν¹⁹ το 70.7% των καθετήρων αφαιρέθηκαν με μέσο χρόνο παραμονής καθετήρα 222.07 μέρες (διάμεση τιμή 156.5, εύρος 1-1104) που ήταν σημαντικά πιο παρατεταμένος στους ενταφιασμένους σε σχέση με τους Hickman (277.28 vs 140.75 μέρες)¹⁹. Μεγαλύτερη συχνότητα μηχανικών επιπλοκών έχει βρεθεί επίσης στους ΚΦΚ τύπου Hickman^{199,200}. Σε περίπτωση μεταμοσχευμένων ασθενών επίσης, διαπιστώνεται αυξημένη συχνότητα CLABSIs και όπως είναι αναμενόμενο και αυξημένη πιθανότητα αφαίρεσης καθετήρα¹⁹. Η συχνότητα αφαίρεσης του καθετήρα διαφέρει ανάλογα με την πολιτική κάθε τμήματος και με τις προσπάθειες διάσωσης με παγίδες αντιβιοτικών. Ειδικά για τους port διαπιστώνεται πρόβλημα αποστείρωσης και συνήθως επιλογή επί αποικισμού είναι η αφαίρεση. Επιπλέον η αποδοχή από τον ασθενή και την οικογένεια του τύπου του καθετήρα παίζει ρόλο¹⁸⁵.

Οι παγίδες αντιβιοτικών (lock treatment) παραμένουν αμφιλεγόμενες για την εκρίζωση του αποικισμού του καθετήρα. Έχει μελετηθεί η προφυλακτική χρήση διαφόρων παραγόντων στις παγίδες (taurolidine, αλκοόλ, αντιβιοτικά) και έχει δειχθεί πως η πολιτική αυτή είναι αρκετά αποτελεσματική²⁰¹⁻²⁰⁴. Αντίθετα άλλες μελέτες δεν υποστηρίζουν αυτό το εύρημα⁵⁸. Η χρησιμότητα των παγίδων είναι ιδιαίτερα σημαντική σε περίπτωση κατ' οίκον χορήγησης παρεντερικής διατροφής²⁰⁵. Η ανάπτυξη ειδικών πρωτοκόλλων για τη εφαρμογή των καλύτερων πρακτικών πρόληψης (πλύσιμο χεριών, περιποίηση δέρματος, χρήση χλωρεξιδίνης, πρόσβασης καθετήρα και χρήσης αυτού) έδειξαν αξιοσημείωτη επιτυχία²⁹.

Ζ. Συμπτώματα - Σημεία

Ζ1. Θερμοκρασία

Είναι σαφές από τον **Πίνακα 21**, πως η θερμοκρασία είναι από τους πλέον μελετηθέντες παράγοντες. Το ύψος της θερμοκρασίας (είτε ως συνεχής μεταβλητή είτε ως οριακή - cut off - τιμή) διαπιστώνεται από αρκετούς ερευνητές ως προγνωστικός παράγοντας μικροβιαμίας αλλά αρκετοί είναι και εκείνοι οι οποίοι απέτυχαν να αναδείξουν παρόμοια συσχέτιση ακόμη και αν χρησιμοποίησαν ως όριο πολύ υψηλή τιμή θερμοκρασίας.

Πίνακας 21. Η θερμοκρασία ως προγνωστικός παράγοντας μικροβιαμίας

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΣΗ
Ammann et al,[141], 2013	>39,5°	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Ammann et al,[57], 2004*	≥39,8°	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<17	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Doganis et al, [34], 2013	≥40°	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΣΕ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΛΟΙΜΩΣΗ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Aquino et al, [69], 2012				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<11	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Hazan et al, [133], 2014	ΥΨΟΣ ΠΥΡΕΤΟΥ#	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Ke et al, [206], 2010				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ	<15	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Bartholomew, [60], 2015				ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ - ΟΧΙ ΕΟ	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Madsen et al, [59], 2002	ΥΨΟΣ ΠΥΡΕΤΟΥ#	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Rackoff et al, [70], 1996				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Esbenshade, [95], 2014				ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<23	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Cost et al, [145], 2013				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Rogers et al, [134], 2016	ΥΨΟΣ ΠΥΡΕΤΟΥ#	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΣΕ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<16	ΟΜΑ	CLABSI
Doganis et al, [34], 2013				ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΛΟΙΜΩΣΗ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Hann et al, [166], 1997	ΥΨΟΣ ΠΥΡΕΤΟΥ#	ΝΑΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Doganis et al, [34], 2013	ΠΥΡΕΤΟΣ: ΝΑΙ/ΟΧΙ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΛΟΙΜΩΣΗ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Ammann et al[57]2004**	≥39,8°	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<17	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Hazan et al, [133], 2014	≥39°	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Spasova et al, [139], 2009	≥39°	ΟΧΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<19	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Ali et al, [131], 2015	ΥΨΟΣ ΠΥΡΕΤΟΥ#	ΟΧΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ - ΟΧΙ ΕΟ	<10, >10	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Kelly et al, [94], 2010	ΥΨΟΣ ΠΥΡΕΤΟΥ#	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ - ΟΧΙ ΕΟ	<25	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Lücking et al, [61], 2013	ΥΨΟΣ ΠΥΡΕΤΟΥ#	ΟΧΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ	<17	ΟΛΑ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Moskalewicz, [37], 2016	ΥΨΟΣ ΠΥΡΕΤΟΥ#	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ - ΟΧΙ ΕΟ	<22	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Taveira et al, [138], 2017	ΥΨΟΣ ΠΥΡΕΤΟΥ#	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ PORT	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI

*όλα τα επεισόδια, **μόνο το πρώτο επεισόδιο, # συνεχής μεταβλητή, ΕΟ Εμπύρετος Ουδετεροπενία, CLABSI: Central Line Associated Blood Stream Infections, C-C: Case Control study

Ενδιαφέρον έχει επίσης πως στις διάφορες μελέτες δεν είναι συχνή η μελέτη της παρουσίας ή όχι πυρετού ως προγνωστικού παράγοντα. Αντίθετα συνήθως αξιολογείται η θερμοκρασία απλά ως μία συνεχής μεταβλητή ή αξιολογώντας τον πυρετό πάνω από κάποια τιμή θερμοκρασίας. Σε σχετική μελέτη η παρουσία του πυρετού δεν αποτέλεσε προγνωστικό παράγοντα μικροβιαμίας ενώ αντίθετα η

θερμοκρασία ≥ 40 °C αναδείχθηκε προγνωστικός παράγοντας. Παρ' όλα αυτά στην πολυπαραγοντική ανάλυση η θερμοκρασία ≥ 40 °C έπαψε να αποτελεί ισχυρό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα³⁴.

Ο τόπος λήψης της θερμοκρασίας (σπίτι – νοσοκομείο, επείγοντα - κλινική) και το πρόσωπο (γονιός – νοσηλεύτης - γιατρός) το οποίο καταγράφει αυτή παίζει σημαντικό ρόλο. Οι Bartholomew και συν⁶⁰ ως παράδειγμα, λαμβάνοντας υπ' όψιν τη μέτρηση της θερμοκρασίας που έγινε κατά την προσέλευση στα επείγοντα, δε διαπίστωσαν συσχέτιση της θερμοκρασίας με τη βακτηριαιμία πιθανότατα γιατί ενδεχομένως η μέγιστη θερμοκρασία σημειώθηκε πριν ή μετά την καταγραφή των ζωτικών σημείων στα επείγοντα⁶⁰. Ετερογένεια υπάρχει λοιπόν στις μελέτες ως προς το ποια θερμοκρασία καταγράφεται: η μέγιστη μεταξύ όλων των μετρήσεων (ακόμη και μετά την εισαγωγή) ή αυτή που καταγράφηκε κατά την εμφάνιση του ασθενούς στα επείγοντα?

Όσον αφορά τώρα τη διάρκεια του πυρετού, δύο μελέτες (**Πίνακας 22**) έδειξαν πως όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια του πυρετού προ της προσέλευσης τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα της βακτηριαιμίας^{133,206}. Καθώς και ο αριθμός των σχετικών μελετών είναι περιορισμένος ο παράγοντας αυτός θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν με επιφύλαξη καθώς συχνά ο παρατεταμένος πυρετός σχετίζεται με ιογενείς λοιμώξεις, την ίδια τη νόσο ή χημειοθεραπευτικούς παράγοντες.

Πίνακας 22. Η διάρκεια του πυρετού ως προγνωστικός παράγοντας μικροβιαμίας

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΞΗ
Hazan et al, [133], 2014	ΔΙΑΡΚΕΙΑ			ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Ke et al, [206], 2010	ΠΥΡΕΤΟΥ#	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ	<15	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

ΕΟ: Εμπύρετος Ουδετεροπενία, # συνεχής μεταβλητή

22. Σημεία Σήψης

Είναι σαφές από τον **Πίνακα 23** πως σημεία ή συμπτώματα που συνδέονται με σήψη ή και shock αυξάνουν την πιθανότητα να διαπιστωθεί τελικά μικροβιαμία. Η παρουσία υπότασης, ταχυκαρδίας, ρίγους, λήθαργου καθώς και η αναγκαιότητα λήψης ενδοφλέβιων υγρών για την ανάνηψη του ασθενούς αυξάνουν δραματικά την πιθανότητα μικροβιαμίας και θα πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπ' όψιν για

την κατάλληλη διαχείριση του ασθενούς. Ελάχιστες είναι οι μελέτες που δεν αναδεικνύουν συσχέτιση. Η αναδρομική φύση τους και συνεπώς η μη αξιόπιστη καταγραφή της πραγματικής κατάστασης του ασθενούς πιθανώς ερμηνεύουν την αποτυχία ανεύρεσης συσχέτισης. Μία προοπτική μελέτη³¹ που απέτυχε να αναδείξει επίσης συσχέτιση περιλαμβάνει και νεαρούς ενήλικες. Σε κάθε περίπτωση δεν αρκεί η παρουσία των προαναφερθέντων συμπτωμάτων αλλά και η πραγματική (ενδεχομένως και ποσοτικοποιημένη) αξιολόγηση της σοβαρότητας αυτών.

Πίνακας 23. Η κλινική εικόνα (σήψης) ως προγνωστικός παράγοντας μικροβιαμίας

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΣΗ
Ali et al, [131], 2015	ΡΙΓΟΣ ΥΠΟΤΑΣΗ ΛΗΘΑΡΓΟΣ	ΝΑΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ - ΟΧΙ ΕΟ	<10 & >10	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Hann et al, [80], 1997	ΕΙΚΟΝΑ SHOCK	ΝΑΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΟΜΛ	<18	ΟΜΛ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Rackoff et al, [70], 1996	ΕΙΚΟΝΑ ΣΗΨΗΣ - ΑΡΡΩΣΤΟ ΠΑΙΔΙ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Lucas et al, [52], 1996	ΥΠΟΤΑΣΗ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Ammann, [57], 2004*	ΥΠΟΤΑΣΗ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<17	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Cost at al, [145], 2013	ΥΠΟΤΑΣΗ	ΝΑΙ	ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Esbenshade, [95], 2014	ΥΠΟΤΑΣΗ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<23	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Doganis et al, [34], 2013	ΥΠΟΤΑΣΗ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΛΟΙΜΩΣΗ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Ke et al, [206], 2010	ΡΙΓΟΣ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ	<15	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Lucas et al, [52], 1996	ΡΙΓΟΣ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Ammann, [57], 2004*	ΡΙΓΟΣ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<17	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Esbenshade, [95], 2014	ΡΙΓΟΣ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<23	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Doganis et al, [34], 2013	ΡΙΓΟΣ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΛΟΙΜΩΣΗ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Kelly et al, [94], 2010	ΤΑΧΥΚΑΡΔΙΑ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ - ΟΧΙ ΕΟ	<25	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Cost at al, [145], 2013	ΤΑΧΥΚΑΡΔΙΑ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Lucas et al, [52], 1996	ΑΝΑΓΚΗ ΥΓΡΩΝ ΓΙΑ ΑΝΑΝΗΨΗ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Moskalewicz, [37], 2016	ΑΝΑΓΚΗ ΥΓΡΩΝ ΓΙΑ ΑΝΑΝΗΨΗ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ - ΟΧΙ ΕΟ	<22	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Ke et al, [206], 2010	ΕΞΑΝΤΛΗΣΗ ΜΕΙΩΜΕΝΟΣ ΠΑΛΜΟΣ ΡΑΧΙΑΙΑΣ ΠΟΔΟΣ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ	<15	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Lucas et al, [52], 1996	ΠΤΩΧΗ ΑΙΜΑΤΩΣΗ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Ammann, [57], 2004**	ΡΙΓΟΣ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<17	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Pizzo et al, [31], 1982	ΡΙΓΟΣ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<17@	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Kelly et al, [94], 2010	ΥΠΟΤΑΣΗ ΤΑΧΥΠΝΟΙΑ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ - ΟΧΙ ΕΟ	<25	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Moskalewicz, [37], 2016	ΥΠΟΤΑΣΗ ΤΑΧΥΚΑΡΔΙΑ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ - ΟΧΙ ΕΟ	<22	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

ΕΟ Εμπύρετος Ουδτεροπενία, * όλα τα επεισόδια, ** Μόνο το πρώτο επεισόδιο, ΟΜΛ: Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία, @διάμεση ηλικία

Σχετικά με την ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, είναι γνωστό πως σε μερικές περιπτώσεις κρίνεται απαραίτητη για την αντιμετώπιση της σήψης και του σηπτικού shock. Δεν προκαλεί έκπληξη λοιπόν πως οι ασθενείς που έλαβαν περισσότερα από 20 ml/kg φυσιολογικού ορού ήταν αυτοί με μεγαλύτερο κίνδυνο για βακτηριαιμία.

Φυσικά η επίδραση της παρέμβασης του κλινικού θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν ως περιορισμός (ενδεχόμενο bias) καθώς η απόφαση για χορήγηση υγρών δε γίνεται συνήθως με βάση συγκεκριμένα προτυποποιημένα πρωτόκολλα³⁷. Η κλινική απόφαση λαμβάνεται με κριτήριο τη γενική κατάσταση του ασθενούς – πόσο άρρωστος φαίνεται – και σειρά κλινικών / εργαστηριακών παραμέτρων και συνεπώς αντανakλά εμμέσως την πιθανότητα βακτηριαιμίας³⁷.

Η ειδική μνεία που έγινε για την αναγκαιότητα ενδοφλέβιας χρήσης υγρών, οφείλεται στο γεγονός πως σχετίζεται με την κατάσταση του ασθενούς ως προγνωστικός παράγοντας μικροβιαιμίας αλλά ταυτόχρονα ενσωματώνει και την απόφαση του κλινικού ως προς την αναγκαιότητά τους. Συνεπώς ξεφεύγει ενδεχομένως από τους στόχους της παρούσας ανασκόπησης. Σε κάθε περίπτωση και αντιμετωπίζοντας ρεαλιστικά το θέμα στην καθημερινή κλινική πρακτική, δεν είναι λογικό να αξιολογείται ο συγκεκριμένος παράγοντας σε σχέση με το αντικείμενο της παρούσης ανασκόπησης (πχ αποφυγή χορήγησης αντιβίωσης) καθώς είναι σαφές πως επί παρουσίας του δε συζητείται καν η πολιτική περιορισμού της αντιβίωσης, της διάρκειας αυτής ή και του χώρου νοσηλείας του ασθενούς (πχ κατ' οίκον).

H. Συννοσηρότητα

Πλήθος συμπτωμάτων και σημείων έχουν βρεθεί να σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα μικροβιαιμίας (**Πίνακας 24**). Η απουσία εστίας λοίμωξης και κυρίως η απουσία συμπτωμάτων από το ανώτερο αναπνευστικό που ενδεχομένως θα ερμήνευαν την παρουσία πυρετού θα πρέπει σύμφωνα με αυτές τις μελέτες να είναι σημαντικός παράγοντας για να πιθανολογηθεί με μεγαλύτερη σοβαρότητα η παρουσία ενδεχόμενης μικροβιαιμίας. Ειδικότερα, η συσχέτιση της απουσίας συμπτωμάτων από το ανώτερο αναπνευστικό με τη μικροβιαιμία τόσο σε μονοπαραγοντική όσο και σε πολυπαραγοντική ανάλυση των Moskalewicz και συν³⁷ υποδεικνύει πως η πηγή του πυρετού στους ασθενείς αυτούς είναι πιθανότερα ιογενούς αιτιολογίας σε σχέση με βακτηριακής και αντίστροφα³⁷.

Πίνακας 24 . Η παρουσία συννοσηρότητας ως προγνωστικός παράγοντας μικροβιαίμιας

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΞΗ
Ammann et al ⁵⁷ , 2004*	ΣΥΝΝΟΣΟΡΗΤΗΤΑ ΑΠΑΙΤΟΥΣΑ ΝΟΣΗΛΕΙΑ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<17	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Ammann et al ⁵⁷ , 2004* Cost at al ¹⁴⁵ , 2013	ΟΧΙ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΑ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ ΕΟ	<17 <21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Moskalewicz et al ¹⁷ , 2016	ΟΧΙ ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΑ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ - ΟΧΙ ΕΟ	<22	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Doganis et al ¹⁴ , 2013	ΟΧΙ ΒΗΧΑΣ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΣΕ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΛΟΙΜΩΞΗ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Madsen et al ⁵⁹ , 2002	ΕΣΤΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗΣ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Kelly et al ¹⁴ , 2010	ΟΧΙ ΕΣΤΙΑ ΠΥΡΕΤΟΥ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ - ΟΧΙ ΕΟ	<25	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Esbenshade ⁹⁵ , 2014	ΑΛΛΗ ΕΣΤΙΑ ΠΥΡΕΤΟΥ ΕΚΤΟΣ ΚΦΚ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<23	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Esbenshade ⁹⁵ , 2014	ΛΟΙΜΩΞΗ ΑΑ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<23	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Esbenshade ⁹⁵ , 2014	ΕΣΤΙΑΚΗ ΛΟΙΜΩΞΗ ΚΦΚ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<23	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Paganini et al ¹²⁹ , 2002	ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	S Viridans βακτηριαίμια, C-C	<15	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Spasova et al ¹³⁹ , 2009	ΠΕΡΙΠΡΩΚΤΙΚΗ ΚΥΤΤΑΡΙΤΙΔΑ	ΝΑΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Rogers et al ¹³⁴ , 2016	ΕΚΘΥΜΑ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<16	ΟΜΛ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Richardson et al ¹⁴³ , 2009	ΕΜΕΤΟΣ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ - ΚΦΚ	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Esbenshade ⁹⁵ , 2014	ΑΡΘΡΑΛΓΙΑ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<23	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Rogers et al ¹³⁴ , 2016	ΔΙΑΡΡΟΙΑ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<16	ΟΜΛ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Sonabend et al ²⁰⁷ , 2008	ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΕΦΘΩΔΟΥ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΟΛΛ	Διάμεση 14	ΟΛΛ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

ΕΟ: Εμπύρετος Ουδτεροπενία, * όλα τα επεισόδια, ΑΑ: Ανώτερο Αναπνευστικό, CLABSI: Central Line Associated Blood Stream Infections, C-C: Case Control study, ΟΜΛ: Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία, ΟΛΛ: Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία

Αντίθετα αρκετοί άλλοι ερευνητές δεν διαπίστωσαν παρόμοια συσχέτιση (**Πίνακας 25**). Η ακρίβεια της καταγραφής τέτοιου τύπου σημείων - συμπτωμάτων και η σοβαρότητα αυτών υπόκειται στην υποκειμενικότητα της αξιολόγησης από τον κλινικό και αυτό δυσχεραίνεται ακόμη περισσότερο στις αναδρομικής φύσης μελέτες.

Η1. Υποθρεψία – Απώλεια βάρους

Μόνο μία μελέτη του **Πίνακα 26** υποδεικνύει την υποθρεψία ή / και την απώλεια βάρους ως προγνωστικού παράγοντα που θα πρέπει να συνεκτιμάται για την πιθανολόγηση μικροβιαίμιας. Οι περισσότερες μελέτες αδυνατούν να επιβεβαιώσουν τέτοιου είδους συσχέτιση αν και ο ρόλος της καλής θρέψης ως παράγοντα προστασίας από τις λοιμώξεις γενικά είναι τεκμηριωμένος^{1,27}.

Πίνακας 25. Η παρουσία συννοσηρότητας ως προγνωστικός παράγοντας μικροβιαίμιας

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΣΗ
Ammann, [57], 2004**	ΟΧΙ ΛΟΙΜΩΣΗ ΑΑ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<17	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Lucas et al, [52], 1996	ΕΣΤΙΑ ΛΟΙΜΩΣΗΣ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Spasoval,[139], 2009	ΕΣΤΙΑ ΛΟΙΜΩΣΗΣ	ΟΧΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Doganis et al, [34], 2013	ΕΣΤΙΑ ΛΟΙΜΩΣΗΣ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΛΟΙΜΩΣΗ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Doganis et al, [34], 2013	ΕΜΕΤΟΣ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΛΟΙΜΩΣΗ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Doganis et al, [34], 2013	ΔΙΑΡΡΟΙΑ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΛΟΙΜΩΣΗ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Taveira et al,[138], 2017	ΛΟΙΜΩΣΗ ΕΞΟΔΟΥ ΚΦΚ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ PORT	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Rinke et al,[136], 2013@				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	CLABSI, C-C	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Rogers et al, [134], 2016	ΑΛΛΕΣ ΙΑΤΡΙΚΕΣ / ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Rackoff et al, [70], 1996	ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΚΥΤΤΑΡΙΤΙΔΑ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Rogers et al, [134], 2016	ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑ ΣΤΟΜΑΤΙΤΙΔΑ ΚΟΙΛΙΑΚΟΣ ΠΟΝΟΣ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Paganini et al[129], 2002	ΣΟΒΑΡΗ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	S Viridans βακτηριαία, C-C	<15	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Kelly et al,[130], 2013@	ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<22	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Esbenshade, [95], 2014				ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<23	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Esbenshade, [95], 2014	ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΠΕΠΤΙΚΟΥ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<23	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Esbenshade, [95], 2014	ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΠΡΟΣΛΗΨΗ ΥΓΡΩΝ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<23	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Esbenshade, [95], 2014	ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΕΝΕΡΓΕΙΑ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<23	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

@ εξωτερικοί ασθενείς, ΕΟ Εμπύρετος Ουδετεροπενία, ** Μόνο το πρώτο επεισόδιο, ΑΑ: Ανώτερο Αναπνευστικό, CLABSI: Central Line Associated Blood Stream Infections, C-C: Case Control study, ΚΦΚ: Κεντρικός Φλεβικός Καθετήρας

Πίνακας 26. Η Θρέψη ως προγνωστικός παράγοντας μικροβιαίμιας

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΣΗ
Loeffen et al, [127], 2015	ΥΠΟΘΡΕΨΙΑ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Asturias et al, [17], 2010	ΥΠΟΘΡΕΨΙΑ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Rogers et al, [134], 2016	ΥΠΟΘΡΕΨΙΑ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<16	ΟΜΛ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Kelly et al, [130], 2013@	ΥΠΟΘΡΕΨΙΑ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<22	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Taveira et al, [138], 2017				ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ PORT	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Kelly et al, [137], 2011				ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<20	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Loeffen et al, [127], 2015	ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

ΕΟ: Εμπύρετος Ουδετεροπενία, @ Εξωτερικοί ασθενείς, CLABSI: Central Line Associated Blood Stream Infections, C-C: Case Control study, ΟΜΛ: Οξεία Μυελοβλαστική Λευχαιμία

Θ. Παράμετροι της Γενικής αίματος

Θ1. Λευκά Αιμοσφαίρια (ΛΑ)

Πίνακας 27. Τα Λευκά Αιμοσφαίρια ως προγνωστικός παράγοντας μικροβιαμίας

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΣΗ
Aquino et al, [69], 2012	ΛΑ#	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<11	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Cost et al, [145], 2013	ΛΑ #	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Ammann et al, [141], 2013	ΛΑ <300	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<12 & >12	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Ammann et al, [57], 2004*	ΛΑ <500	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<17	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Lücking et al, [61], 2013	ΛΑ <500	ΝΑΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ	<17	ΟΜΛ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Taveira et al, [138], 2017	ΛΑ <1000	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ PORT	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Doganis et al, [34], 2013	ΛΑ <1000	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΣΕ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΛΟΙΜΩΣΗ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Ammann et al, [57], 2004**	ΛΑ <500	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<17	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Hazan et al, [133], 2014	ΛΑ <300	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Hazan et al, [133], 2014	ΛΑ #	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Madsen et al, [59], 2002	ΛΑ #	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Rackoff et al, [70], 1996	ΛΑ #	ΟΧΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

*όλα τα επεισόδια, **μόνο το πρώτο επεισόδιο, # συνεχής μεταβλητή, ΕΟ Εμπύρετος Ουδετεροπενία, CLABSI: Central Line Associated Blood Stream Infections, C-C: Case Control study, ΟΜΛ: Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία, ΛΑ: Λευκά Αιμοσφαίρια, /mm³

Τα Λευκά Αιμοσφαίρια ως δείκτης φλεγμονής δε φαίνεται είναι αξιόπιστα στους ασθενείς με καρκίνο καθώς μπορεί η τιμή τους να είναι επηρεασμένη από την ίδια τη νόσο (πχ στην περίπτωση της Λευχαιμίας) ή την αντινεοπλασματική αγωγή που οι ασθενείς αυτοί λαμβάνουν²⁶.

Οι περισσότερες μελέτες (**Πίνακας 27**) αναδεικνύουν συσχέτιση του αριθμού των ΛΑ (είτε ως συνεχής μεταβλητή είτε ως cut off τιμή) με παρουσία μικροβιαμίας πιθανότατα αντανακλώντας τον απόλυτο αριθμό των πολυμορφοκυττάρων ή κατ' επέκταση τον απόλυτο αριθμό των μονοκυττάρων. Υπάρχουν βέβαια και οι ερευνητές που απέτυχαν να αναδείξουν οποιαδήποτε συσχέτιση.

Θ2. Απόλυτος Αριθμός Πολυμορφοκυττάρων

Ο ANC (Absolute Neutrophils Count - Απόλυτος Αριθμός Πολυμορφοκυττάρων) ως προγνωστικός παράγοντας μικροβιαμίας στα παιδιά με καρκίνο είναι από τους

πλέον μελετηθέντες. Ίσως μάλιστα το γεγονός πως η ουδετεροπενία αποτελεί δεδομένο παράγοντα κινδύνου για λοίμωξη, οδηγεί τους περισσότερους μελετητές να αξιολογούν είτε μόνο πληθυσμούς ασθενών με ουδετεροπενία (οι περισσότερες μελέτες) είτε μόνο μη ουδετεροπενικούς ασθενείς (οι λιγότερες μελέτες). Αντίθετα περιορισμένες σε σύγκριση με το συνολικό αριθμό των μελετών είναι αυτές που αξιολογούν την ουδετεροπενία ως προγνωστικό παράγοντα μικροβιαμίας.

Σε κάθε περίπτωση, οι ασθενείς με ουδετεροπενία και μικροβιαμία είναι συνήθως αυτοί οι οποίοι έχουν τελικά αυξημένο κίνδυνο για σήψη⁵⁸. Επιπλέον η εμφάνιση κλινικών σημείων λοίμωξης είναι στενά συνδεδεμένη με τον ANC στα παιδιά με καρκίνο. Σε επίπεδα ANC <100 / mm³ μάλιστα είναι στενά συνδεδεμένη με θετική καλλιέργεια αίματος²⁰⁸ και συνεπώς μία cut-off τιμή ANC 100 / mm³ αποδεικνύεται χρήσιμη στην πρόγνωση βακτηριαμίας. Τιμές αυτού του επιπέδου σε συνδυασμό με χαμηλή τιμή μονοκυρήνων σχετίζονται με μικρότερη αμυντική ικανότητα του ασθενούς και επιτρέπουν τη διείσδυση των βακτηρίων στην κυκλοφορία διαμέσου των βλεννογόνων⁶¹.

Πίνακας 28. Τα Πολυμορφοπύρρηνα ως προγνωστικός παράγοντας μικροβιαμίας

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΞΗ
Cost et al ¹⁴⁵ , 2013	ΠΟΛΥ#	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Ke et al ²⁰⁶ , 2010	ΠΟΛΥ#	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ	<15	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Esbenshade ⁹⁵ , 2014a	ΠΟΛΥ#	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<23	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Lücking et al ⁶¹ , 2013b	ΠΟΛΥ<100	ΝΑΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ	<17	ΟΜΛ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Paganini et al ¹²⁹ , 2002	ΠΟΛΥ<100	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	S Viridans βακτηριαμία, C-C	<15	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ CLABSI
Kelly et al ¹³⁷ , 2011	ΠΟΛΥ<100	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<20	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ CLABSI
Doğanis et al ³⁴ , 2013	ΠΟΛΥ<500	ΝΑΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ	<17	ΟΜΛ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Lücking et al ⁶¹ , 2013	ΠΟΛΥ<500	ΝΑΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ	<17	ΟΜΛ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Kelly et al ¹³⁰ , 2013c	ΠΟΛΥ<500	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<22	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Rinke et al ¹³⁶ , 2013@	ΠΟΛΥ<500	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	CLABSI, C-C	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Viscoli et al ¹⁴⁴ , 1999	ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΜΙΚΡΟΒΙΑΙΜΙΑ	<25	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Gorelick et al ⁹⁶ , 1991	ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Doğanis et al ³⁴ , 2013	ΠΟΛΥ<500	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΛΟΙΜΩΞΗ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Ali et al ¹³¹ , 2015	ΠΟΛΥ#	ΟΧΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ - ΟΧΙ ΕΟ	<10 & >10	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Aquino et al ⁶⁹ , 2012	ΠΟΛΥ#	ΟΧΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<11	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Asturias et al ¹⁷ , 2010	ΠΟΛΥ#	ΟΧΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Baorto et al ¹⁰¹ , 2000	ΠΟΛΥ#	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	ΜΟ:7,8-9,3	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Kelly et al ¹⁴ , 2010	ΠΟΛΥ#	ΟΧΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ - ΟΧΙ ΕΟ	<25	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Lucas et al ⁵² , 1996	ΠΟΛΥ#	ΟΧΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Madsen et al ⁵⁹ , 2002	ΠΟΛΥ#	ΟΧΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Rackoff ⁷⁰ , 1996	ΠΟΛΥ#	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Moskalewicz et al ¹⁷ , 2016	ΠΟΛΥ#	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ - ΟΧΙ ΕΟ	<22	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Bartholomew et al ⁶⁰ , 2015	ΠΟΛΥ#	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ - ΟΧΙ ΕΟ	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Esbenshade ⁹⁵ , 2014a	ΠΟΛΥ#	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<23	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Richardson et al ¹⁴³ , 2009	ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ - ΚΦΚ	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Smith et al ¹³⁵ , 2002	ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<20	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ CLABSI

ΠΟΛΥ: Πολυμορφοπύρρηνα, /mm³, # συνεχής μεταβλητή, ΕΟ Εμύρρετος Ουδετεροπενία, CLABSI: Central Line Associated Blood Stream Infections, C-C: Case Control study, a:αε ασθενείς με πολυμορφοπύρρηνα >1000, b: δια βλεννογόνου (transmucosal) βακτηριαμία, @: εξωτερικοί ασθενείς

Σχεδόν μοιρασμένες είναι οι μελέτες (**Πίνακας 28**) που αναδεικνύουν ή όχι συσχέτιση του ANC (είτε ως συνεχής μεταβλητή είτε ως cut off τιμή) με την παρουσία μικροβιαμίας αναδεικνύοντας ένα μη αναμενόμενο εύρημα: Η ουδετεροπενία από μόνη της δεν είναι σαφής προγνωστικός παράγοντας μικροβιαμίας. Σύμφωνα με τους Simon και συν⁹⁸ μάλιστα, μόλις 56% των ασθενών με μικροβιαμία είχαν ουδετεροπενία την πρώτη μέρα των συμπτωμάτων υποδεικνύοντας ότι η ουδετεροπενία αποτελεί ικανή αλλά όχι αναγκαία συνθήκη για εμφάνιση μικροβιαμίας. Είναι χαρακτηριστικό επίσης, πως ενώ θα αναμενόταν χαμηλή αναλογία βακτηριαμίας σε μη ουδετεροπενικούς ασθενείς, σε μελέτη των Viscoli και συν¹⁴⁴ διαπιστώθηκε πως το 36% των επεισοδίων βακτηριαμίας καταγράφηκε σε μη ουδετεροπενικούς ασθενείς. Αυτό το εύρημα, όπως προκύπτει και από τον **Πίνακα 28**, υποδεικνύει πως ο κλινικός πρέπει να λαμβάνει υπ' όψιν τη βακτηριαμία και επί απουσίας βακτηριαμίας.

Μοιρασμένα είναι και τα αποτελέσματα των μελετών (**Πίνακας 29**) όσον αφορά την επίδραση της διάρκειας της ουδετεροπενίας ανατρέποντας σε ένα βαθμό ενδεχομένως την επικρατούσα άποψη περί μεγαλύτερου κινδύνου για λοίμωξη επί παρατεταμένης ουδετεροπενίας.

Πίνακας 29. Η διάρκεια της ουδετεροπενίας ως προγνωστικός παράγοντας μικροβιαμίας

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΞΗ
Dix et al, [161], 2012	Διάρκεια Ουδετεροπενίας#	ΝΑΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Hann et al, [80], 1997	Διάρκεια Ουδετεροπενίας#	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΟΜΛ	<18	ΟΜΛ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Paganini et al, [129], 2002	Διάρκεια Ουδετεροπενίας#	ΝΑΙ	ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	S Viridans βακτηριαμία, C-C	<15	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Badurdeen et al, [51], 2012	Διάρκεια Ουδετεροπενίας#	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	ΑΓΝΩΣΤΟ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Rogers et al, [134], 2016	Διάρκεια Ουδετεροπενίας#	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

συνεχής μεταβλητή, ΕΟ Εμπύρετος Ουδετεροπενία, CLABSI: Central Line Associated Blood Stream Infection, C-C: Case Control study

Θ3. Απόλυτος αριθμός Μονοπυρήνων

Τα μονοπύρηνα αποτελούν ένα πρώιμο δείκτη της ανάνηψης του μυελού σε παιδιά που εισήχθησαν με εμπύρετο και ουδετεροπενία και για το λόγο αυτό έχουν μελετηθεί εκτεταμένα, ίσως μάλιστα περισσότερο και από τα πολυμορφοπύρηνα¹⁴,

^{70,209}. Ανάνηψη μυελού σημαίνει επαρκέστερη άμυνα έναντι των παθογόνων και συνεπώς μικρότερο κίνδυνο μικροβιαμίας.

Σύμφωνα με τους Baorto και συν¹⁰¹, η χαμηλότερη συχνότητα βακτηριαμίας διαπιστώνεται με τιμή μονοκυρήνων $\geq 155 / \text{mm}^3$ κατά την εισαγωγή του ασθενούς. Αυτή η τιμή cut-off παρουσιάζει ευαισθησία 94% και ειδικότητα 17% στην πρόβλεψη βακτηριαμίας¹⁰¹. Ήδη έχει αναδειχθεί πως σε συνδυασμό και με τα ANC, τα AMoC (Absolute Monocytes Count) μπορούν να χρησιμοποιηθούν με μεγαλύτερη ασφάλεια για την πρόγνωση της βακτηριαμίας⁶¹.

Οι Rackoff και συν⁷⁰ μάλιστα έδειξαν πως τιμή AMoC $> 100 / \text{mm}^3$ συνδέεται με μικρότερο κίνδυνο για μικροβιαμία και ταυτόχρονα μικρότερο (αναμενόμενο) χρόνο για τιμή ANC $> 100 / \text{mm}^3$ (δημιουργώντας συνεπώς τη βάσιμη υποψία πως δεν είναι τα ίδια τα μονοκύρηνα που δρουν προστατευτικά αλλά η σύνδεσή τους με την αναμενόμενη άνοδο των πολυμορφοκυρήνων και συνεπώς την ανάνηψη του μυελού)⁷⁰. Το γεγονός πως συχνά στις μελέτες τα πολυμορφοκύρηνα δε συνδέονται με την εμφάνιση μικροβιαμίας ενώ τα μονοκύρηνα συνδέονται, υποδεικνύει πως οι ασθενείς με επικείμενη ανάνηψη μυελού (αναδεικνυόμενη από την τιμή μονοκυρήνων) βρίσκονται σε μικρότερο κίνδυνο για μικροβιαμία ανεξάρτητα από τον ANC (τη στιγμή της μέτρησης)⁷⁰.

Ουσιαστικά επίσης, από τη βιβλιογραφία αναδεικνύεται πως η μία και μοναδική μέτρηση των μονοκυρήνων αποτελεί καλύτερο προγνωστικό παράγοντα ανάνηψης του μυελού (εξόδου από την ουδετεροπενία) σε σχέση με τα πολυμορφοκύρηνα. Αντίθετα, όσον αφορά τα πολυμορφοκύρηνα, μία συγκεκριμένη τιμή τους (πχ $50 / \text{mm}^3$) δεν αναδεικνύει την (αναμενόμενη) κατεύθυνση του μυελού: προς ανάνηψη (άνοδος πολυμορφοκυρήνων) ή περαιτέρω καταστολή (καθοδική τιμή πολυμορφοκυρήνων)⁷⁰. Η σημασία των AMoC (είτε ως συνεχής μεταβλητή είτε ως cut off τιμή) ως προγνωστικού παράγοντα γίνεται άλλωστε εμφανής και από τον **Πίνακα 30** όπου σχεδόν όλες οι μελέτες (εκτός μίας) επιβεβαιώνουν πως η χαμηλή τιμή AMoC συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο μικροβιαμίας.

Πίνακας 30. Ο αριθμός των μονοπύρηνων ως προγνωστικός παράγοντας μικροβιαμίας

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΣΗ
Hazan et al, [133], 2014	ΜΟΝΟΠΥΡΗΝΑ#	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Madsen et al, [59], 2002	ΜΟΝΟΠΥΡΗΝΑ#	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Rackoff et al, [70], 1996	ΜΟΝΟΠΥΡΗΝΑ#	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Esbenshade, [95], 2014	ΜΟΝΟΠΥΡΗΝΑ#	ΝΑΙ	ΟΧΙ ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΝΑΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<23	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Rackoff et al, [70], 1996	ΜΟΝΟΠΥΡΗΝΑ<100	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Lücking et al, [61], 2013	ΜΟΝΟΠΥΡΗΝΑ<100	ΝΑΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ	<17	ΟΜΛ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Doganis et al, [34], 2013	ΜΟΝΟΠΥΡΗΝΑ<100	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΣΕ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΛΟΙΜΩΣΗ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Baorto et al, [101], 2000	ΜΟΝΟΠΥΡΗΝΑ<155	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	ΜΟ:7,8-9,3	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Hazan et al, [133], 2014	ΜΟΝΟΠΥΡΗΝΑ<100	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

συνεχής μεταβλητή, ΕΟ Εμπύρετος Ουδετεροπενία, Μονοπύρηνος: / mm³, ΟΜΛ: Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία

Θ4. Φαγοκύτταρα, Λεμφοκύτταρα, Βασεόφιλα

Οι Cost και συν¹⁴⁵ διαπίστωσαν συσχέτιση των φαγοκυττάρων με την παρουσία μικροβιαμίας αλλά η συσχέτιση αυτή εξουδετερώνεται στην πολυπαραγοντική ανάλυση. Αντίθετα άλλοι ερευνητές δε διαπίστωσαν συσχέτιση των φαγοκυττάρων με την παρουσία μικροβιαμίας^{69,94}.

Όσον αφορά τα λεμφοκύτταρα και τα βασεόφιλα, οι Hazan και συν¹³³ δε διαπίστωσαν συσχέτιση. Διαπίστωσαν όμως συσχέτιση της μικροβιαμίας με υψηλότερη διάρκεια μηδενικών βασεόφιλων κάτι που βέβαια ενδεχομένως απλά αντανακλά το γενικότερο βάθος της μυελοκαταστολής¹³³.

Θ5. Αιμοπετάλια (PLT)

Αξιολογώντας τις μελέτες του **Πίνακα 31** δεν είναι σαφής η κατεύθυνση σε σχέση με τα αιμοπετάλια (είτε ως συνεχής μεταβλητή είτε ως cut off τιμή). Ο προβληματισμός αφορά τη μορφή εμπλοκής τους καθώς δε συμμετέχουν άμεσα στην άμυνα. Από την άλλη πλευρά αποτελούν έναν έμμεσο δείκτη της επικείμενης ανάνηψης του μυελού και συνεπώς της υψηλότερης ανοσοεπάρκειας.

Οι Doganis και συν³⁴ έδειξαν πως ο αριθμός των αιμοπεταλίων, ως συνεχής μεταβλητή, σχετίζεται με την πιθανότητα μικροβιαμίας και σε πολυπαραγοντική

ανάλυση, υποδεικνύοντας πως τα αιμοπετάλια αναδεικνύουν το βαθμό της μυελοκαταστολής και την επικείμενη ανάνηψη του μυελού. Επιπλέον οι Asturias και συν¹⁷ ανέδειξαν σύνδεση της θρομβοπενίας με περισσότερες μέρες νοσηλείας και περισσότερες μέρες πυρετού υποδεικνύοντας εμμέσως και μεγαλύτερο κίνδυνο για μικροβιαμία. Η έμμεση αυτή σύνδεση φυσικά αμφισβητείται καθώς οι περισσότερες μέρες νοσηλείας ή και πυρετού θα μπορούσαν να οφείλονται σε ιογενή λοίμωξη.

Πίνακας 31. Τα αιμοπετάλια (PLT) ως προγνωστικός παράγοντας μικροβιαμίας

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΞΗ
Cost et al, [145], 2013			ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Madsen et al, [59], 2002	PLT#	ΝΑΙ	ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Asturias et al, [17], 2010	PLT#	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Doganis et al, [34], 2013	PLT#	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΛΟΙΜΩΞΗ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Ammann et al, [141], 2013	PLT<50000	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<12 & >12	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Lücking et al, [61], 2013	PLT<50000	ΝΑΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ	<17	ΟΜΛ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Aquino et al, [69], 2012				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<11	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Baorto et al, [101], 2000				ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	ΜΟ:7.8-9.3	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Hazan et al, [133], 2014	PLT#	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Riikonen et al, [210], 1993				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Taveira et al, [138], 2017	PLT#	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ PORT	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Asturias et al, [17], 2010	PLT<50000	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Hazan et al, [133], 2014	PLT<20000	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

συνεχής μεταβλητή, ΕΟ Εμπύρετος Ουδετεροπενία, CLABSI: Central Line Associated Blood Stream Infection, PLT: /mm³

Θ6. Αιμοσφαιρίνη (Hb) & Αιματοκρίτης (Ht)

Ελάχιστες μελέτες^{69,210} έχουν προβεί σε αξιολόγηση της συσχέτισης της αιμοσφαιρίνης ή και του αιματοκρίτη με την πιθανότητα μικροβιαμίας και τελικά δεν επιβεβαίωσαν οποιαδήποτε επίδραση αυτών των παραμέτρων. Αντίθετα οι Doganis και συν³⁴ διαπίστωσαν συσχέτιση της τιμής αυτών με την πιθανότητα μικροβιαμίας κάτι που όμως τελικά δεν επιβεβαιώθηκε σε πολυπαραγοντική ανάλυση.

Πιθανώς και εδώ το εύρημα ερμηνεύεται από το γεγονός πως η αιμοσφαιρίνη και ο αιματοκρίτης απλά αντανakλούν το βαθμό της μυελοκαταστολής και για το λόγο αυτό εξουδετερώνονται στην πολυπαραγοντική ανάλυση.

I. Δείκτες φλεγμονής - Βιοδείκτες

Για την διατύπωση υποψίας και επακολούθως επίτευξης έγκαιρης πρόγνωσης της βακτηριαιμίας κατά την εμφάνιση του ασθενούς στα επείγοντα και την εισαγωγή, έχουν μελετηθεί όπως ήδη αναφέρθηκε σειρά κλινικών παραμέτρων, αλλά και εργαστηριακών (βιοδείκτες) όπως ο αριθμός των μονοκυττάρων στο περιφερικό αίμα και άλλες παράμετροι της Γενικής αίματος αλλά και δείκτες φλεγμονής όπως η Ταχύτητα Καθίζησης των Ερυθρών (ΤΚΕ) και η CRP.

Αρκετές κυτοκίνες επίσης δρουν σε στενή συνεργασία μεταξύ τους και ενέχονται στην φλεγμονώδη απάντηση στη λοίμωξη. Οι κυτοκίνες παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της αιμοποίησης και των ανοσολογικών λειτουργιών αναδεικνύοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τη σημασία της μέτρησής τους σε βιολογικά υγρά για την κατανόηση αυτών των λειτουργιών. Οι ιντερλευκίνες ειδικότερα παίζουν σημαντικό ρόλο στη φλεγμονώδη απάντηση και μπορεί να είναι χρήσιμες στην πρόγνωση της βακτηριαιμίας πριν η συμβατική καλλιέργεια αίματος δώσει αποτέλεσμα (συνήθως σε 12-48 ώρες)¹¹.

Βιοδείκτες όπως C – αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein, CRP), Προκαλσιτονίνη, Ιντερλευκίνη-1α (IL-1α), sIL-2Ra, IL-3, IL-6, IL-8, IL-10, tumor necrosis factor-α (TNF-α) και Νεοπτερίνη χρησιμοποιούνται ολοένα και περισσότερο για τη διαστρωμάτωση κινδύνου σε αρκετές μελέτες σε παιδιά καθώς η καθυστέρηση ανάπτυξης παθογόνου στις καλλιέργειες αίματος δε βοηθά τους κλινικούς να λάβουν αποφάσεις και οδηγεί σε αναίτια χρήση αντιβίωσης. Υπάρχουν μελέτες που δείχνουν πως αυτές οι κυτοκίνες μόνες ή σε συνδυασμό μπορεί να είναι ευαίσθητοι δείκτες πρόβλεψης λοίμωξης σε ασθενείς με καρκίνο (ουδετεροπενικούς ή όχι).

Οι βιοδείκτες που συνηθέστερα χρησιμοποιούνται και έχει βρεθεί να έχουν υψηλότερη διακριτική ικανότητα για λοίμωξη είναι οι ακόλουθοι: CRP, Προκαλσιτονίνη, Ιντερλευκίνη-6, Ιντερλευκίνη-8^{21,22,46,69}.

Οι βιοδείκτες παρουσιάζουν διαφορετική αποτελεσματικότητα στο να προβλέπουν την ύπαρξη μικροβιαμίας και τη σοβαρότητα της λοίμωξης με μεγαλύτερο πρόβλημα το υψηλό κόστος και τη χαμηλή προγνωστική αξία⁴⁶. Ο σημαντικότερος στόχος είναι να βρεθεί ένας βιοδείκτης με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα και παράλληλα με χαμηλό κόστος⁴⁶. Ένα επιπλέον πρόβλημα στους ασθενείς με καρκίνο είναι η δυσκολία να ερμηνευτούν οι κυτοκίνες καθώς η ίδια η νόσος (νεοπλασία, ύφεση ή όχι, υποτροπή) επηρεάζει τα επίπεδά τους⁶⁹.

Νέες τεχνικές μπορούν να μετρήσουν πολλαπλούς φλεγμονώδεις δείκτες και να παράγουν αποτελέσματα σε πραγματικό χρόνο και μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη δημιουργία μοντέλων πρόβλεψης που με ασφάλεια διακρίνουν υψηλό κίνδυνο βακτηριαμίας⁶⁹. Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις είναι δυνατή η αξιολόγηση του πιθανού ρόλου ενός ή περισσότερων παραγόντων ως προγνωστικών σοβαρής λοίμωξης σε παιδιά με καρκίνο και ειδικότερα μικροβιαμίας ώστε να προσαρμόζεται η θεραπεία⁴⁷. Αν ένας βιοδείκτης ή συνδυασμός βιοδεικτών μπορεί να εφαρμοστεί για την πρόβλεψη βακτηριαμίας, τότε μπορεί να μειωθεί η διάρκεια της νοσηλείας ή και να αποφευχθεί η ίδια η εισαγωγή. Τεχνολογικά είναι δυνατή η μέτρηση πολλών κυτοκινών σε μικρό δείγμα πλάσματος, κάτι που είναι σημαντικό για τον παιδιατρικό πληθυσμό⁶⁹. Επιπλέον, πρέπει να καταστεί δυνατή η μέτρησή τους με το χαμηλότερο δυνατό κόστος⁴⁶. Η ευαισθησία και ειδικότητα διαφόρων βιοδεικτών στην πρόγνωση της μικροβιαμίας στα παιδιά με καρκίνο αναδεικνύεται μέσω δύο σχετικών μελετών^{211,212} στους ακόλουθους **πίνακες Α, Β**.

Πίνακας Α. Διαγνωστική αξία PCT / CRP πρόβλεψης βακτηριαμίας και μυκηταιμίας σε εμπύρετα επεισόδια παιδιών με καρκίνο στην εισαγωγή (Secmeer και συν²¹²)				
	ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ %	ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ %	PPV%	NPV%
PCT (μg/l)				
0,1	33.3	77	14	91
0.2	33.3	90	28	92
0.3	33.3	94	40	92
0.4	33.3	92	50	92
CRP (mg/l)				
50	66.7	46.6	12	92

PPV: Positive Predictive Value – Θετική Προγνωστική Αξία, NPV: Negative Predictive Value – Αρνητική Προγνωστική Αξία

Πίνακας Β. Διαγνωστική αξία πρόβλεψης gram neg βακτηριαμίας σε εμπύρετα επεισόδια παιδιών με καρκίνο (Fleischhack και συν²¹³)		
	ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ %	ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ %
PCT (μg/l)		
0.3	80	44
0.5	60	85
1.0	50	97
5.0	40	99
CRP (mg/l)		
10.0	100	20.7
50.0	75	73.2
100.0	25	95.1
IL6 (pg/ml)		
20.0	44.4	80.2
50.0	22.2	85.6
100.0	22.2	88.3
IL8 (pg/ml)		
50.0	44.4	55.9
100.0	33.2	79.4
200.0	22.2	92.2
SIL-2R (pg/ml)		
100	100	32.6
200	44.4	67.3
500	11.1	90.1
sTNFR2 (ng/ml)		
5.0	55.6	65.7
7.5	55.6	89.2
10.0	55.6	98.0

11. C – Αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)

Μελετώντας συνοπτικά τον **Πίνακα 32**, διαπιστώνεται πως υπάρχει επαρκής αριθμός μελετών που επιβεβαιώνει τη σύνδεση της τιμής της CRP (είτε ως συνεχούς μεταβλητής είτε ως cut off τιμής) με την παρουσία μικροβιαμίας. Από την άλλη πλευρά δεν είναι λίγοι οι μελετητές που απέτυχαν να αναδείξουν αυτή τη συσχέτιση.

Πίνακας 32. Η CRP ως προγνωστικός παράγοντας βακτηριαμίας

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΣΗ
Badurdeen et al, [51], 2012				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	ΑΓΝΩΣΤΟ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Kie et al, [206], 2010	CRP#	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ	<15	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Peltola et al, [213], 1983				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΦΟΔΟΣ ΟΜΛ	<15	ΟΜΛ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Badurdeen et al, [51], 2012	>90 pg/mL	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	ΑΓΝΩΣΤΟ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Hazan et al, [133], 2014	>9 mg%	ΝΑΙ		ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Spasova et al, [139], 2009	CRP#	ΝΑΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Hazan et al, [133], 2014				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Aquino et al, [69], 2012				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<11	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Asturias et al, [17], 2010	CRP#	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Riikonen et al, [215], 1992				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Spasova et al, [214], 2005				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<19	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Riikonen et al, [210], 1993				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Cost et al, [145], 2013	CRP#	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Lücking et al, [61], 2013	CRP#	ΟΧΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ	<17	ΟΜΛ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

* ΕΟ Εμπύρετος Ουδετεροπενία, # συνεχής μεταβλητή, ΟΜΛ: Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία, ΟΜΛ: Οξεία Λεμφοβλαστική Μυελοβλαστική Λευχαιμία

Η CRP είναι μία πρωτεΐνη οξείας φάσης η οποία συντίθεται στο ήπαρ στη διάρκεια λοίμωξης ή οξείας φλεγμονής. Είναι ίσως ο πιο μελετημένος εργαστηριακός παράγοντας διάγνωσης της λοίμωξης στους ασθενείς με καρκίνο^{69,93}. Έχει μελετηθεί ως εργαλείο έγκαιρης διάγνωσης βακτηριακής και μυκητιασικής λοίμωξης και ως πιθανός δείκτης για τη σοβαρότητα της λοίμωξης⁴⁷. Όμως, στην έναρξη της λοίμωξης μπορεί να έχει φυσιολογικές τιμές ή ελαφρά μόνο αυξημένες περιορίζοντας τη χρήση της ως πρώιμου δείκτη βακτηριακής λοίμωξης²¹⁶. Αυτό ακριβώς είναι και το σημαντικότερο μειονέκτημά της καθώς δεν αυξάνει σημαντικά αν δεν περάσουν 24-48 ώρες από την έναρξη της φλεγμονής⁶⁹.

Συνεχόμενες τιμές CRP έχουν αποδειχθεί χρήσιμες για τη διάγνωση λοίμωξης ή την ανταπόκριση στην αντιβίωση ενσωματώνοντας βέβαια το μειονέκτημα της καθυστερημένης πρόγνωσης καθώς η τιμή που ενδιαφέρει είναι αυτή κατά την προσέλευση του ασθενούς²¹⁷. Ως παράδειγμα μπορεί να αναφερθεί πως στα παιδιά στα οποία διαγνώσθηκε βακτηριαιμία οι τιμές CRP μεταξύ 5^{ης} και 8^{ης} μέρας νοσηλείας ήταν μεγαλύτερες αλλά αυτό είναι προφανώς ανούσιο καθώς η ανάπτυξη παθογόνου είναι σαφώς ταχύτερη με τις συμβατικές μεθόδους¹³³.

Στα μειονεκτήματά της επίσης περιλαμβάνεται το γεγονός πως δεν έχει υψηλή ειδικότητα καθώς μπορεί να σχετίζεται με τη δραστηριότητα της υποκείμενης κακοήθειας ή άλλων μη λοιμωδών αιτίων φλεγμονής⁶⁹. Η κύρια αξία της έγκειται στην ικανοποιητική αρνητική προγνωστική αξία^{218,219} (**Πίνακας Α**). Ρόλο φυσικά παίζει και η οριακή τιμή που θα χρησιμοποιηθεί. Συγκεκριμένα, οι Fleischhack και συν²²⁰ διαπίστωσαν πως με βέλτιστη τιμή 5 mg/dl η CRP παρουσιάζει μέτρια ευαισθησία (68.8%) και ειδικότητα (68.7%) στην πρόβλεψη της βακτηριαιμίας από Gram αρνητικά βακτήρια. Από την άλλη πλευρά, διαπιστώνεται αύξηση στην ακρίβεια και ειδικότητα αλλά καθαρή πτώση στην ευαισθησία με την αύξηση των cut off τιμών. Η πιθανότητα πρόβλεψης της βακτηριαιμίας από Gram αρνητικά βακτήρια είναι σαφές πως αυξάνει με υψηλότερες cut off τιμές της CRP. Διαπιστώνεται πχ συσχέτιση της CRP με μικροβιαίμια από οποιοδήποτε μικρόβιο σε

μία τιμή cut-off των 96 mg/L αλλά αυτή η τιμή μπορεί να μην είναι χρηστική και αναπαραγωγίμη για όλους τους πληθυσμούς¹⁷.

Η διαγνωστική της ακρίβεια σε κάθε περίπτωση υστερεί της Προκαλσιτονίνης (PCT)²²⁰. Η χρήση της CRP μάλιστα για την πρόγνωση μικροβιαμίας από συγκεκριμένα μικρόβια δεν μπορεί να θεωρηθεί απολύτως χρήσιμη καθώς αποκλείει την πιθανότητα ανεύρεσης άλλων μικροβίων κάτι που δεν είναι αποδεκτό στην περίπτωση του παιδιού με καρκίνο και τον ενδεχόμενο κίνδυνο. Σε κάθε περίπτωση, άλλοι μελετητές δε διαπίστωσαν διαφορά στην τιμή της CRP μεταξύ βακτηριαμίας από Gram αρνητικά ή θετικά βακτήρια⁷⁶.

Αν και σε αρκετές μελέτες δε διαπιστώνεται συσχέτιση της τιμής CRP με μικροβιαμία, υπάρχουν δευτερογενείς συσχετίσεις: πχ υψηλή CRP συνδέεται με τη διάρκεια του πυρετού κατά τη νοσηλεία και τη θνητότητα¹⁷. Η CRP επίσης αποδείχτηκε χρήσιμη στο να διαφοροποιεί τους ασθενείς με ανεξήγητο πυρετό από αυτούς με τοπική λοίμωξη αλλά όχι αυτούς με βακτηριαμία²¹⁴. Τα ευρήματα αυτά είναι χρήσιμα εμμέσως αλλά απέχουν από τον κύριο στόχο της πρόγνωσης της πλέον σοβαρής λοίμωξης, της μικροβιαμίας.

12. Προκαλσιτονίνη (PCT)

Χρησιμοποιώντας την PCT για πρόβλεψη βακτηριαμίας από Gram αρνητικά βακτήρια (με βέλτιστη cut off τιμή 0.5 μg/L) διαπιστώθηκε μέτρια ευαισθησία (62.5 %) και υψηλή ειδικότητα (81.5 %). Η δυνατότητα πρόβλεψης της βακτηριαμίας από Gram αρνητικά βακτήρια αυξάνει χρησιμοποιώντας υψηλότερες cut off τιμές PCT. Ουσιαστικά διαπιστώνεται αύξηση στην ακρίβεια και ειδικότητα αλλά καθαρή πτώση στην ευαισθησία με την αύξηση των cut off τιμών^{211©,220}. Σε κάθε περίπτωση, η διαγνωστική ακρίβεια της PCT, σε ουδετεροπενικούς ασθενείς, βρέθηκε να είναι καθαρά υψηλότερη από τη CRP^{220©}. Από την άλλη πλευρά, άλλοι ερευνητές δε διαπίστωσαν συσχέτιση της τιμής της προκαλσιτονίνης με τον τύπο του βακτηρίου (βακτηριαμία από Gram αρνητικά ή Gram θετικά βακτήρια)^{76©}.

Επιπλέον δυνατότητα και ασφάλεια στην πρόγνωση της βακτηριαιμίας παρέχεται αν εκτιμηθούν συνεχείς (δύο) μετρήσεις PCT εντός του πρώτου 24ώρου από την εισαγωγή ενός ασθενούς με υποψία λοίμωξης: με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται ειδικότητα 76% και αρνητική προγνωστική αξία 93% για τον αποκλεισμό βακτηριαιμίας επιτρέποντας έτσι καλύτερη πρόγνωση της βακτηριαιμίας (συγκριτικά με τη μία και μοναδική μέτρηση τη στιγμή της εμφάνισης συμπτωμάτων – σημείων (εισαγωγή)^{78©}. Οι Reitman και συν^{78©} καταλήγουν με αυτόν τον τρόπο στη διαπίστωση πως η προκαλσιτονίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την έγκαιρη διάγνωση βακτηριαιμίας σε παιδιά με καρκίνο και σοβαρή ουδετεροπενία. Το μειονέκτημα φυσικά της μέτρησης συνεχόμενων τιμών PCT σε διαφορετικούς χρόνους είναι πως απαιτεί καθυστέρηση και συνεπώς λιγότερο έγκαιρη πρόγνωση και ειδικά όταν στον ίδιο χρόνο αναμένεται να έχει προσφέρει στη διάγνωση και η συμβατική καλλιέργεια αίματος. Πέρα από τη χρησιμότητα της PCT στη διάκριση της μικροβιαιμίας (Gram αρνητικό ή θετικό) ή την αξία των συνεχόμενων τιμών, οι Reitman και συν^{78©} επιβεβαιώνουν τη χρησιμότητά της στην πρόγνωση βακτηριαιμίας σε παιδιά με καρκίνο σε σχετική προοπτική μελέτη (μονοπαραγοντική ανάλυση)^{78©}.

I3. Ιντερλευκίνη -1 (IL-1)

Καμία από τις μελέτες του **Πίνακα 33** δεν ανέδειξε συσχέτιση των τιμών IL-1 και μικροβιαιμίας.

I4. Ιντερλευκίνη -2 (IL-2)

Η IL2 μελετήθηκε και βρέθηκε χρήσιμη όταν μετράται στην εμφάνιση του ασθενούς στα επείγοντα για τη διάκριση μικροβιαιμίας και του πυρετού άγνωστης αιτιολογίας ή τις εστιακές λοιμώξεις. Περισσότερο χρήσιμη αποδείχτηκε μάλιστα για λοιμώξεις από Gram αρνητικά βακτήρια²¹¹. Μελετώντας τον **Πίνακα 33** διαπιστώνεται πως δύο μελέτες^{222,224} υποδεικνύουν συσχέτιση (σε μονοπαραγοντική ανάλυση) της IL-2 και της μικροβιαιμίας και άλλες δύο όχι (τόσο σε μονοπαραγοντική όσο και σε πολυπαραγοντική ανάλυση)^{69,145}.

Πίνακας 33. Οι ιντερλευκίνες ως προγνωστικός παράγοντας βακτηριαμίας

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΞΗ
Badurdeen et al ¹⁵¹ , 2012				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	ΑΓΝΩΣΤΟ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Heney et al ¹²¹ , 1992				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ	<15	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Lehrnbecher et al ¹⁴⁷ , 1999	IL6#	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<20	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Soker et al ¹²² , 2001				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<14	ΟΛΛ-ΟΜΛ-NHL	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Tang et al ¹²³ , 2012				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ, C-C	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Cost at al ¹⁴⁵ , 2013	IL6#	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΣΕ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Badurdeen et al ¹⁵¹ , 2012	IL6 > 80 pg/mL	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	ΑΓΝΩΣΤΟ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Abrahamsson et al ¹¹ , 1997				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Riikonen et al ¹¹⁵ , 1992				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Spasova et al ¹¹⁴ , 2005	IL6#	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<19	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Aquino et al ⁶⁹ , 2012				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<11	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Badurdeen et al ¹⁵¹ , 2012	IL1#	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	ΑΓΝΩΣΤΟ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Cost at al ¹⁴⁵ , 2013				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Riikonen et al ¹¹⁵ , 1992				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Soker et al ¹²² , 2001	IL2#	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<14	ΟΛΛ-ΟΜΛ-NHL	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Hodge et al ¹²⁴ , 2011				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	ΑΓΝΩΣΤΟ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Aquino et al ⁶⁹ , 2012	IL2#	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<11	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Cost at al ¹⁴⁵ , 2013				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Cost at al ¹⁴⁵ , 2013	IL4#	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΣΕ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Aquino et al ⁶⁹ , 2012	IL4#	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<11	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Aquino et al ⁶⁹ , 2012	IL5#	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<11	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Badurdeen et al ¹⁵¹ , 2012	IL5#	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	ΑΓΝΩΣΤΟ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Cost at al ¹⁴⁵ , 2013	IL5#	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

* ΕΟ Εμπύρετος Ουδετεροφιλία, NHL: non Hodgkin Λέμφωμα, C-C: Case Control study, # συνεχής μεταβλητή

Πίνακας 33. Οι ιντερλευκίνες ως προγνωστικός παράγοντας βακτηριαμίας (συνέχεια)

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΞΗ
Badurdeen et al ¹⁵¹ , 2012	IL8#	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	ΑΓΝΩΣΤΟ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Soker et al ¹²² , 2001				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<14	ΟΛΛ-ΟΜΛ-NHL	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Badurdeen et al ¹⁵¹ , 2012	IL8 >300 pg/mL	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	ΑΓΝΩΣΤΟ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Cost at al ¹⁴⁵ , 2013	IL8#	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Spasova et al ¹¹⁴ , 2005				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<19	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Aquino et al ⁶⁹ , 2012	IL8#	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<11	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Badurdeen et al ¹⁵¹ , 2012	IL10#	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	ΑΓΝΩΣΤΟ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Tang et al ¹²³ , 2012				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ, C-C	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Badurdeen et al ¹⁵¹ , 2012	IL10 >20 pg/mL	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	ΑΓΝΩΣΤΟ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Cost at al ¹⁴⁵ , 2013	IL10#	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΣΕ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Spasova et al ¹¹⁴ , 2005				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<19	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Aquino et al ⁶⁹ , 2012	IL10#	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<11	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

* ΕΟ Εμπύρετος Ουδετεροφιλία, NHL: non Hodgkin Λέμφωμα, C-C: Case Control study, # συνεχής μεταβλητή

15. Ιντερλευκίνη -4 (IL-4)

Οι Cost et al¹⁴⁵ έδειξαν πως οι τιμές IL-4 είναι προγνωστικές μικροβιαμίας αλλά αυτό δεν επιβεβαιώθηκε σε πολυπαραγοντική ανάλυση. Αντίθετα οι Aquino και συν⁶⁹ δεν επιβεβαίωσαν το εύρημα ούτε σε μονοπαραγοντική ανάλυση. **(Πίνακας 33)**.

16. Ιντερλευκίνη -5 (IL-5)

Σε μελέτη των Aquino και συν⁶⁹ βρέθηκε πως τιμές IL-5 > 8 pg/dl ήταν οι μόνες σε σειρά μετρήσεων άλλων κυτοκινών οι οποίες αποτελούν σημαντικές προγνωστικές παραμέτρους πρόβλεψης βακτηριαμίας σε παιδιά με εμπύρετη ουδετεροπενία – δείχνοντας τη μεγαλύτερη προγνωστική αξία. Η συγκεκριμένη cut off τιμή IL-5 > 8 pg/dl έδειξε ευαισθησία 67% και ειδικότητα 96% στην πρόβλεψη της βακτηριαμίας⁶⁹. Αντίθετα άλλοι ερευνητές δεν ανέδειξαν την IL-5 ως χρήσιμη προγνωστική παράμετρο^{51,145}, **(Πίνακας 33)**.

17. Ιντερλευκίνη -6 (IL6)

Αύξηση στον ορό της κυτοκίνης IL-6 είναι εμφανής στη διάρκεια της λοίμωξης υποδεικνύοντας μηχανισμούς ταχείας απάντησης του ξενιστή (πυρετός και χημειοταξία των Λευκών Αιμοσφαιρίων)²²⁵. Η IL-6 σε βακτηριακή λοίμωξη απελευθερώνεται είτε σαν απάντηση στο βακτήριο είτε λόγω διέγερσης από άλλες κυτοκίνες όπως οι TNF-α και IL-10. Η IL-6 έχει συνδεθεί και με τη σοβαρότητα της λοίμωξης¹¹.

Οι τιμές IL-6 έχουν μετρηθεί σε σειρά μελετών ασθενών με ουδετεροπενία δείχνοντας υψηλά επίπεδα IL6 σε εμπύρετη ουδετεροπενία σε παιδιά με καρκίνο. Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα είναι αισιόδοξα αλλά απαιτείται περαιτέρω μελέτη για να εξαχθούν σαφή και ακριβή αποτελέσματα^{11,47}. Αν και η ευαισθησία (74%) / ειδικότητα της IL6 στην πρόβλεψη βακτηριαμίας ήταν χαμηλή, σε κάθε περίπτωση η IL6 ήταν η πιο ευαίσθητη από τις άλλες δύο κυτοκίνες (TNF & INF-γ) στην πρόβλεψη βακτηριαμίας σε μελέτη των Abrahamsson και συν¹¹. Η ευαισθησία της IL6 για βακτηριαμία ήταν μάλιστα μεγαλύτερη από αυτή της CRP τόσο σε

ουδετεροπενικούς όσο και σε μη ουδετεροπενικούς ασθενείς. Παρ' όλα αυτά λόγω των χαμηλών τιμών προγνωστικής αξίας δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν με ασφάλεια στην απόφαση να μη χορηγηθούν αντιβιοτικά καθώς οι συνέπειες ειδικά στους ουδετεροπενικούς μπορεί να είναι δραματικές¹¹. Θα μπορούσαν όμως – σε συνδυασμό ίσως και με άλλους παράγοντες – να χρησιμοποιηθούν για τη διάκριση ασθενών χαμηλού κινδύνου ώστε σε αυτούς να είναι δυνατή η πρώιμη διακοπή των αντιβιοτικών¹¹.

Στην προαναφερθείσα μελέτη των Abrahamsson και συν¹¹ δε διαπιστώθηκε συσχέτιση της IL-6 με την παρουσία βακτηριαιμίας (σε μονοπαραγοντική ανάλυση). Από την άλλη πλευρά βέβαια, οι τιμές IL-6 ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα των παιδιών με πυρετό λόγω νόσου ή χημειοθεραπείας¹¹. Αντίθετα δε βρέθηκαν διαφορές μεταξύ ασθενών με ουδετεροπενία και εκείνων χωρίς ουδετεροπενία¹¹. Το ότι δεν υπάρχει διαφορά IL-6 μεταξύ ουδετεροπενικών και μη ουδετεροπενικών δείχνει πως οι τιμές IL-6 δεν επηρεάζονται από τις δράσεις της χημειοθεραπείας¹¹. Οι ίδιοι ερευνητές άλλωστε δε διαπίστωσαν διαφορά τιμών IL-6 μεταξύ ασθενών που λάμβαναν ή όχι χημειοθεραπεία¹¹.

Ο λόγος για τη χαμηλή διακριτική ικανότητα της IL-6 ενδεχομένως συσχετίζεται και με το γεγονός πως υψηλές τιμές IL6 σε ασθενείς με πυρετό από νόσο ή θεραπεία μπορεί να οφείλονται στο ότι η πλειοψηφία αυτών είναι μη ουδετεροπενικοί και συνεπώς η βακτηριαιμία μπορεί να υπήρχε αλλά να μη διαπιστώθηκε καθώς μπορεί να υποχώρησε αυτόματα¹¹.

Μελετώντας μάλιστα την IL-6 μαζί με τη CRP, διαπιστώνεται πως η IL6 μπορεί να αυξάνει και σε μη λοιμώδεις καταστάσεις. Με τον τρόπο αυτό εξηγείται ενδεχομένως και η χαμηλή ειδικότητα της IL-6 (και η ταυτόχρονη χαμηλή τιμή CRP) ακόμη και σε ασθενείς με υψηλές τιμές IL-6.

Η έγκαιρη έναρξη της αντιβίωσης επίσης σε πρώιμο στάδιο της λοίμωξης μπορεί να ερμηνεύει περιπτώσεις στις οποίες δε διαπιστώθηκε τελικά βακτηριαιμία και

παράλληλα δεν παρήχθησαν ικανές ποσότητες CRP¹¹. Η IL-6 μπορεί μάλιστα να ανεβαίνει νωρίς στη διαδικασία της βακτηριαιμίας και στη συνέχεια να κατέρχεται στη στιγμή της αιμοληψίας¹¹. Επιπλέον πρόβλημα προκύπτει από το γεγονός πως οι τιμές IL-6 μπορεί να είναι υψηλές λόγω της ίδιας της νόσου^{226,227}.

Όσον αφορά τώρα τον τύπο του μικροβίου στη βακτηριαιμία, δε διαπιστώθηκε διαφορά στην τιμή της IL6 μεταξύ βακτηριαιμίας από Gram αρνητικό βακτήριο και αυτής από Gram θετικό βακτήριο (εκτός από τη μέρα -1 της λοίμωξης που βέβαια είναι και η πλέον χρήσιμη μέτρηση)⁷⁶. Επιπλέον, σε άλλες μελέτες δε διαπιστώθηκε συσχέτιση της τιμής της IL6 την ώρα της εισαγωγής αλλά διαπιστώθηκε σε μετρήσεις αργότερα, το οποίο όμως δεν είναι χρήσιμο για τη λήψη αποφάσεων καθώς κάθε καθυστέρηση μπορεί να είναι δραματική για τους ασθενείς²¹⁴.

Αντίθετα οι Fleischhack και συν²¹¹ έδειξαν πως οι υψηλότερες τιμές IL-6 διαπιστώθηκαν σε μικροβιαίμια από Gram αρνητικά βακτήρια σε σχέση με ασθενείς με πυρετό άγνωστης αιτιολογίας, εστιακές λοιμώξεις και βακτηριαιμία από Gram θετικά βακτήρια. Επίσης, οι Soker και συν²²² διαπίστωσαν πως η IL-6 ήταν σημαντικά υψηλότερη σε βακτηριαιμία από Gram αρνητικό βακτήριο σε σχέση με βακτηριαιμία από Gram θετικό βακτήριο²²². Επίσης οι Lehmbecher και συν⁴⁷ διαπίστωσαν πως η IL-6 ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με βακτηριαιμία από Gram αρνητικό μικροοργανισμό ή μυκητιασικές λοιμώξεις σε σχέση με ασθενείς χωρίς εντοπισμένη πηγή (διάκριση σοβαρής από μη απειλητική λοίμωξη) και επίσης σε βακτηριαιμία από Gram αρνητικό βακτήριο σε σχέση με βακτηριαιμία από Gram θετικό βακτήριο δίνοντας λοιπόν τη δυνατότητα της διάκρισης του τύπου του μικροοργανισμού που συμμετέχει⁴⁷. Οι υψηλότερες τιμές της IL6 σε κάθε περίπτωση διαπιστώνονται σε ασθενείς με βακτηριαιμία από Gram αρνητικό βακτήριο⁴⁷. Με τον ίδιο τρόπο οι τιμές IL-6 ήταν σημαντικά μεγαλύτερες σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με βακτηριαιμία από Gram θετικό βακτήριο σε σχέση με ασθενείς χωρίς εντοπισμένη πηγή λοίμωξη⁴⁷. Ενώ όμως και άλλες μελέτες έδειξαν πως οι τιμές IL6 σε ασθενείς με ουδετεροπενία

ήταν υψηλότερες σε βακτηριαιμία από Gram αρνητικό βακτήριο σε σχέση με βακτηριαιμία από Gram θετικό βακτήριο²²¹, αυτό το εύρημα δεν επιβεβαιώνεται σε ασθενείς χωρίς ουδετεροπενία²²⁸. Μία εξήγηση των διαφορών μπορεί να σχετίζεται με το γεγονός πως τα Gram αρνητικά / θετικά βακτήρια επάγουν την παραγωγή IL6 διαμέσου διαφορετικών μηχανισμών: τα Gram αρνητικά απελευθερώνουν υψηλές συγκεντρώσεις ενδοτοξίνης που απευθείας ενεργοποιεί μονοκύτταρα διαμέσου του CD14 υποδοχέα ενώ τα Gram θετικά απαιτούν τη διαμεσολάβση των T λεμφοκυττάρων τα οποία μπορεί να υστερούν σε περίπτωση ασθενών που λαμβάνουν κυτταρομειωτικές θεραπείες⁴⁷. Άλλες μελέτες²¹⁴ έδειξαν έμμεσες συσχετίσεις καθώς οι τιμές της IL6 στις 24 ώρες ήταν σημαντικά υψηλότερες σε εμπύρετα επεισόδια με διάρκεια μεγαλύτερη από 3 μέρες υποδεικνύοντας ενδεχομένως πιο σοβαρές λοιμώξεις. Σε κάθε περίπτωση οι υψηλές τιμές ευαισθησίας και αρνητικής προγνωστικής αξίας για την IL6 στην πρόβλεψη της μικροβιαίας που έδειξαν ορισμένες μελέτες, θα πρέπει να επικυρωθούν και να ανευρεθούν αξιόπιστες και αναπαραγώγιμες τιμές cut off ώστε να μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διάκριση του κινδύνου και ουσιαστικά την πρόβλεψη των απειλητικών για τη ζωή λοιμώξεων ή ακόμη και τη διάκριση βακτηριαιμίας από Gram αρνητικά βακτήρια από βακτηριαιμία από Gram θετικά βακτήρια⁴⁷.

Συνοπτικά είναι σαφές και από τον **Πίνακα 33** πως άλλες μελέτες είναι σαφώς υποστηρικτικές της IL-6 ως προγνωστικού παράγοντα μικροβιαίας ενώ άλλες δεν αναδεικνύουν αυτή τη χρησιμότητα, υποδεικνύοντας πως απαιτείται περαιτέρω μελέτη του συγκεκριμένου βιοδείκτη.

18. Ιντερλευκίνη -8 (IL-8)

Σε σχέση με άλλες κυτοκίνες (πχ IL-6), λιγότερες μελέτες έχουν δημοσιευτεί σχετικά με τη χρησιμότητα της IL-8 στην εντόπιση σοβαρής λοίμωξης σε εμπύρετη ουδετεροπενία⁴⁷. Αύξηση στον ορό των τιμών IL-8 είναι εμφανής στη διάρκεια της λοίμωξης υποδεικνύοντας και εδώ όπως στην περίπτωση της IL-6 μηχανισμούς ταχείας απάντησης του ξενιστή²²⁵.

Σε μελέτη των Cost και συν¹⁴⁵ σε πολυπαραγοντική ανάλυση διαπιστώθηκε συσχέτιση της IL8 με μικροβιαμία αλλά όχι συσχέτιση με κλινικές παραμέτρους¹⁴⁵. Τιμή IL-8 > 1260 pg/mL προβλέπει βακτηριαιμία με ευαισθησία 90%, ειδικότητα 65%, θετική προγνωστική αξία 25% και αρνητική προγνωστική αξία 98%¹⁴⁵.

Για μετρήσεις της IL8 στις 24 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων διαπιστώθηκε επίσης συσχέτιση των τιμών με παρουσία μικροβιαμίας αλλά μία cut off τιμή 130 pg/ml είχε ευαισθησία 72% και ειδικότητα 84% για να διακρίνει τη βακτηριαιμία²¹⁴. Και πάλι όπως στην περίπτωση της IL-6, ακόμη και οι υψηλές τιμές ευαισθησίας και αρνητικής προγνωστικής αξίας για τη IL-8 στην πρόβλεψη της μικροβιαμίας που έδειξαν ορισμένες μελέτες, θα πρέπει να επικυρωθούν και να υπάρξουν προϋποθέσεις αναπαραγωγίμων cut off τιμών⁴⁷.

Όπως και στην περίπτωση της IL-6, οι Lehrnbecher και συν⁴⁷ διαπίστωσαν πως η IL-8 ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με βακτηριαιμία από Gram αρνητικό μικροοργανισμό ή μυκητιασικές λοιμώξεις σε σχέση με ασθενείς χωρίς εντοπισμένη πηγή και επίσης σε βακτηριαιμία από Gram αρνητικό βακτήριο σε σχέση με βακτηριαιμία από Gram θετικό βακτήριο δίνοντας λοιπόν τη δυνατότητα της διάκρισης του τύπου του μικροοργανισμού που συμμετέχει⁴⁷. Με τον ίδιο τρόπο οι τιμές IL-8 ήταν σημαντικά μεγαλύτερες σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με βακτηριαιμία από Gram θετικό βακτήριο σε σχέση με ασθενείς χωρίς εντοπισμένη πηγή λοίμωξης⁴⁷. Οι υψηλότερες τιμές της IL8 σε κάθε περίπτωση διαπιστώνονται σε ασθενείς με βακτηριαιμία από Gram αρνητικό βακτήριο⁴⁷.

Εκτός των ανωτέρω μελετών και άλλοι ερευνητές έδειξαν υψηλότερες τιμές IL-8 σε περίπτωση μικροβιαμίας σε σχέση με πυρετό αγνώστου αιτιολογίας καθώς και σημαντικά υψηλότερες τιμές IL-8 σε περίπτωση βακτηριαιμίας από Gram αρνητικό βακτήριο σε σχέση με Gram θετικό²²². Οι Fleischhack και συν²¹¹ έδειξαν αυξημένες τιμές IL-8 σε περίπτωση μικροβιαμίας έναντι πυρετού άγνωστης αιτιολογίας ή εστιακών λοιμώξεων. Αντίθετα σε άλλες μελέτες δε διαπιστώθηκε συσχέτιση της τιμής της IL8 με τη μικροβιαμία την ώρα της εισαγωγής αλλά διαπιστώθηκε σε

μετρήσεις αργότερα, το οποίο όμως δεν είναι χρήσιμο για τη λήψη αποφάσεων όπως ήδη έχει αναφερθεί²¹⁴.

Συνοπτικά τα αποτελέσματα της βιβλιογραφίας συνεκτιμώντας και τον **Πίνακα 33** είναι αμφιλεγόμενα και συνεπώς περισσότερες προοπτικές, πολυκεντρικές μελέτες απαιτούνται για να αποσαφηνιστεί ο ρόλος της IL-8 στην πρόγνωση της μικροβιαμίας.

19. Ιντερλευκίνη -10 (IL-10)

Όπως και στην περίπτωση της IL-8, δε διαπιστώθηκε συσχέτιση της τιμής της IL10 την ώρα της εισαγωγής αλλά διαπιστώθηκε σε μετρήσεις αργότερα, γεγονός που περιορίζει τη χρησιμότητά της²¹⁴. Οι Spasova και συν²¹⁴ βέβαια έδειξαν πως οι τιμές IL-10 αποτελούν αξιόπιστο δείκτη για βακτηριαμία από Gram αρνητικό βακτήριο. Οι συγκεκριμένοι ερευνητές διαπίστωσαν πως οι τιμές IL-10 στις 24 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων είναι σημαντικά υψηλότερες σε περίπτωση βακτηριαμίας από Gram αρνητικό μικροοργανισμό σε σχέση με επεισόδια χωρίς βακτηριαμία ή με επεισόδια βακτηριαμίας από Gram θετικό βακτήριο²¹⁴.

Συνοπτικά μελετώντας τον **Πίνακα 33** διαπιστώνεται πως οι περισσότερες μελέτες χρησιμοποιώντας όμως μονοπαραγοντική ανάλυση διαπιστώνουν συσχέτιση των τιμών της IL-10 με τη μικροβιαμία^{51,145,223}. Μία μόνο μελέτη αξιολόγησε τη συσχέτιση σε πολυπαραγοντική ανάλυση και απέτυχε να αναδείξει συσχέτιση¹⁴⁵.

110. TNF

Ο Tumour necrosis factor-α (TNF-α) συμμετέχει στη φλεγμονώδη αντίδραση και την ιστική βλάβη από το σηπτικό shock. Υψηλά επίπεδα του παράγοντα διαπιστώνονται σε σηπτικό shock από διάφορους μικροοργανισμούς¹¹. Οι τιμές TNF-α, βέβαια, μπορεί να είναι υψηλές και στη διάγνωση κακοήθειας^{226,227}.

Οι Cost και συν¹⁴⁵ έδειξαν πως σε μονοπαραγοντική ανάλυση ο TNF-α, δεν είναι χρήσιμος στην πρόγνωση βακτηριαμίας αλλά αντίθετα αποδεικνύεται συσχέτιση σε

πολυπαραγοντική ανάλυση. Επίσης δε διαπίστωσαν συσχέτιση του παράγοντα με κλινικές παραμέτρους¹⁴⁵. Οι Fleischhack και συν²¹¹ από την άλλη πλευρά έδειξαν πως οι τιμές TNF κατά την εμφάνιση των συμπτωμάτων είναι υψηλότερες σε περίπτωση μικροβιαμίας και ιδιαίτερα από Gram αρνητικό βακτήριο. Οι τιμές του είναι υψηλότερες σε περίπτωση μικροβιαμίας σε σχέση με πυρετό άγνωστης αιτιολογίας, εστιακές λοιμώξεις, μικροβιαμία από Gram θετικό βακτήριο ή πνευμονία²¹¹.

Σε μία πολύ ενδιαφέρουσα μελέτη των Abrahamsson και συν¹¹ διαπιστώθηκε μία σειρά άμεσων και έμμεσων συσχετίσεων. Οι συγκεκριμένοι συγγραφείς έδειξαν πως οι τιμές TNF-α ήταν σημαντικά χαμηλότερες σε ουδετεροπενικούς ασθενείς σε όλες τις επιμέρους ομάδες (βακτηριαμία, πυρετός άγνωστης αιτιολογίας, πυρετός εκ νόσου, πυρετός λόγω θεραπείας)¹¹. Οι τιμές TNF-α ήταν από την άλλη πλευρά σημαντικά υψηλότερες σε παιδιά που δεν λάμβαναν χημειοθεραπεία σε όλες τις επιμέρους ομάδες (βακτηριαμία, πυρετός άγνωστης αιτιολογίας, πυρετός εκ νόσου, πυρετός λόγω θεραπείας)¹¹. Παρά τα χρήσιμα αυτά ευρήματα η ευαισθησία / ειδικότητα του TNF στην πρόβλεψη βακτηριαμίας ήταν χαμηλή¹¹. Συνοπτικά μελετώντας τον **Πίνακα 34** προκύπτει πως ο TNF παραμένει αμφιλεγόμενος στην πρόγνωση της μικροβιαμίας.

Πίνακας 34. TNF, INF-γ ως προγνωστικοί παράγοντες βακτηριαμίας

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΞΗ
Tang et al, [223], 2012	TNF#	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΜΙΑ, C-C	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΜΙΑ
Hodge et al, [224], 2011				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	ΑΓΝΩΣΤΟ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΜΙΑ
Cost at al, [145], 2013	TNF#	ΝΑΙ	ΟΧΙ ΣΕ ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΝΑΙ ΣΕ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΜΙΑ
Abrahamsson et al, [11], 1997	TNF#	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΜΙΑ
Aquino et al, [69], 2012				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<11	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΜΙΑ
Riikonen et al, [215], 1992				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΜΙΑ
Soker et al, [222], 2001				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<14	ΟΛΛ-ΟΜΛ-NHL	ΒΑΚΤΗΡΙΑΜΙΑ
Hodge et al, [224], 2011	INF-γ#	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	ΑΓΝΩΣΤΟ	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΜΙΑ
Abrahamsson et al, [11], 1997	INF-γ#	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΜΙΑ
Aquino et al, [69], 2012				ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<11	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΜΙΑ
Cost at al, [145], 2013	INF-γ#	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΜΙΑ

ΕΟ Εμπύρετος Ουδετεροπενία, NHL: non Hodgkin Λέμφωμα, C-C: Case Control study, # συνεχής μεταβλητή, ΟΛΛ: Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία, ΟΜΛ: Οξεία Μυελοβλαστική Λευχαιμία, NHL: Non Hodgkin Lymphoma

Σε κάθε περίπτωση οι τιμές TNF επηρεάζονται από την ύπαρξη shock άρα τα αποτελέσματα αναμένονται να είναι διαφορετικά σε απλή βακτηριαιμία χωρίς κλινική εικόνα shock και στην περίπτωση βακτηριαιμίας σε συνθήκες shock. Ενδεχομένως μπορεί να υπάρχει μόνο παροδική αύξηση TNF αρχικά, με την εμφάνιση συμπτωμάτων, και στη συνέχεια κάθοδος τη στιγμή της αιμοληψίας¹¹.

Οι χαμηλές τιμές TNF-α και η διαπιστωθείσα σε ένα βαθμό χαμηλή προγνωστική αξία τους για τη μικροβιαία μπορεί να εξηγηθούν επίσης από την παρουσία στα παιδιά με καρκίνο αναστολέων του TNF-α²²⁹. Η χημειοθεραπεία μπορεί επίσης να οδηγεί σε ελάττωση των επιπέδων TNF-α¹¹. Σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές μάλιστα, ίσως οι χαμηλές τιμές στους ουδετεροπενικούς ασθενείς να προσφέρουν προστασία από τις καταστρεπτικές δράσεις της υπερκυτοκιναιμίας στην περίπτωση των βακτηριακών λοιμώξεων²³⁰.

I11. Ιντερφερόνη – γ (INF-γ)

Η Ιντερφερόνη – γ συμμετέχει στην έναρξη της αντίδρασης οξείας φάσης. Υψηλές τιμές της έχουν ανευρεθεί σε βακτηριακή λοίμωξη¹¹. Παρ' όλα αυτά οι Abrahamsson και συν¹¹ δε διαπίστωσαν καμία διαφορά ως προς τις τιμές της INF-γ μεταξύ βακτηριαιμίας vs πυρετού άγνωστης αιτιολογίας vs πυρετού από νόσο vs πυρετού από θεραπεία καθώς και μεταξύ ασθενών υπό χορήγηση χημειοθεραπείας vs ασθενών χωρίς λήψη χημειοθεραπείας και ουδετεροπενικών ασθενών vs μη ουδετεροπενικών¹¹. Οι ίδιοι συγγραφείς διαπίστωσαν χαμηλή ευαισθησία / ειδικότητα της INF-γ στην πρόβλεψη βακτηριαιμίας.

Συνοπτικά, μελετώντας τον **Πίνακα 34** προκύπτει πως η INF-γ παραμένει επίσης αμφιλεγόμενη στην πρόγνωση της μικροβιαίας.

I12. LBP (lipopolysaccharide - binding protein)

Η μελέτη της LBP δε συνέβαλε σημαντικά τουλάχιστον στη διάκριση της βακτηριαιμίας από Gram αρνητικό μικροοργανισμό από τη βακτηριαιμία από Gram θετικό βακτήριο^{76©} ούτε, και αυτό είναι το πιο σημαντικό, στην πρόβλεψη μικροβιαίας γενικότερα.

I13. Mannose - Binding Protein (MBP)

Μελετητές έχουν αξιολογήσει τη σημασία των κυκλοφορούντων επιπέδων μορίων σχετιζόμενων με την εγγενή ανοσία όπως η MBP. Η MBP αυξάνει κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης της φλεγμονής²³¹. Αποτελεί ένα μόριο αναγνώρισης σύμπλοκων υδατανθράκων στην επιφάνεια των παθογόνων και ενεργοποιεί την κλασσική οδό του συμπληρώματος²³². Είναι ενδιαφέρον επίσης πως τα επίπεδα της MBP ενισχύονται από την IL-6. Η συσχέτισή της ειδικά με τη μικροβιαμία στα παιδιά με καρκίνο απομένει να μελετηθεί²³³.

Χαμηλές τιμές MBL (Mannose-Binding Lectin) δε βρέθηκαν να συνδέονται με βακτηριαιμία σε ουδετεροπενικούς ασθενείς σε πολυπαραγοντική ανάλυση των Schlapbach και συν¹⁵⁷ αλλά συνδέονται σε μονοπαραγοντική. Από την άλλη πλευρά, φυσιολογικές τιμές MBL δε συνδέονται με βακτηριαιμία σε ουδετεροπενικούς ασθενείς ούτε σε μονοπαραγοντική ούτε σε πολυπαραγοντική ανάλυση¹⁵⁷ (Πίνακας 35).

Πίνακας 35. MBL, MASP-2 & GM-CSF ως προγνωστικοί παράγοντες βακτηριαιμίας

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΣΗ
Schlapbach et al, [157], 2007	MBL# (χαμηλή τιμή)	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΣΕ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<17	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Ammann et al, [141], 2013	MBL/MASP-2#	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<12 & >12	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Schlapbach et al, [159], 2007	MASP-2#	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<17	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Lausen et al, [234], 2006	MBL#	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΟΛΛ-ΕΦΘΔΟΣ	<15	ΟΛΛ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Aquino et al, [69], 2012	GM-CSF#	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<11	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Cost et al, [145], 2013	GM-CSF#	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

ΕΟ: Εμπύρετος Ουδετεροπενία, # συνεχής μεταβλητή, ΟΛΛ: Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία, MBL: Mannose-Binding Lectin, MASP-2: MBL-associated serine protease-2, GM-CSF: Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor

I14. Monocyte Chemotactic Protein-1 (MCP-1)

Οι τιμές MCP-1 βρέθηκαν να είναι σημαντικά υψηλές σε ασθενείς με βακτηριαιμία. Ειδικότερα οι Aquino και συν⁶⁹ έδειξαν πως τιμή MCP-1 >1650 pg/dL αποτελεί σημαντική προγνωστική παράμετρο βακτηριαιμίας σε παιδιά με εμπύρετη ουδετεροπενία, με ευαισθησία 80% και ειδικότητα 82%.

I15. Adrenomedullin (ADM)

Η Adrenomedullin (ADM) είναι ένα πεπτίδιο με 52 αμινοξέα και η παραγωγή της επάγεται από φλεγμονώδεις παράγοντες όπως λιποσακχαρίδες, TNF και IL-1²³⁵. Η ADM έχει πλειοτροπικές επιδράσεις συμπεριλαμβανομένης της ρύθμισης της φλεγμονής, της λοίμωξης, της αγγειογένεσης, του σχηματισμού ιστών και της ανάπτυξης. Μπορεί να είναι προγνωστικός παράγοντας ανεπάρκειας οργάνων και σηπτικού shock, ουρολοίμωξης. Έχει χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός παράγοντας καρδιακής ανεπάρκειας, εντοπισμένης λοίμωξης, σήψης, πνευμονίας και SIRS⁴⁶. Οι Kesik και συν⁴⁶ έδειξαν πως η ADM παρουσιάζει μεγάλη αποτελεσματικότητα στο να διακρίνει υψηλού κινδύνου ασθενείς για μικροβιαμία σε περίπτωση συμπαγών όγκων και εμπύρετης ουδετεροπενίας χρησιμοποιώντας τις τιμές της σε διαφορετικές χρονικές στιγμές μετά την εισαγωγή και κριτήρια ταξινόμησης σε χαμηλού – υψηλού κινδύνου ασθενείς. Αντίθετα οι τιμές της κατά την εμφάνιση του ασθενούς δεν αποδείχθηκαν χρήσιμες για την πρόγνωση μικροβιαμίας. Προβληματικό βέβαια παραμένει επίσης το υψηλό κόστος της⁴⁶.

I16. Receptor type III (FcγRIII),

Ο FcγRIII (low-affinity neutrophil surface membrane IgG receptor) έχει μελετηθεί κυρίως γιατί μία διαλυτή μορφή του απελευθερώνεται στην κυκλοφορία από τα ουδετερόφιλα και τα επίπεδα αυτής της διαλυτής μορφής φαίνεται να αυξάνονται στη θέση της φλεγμονής⁴⁷. Απομένει να μελετηθεί η συσχέτιση με μικροβιαμία.

I17. Συνδυασμένες μετρήσεις κυτοκινών

Για την καλύτερη πρόγνωση της βακτηριαιμίας μπορεί να χρησιμοποιηθεί συνδυασμός τιμών διαφόρων κυτοκινών. Είναι σαφές ότι όλες οι κυτοκίνες αλληλεπιδρούν και συνεπώς τα αποτελέσματα επηρεάζονται¹¹. Μπορεί πχ να χρησιμοποιηθούν cut off τιμές IL-8 (>300 pg/mL), IL-6 (>80 pg/mL), IL-10 (>20 pg/mL), and CRP (>90 pg/mL) για να διαπιστωθεί η βακτηριαιμία. Τουλάχιστον μία από τις κυτοκίνες αυτές ήταν πάνω από τις τιμές αυτές σε 15/16

επεισόδια βακτηριαιμίας σε εμπύρετη ουδετεροπενία σε μελέτη των Badurdeen και συν⁵¹. Με τον τρόπο αυτό κατακτάται μία μέτρια ευαισθησία, ειδικότητα 94% και αρνητική προγνωστικά αξία 96%. Ξεχωριστά κάθε κυτοκίνη δεν έχει καλή ευαισθησία αλλά ο συνδυασμός είναι χρήσιμος⁵¹.

I18. Άλλοι Βιοδείκτες

Ελάχιστες μελέτες έχουν προβεί σε αξιολόγηση της συσχέτισης της ΤΚΕ^{69,210}, Πρωτεΐνης C^{69,236©}, ΡΤΤ²¹⁰, Κ²¹⁰, Να²¹⁰ με την πιθανότητα μικροβιαμίας και τελικά δεν επιβεβαίωσαν οποιαδήποτε επίδραση. Επιπλέον δε διαπιστώθηκε συσχέτιση της μικροβιαμίας με παράγοντες όπως ΜΙΡ-1α⁶⁹, ΜΙΡ-1β⁶⁹, Eotaxin⁶⁹, RANTES⁶⁹ και IL-12p70⁶⁹ (σε μονοπαραγοντική ανάλυση), soluble thrombomodulin^{236©}, soluble endothelial protein C receptor^{236©}, thrombin - antithrombin complex^{236©}, fibrinogen degradation products²³⁶, SAA²¹⁵, CD3, CD8, CD25, CD127²²⁴, GM-CSF^{69,145} (**Πίνακας 35**). Αντίθετα οι Schlapbach και συν^{237©} διαπίστωσαν πως οι τιμές H-ficolin είναι προγνωστικές μικροβιαμίας (σε μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση).

I19. Real-time PCR

Μεταξύ qPCR (μοριακές μέθοδοι) και κλασικών φαινοτυπικών καλλιιεργειών αίματος διαπιστώνεται συμφωνία στα αποτελέσματα σε ποσοστό 90%. Για βακτηριακές και μυκητιασικές λοιμώξεις η PCR δείχνει ευαισθησία 87%, ειδικότητα 91%, αρνητική προγνωστική αξία (NPV) 90% και θετική (PPV) 89% σε σύγκριση με τη φαινοτυπική μέθοδο^{238©}. Συνεπώς αποτελεί χρήσιμο εργαλείο έγκαιρης ταυτοποίησης παθογόνων (αλλά και της αντοχής αυτών) σε μικροβιαμίες στα παιδιά με καρκίνο²³⁸. Οι Santolaya και συν^{239©} επίσης διαπίστωσαν πως η ευαισθησία, ειδικότητα, PPV, NPV της RT-PCR σε σχέση με την καλλιέργεια αίματος για τη διάγνωση μικροβιαμίας είναι 56%, 80%, 13% και 97% αντίστοιχα. Πάντα βέβαια θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν ο χρόνος απόκτησης των αποτελεσμάτων (καθοριστικό κριτήριο για την έγκαιρη πρόβλεψη της μικροβιαμίας).

Κ. Παράγοντες σε σχέση με τη Νοσηλεία ή την έκβαση

Κ1. Κατάσταση Νοσηλείας (Εσωτερικοί vs εξωτερικών ασθενών, inpatient vs outpatient status)

Μία άλλη διάκριση αφορά την εμφάνιση βακτηριαιμίας σε εξωτερικούς ασθενείς σε σχέση με νοσηλευόμενους καθώς στους πρώτους έχει αναφερθεί αυξανόμενη επίπτωση λοιμώξεων αλλά και επιπλοκών μεταξύ των οποίων και θάνατοι^{18,95,136}. Αρκετοί μελετητές έδειξαν πως οι ασθενείς που βρισκόταν στο σπίτι τους κατά την εκδήλωση των συμπτωμάτων λοίμωξης είχαν τελικά μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση μικροβιαίας ενώ αντίθετα άλλοι ερευνητές κατέληξαν σε αντίστροφα συμπεράσματα. Δεν είναι λίγοι επίσης εκείνοι οι οποίοι έδειξαν πως δεν υπάρχει συσχέτιση της εμφάνισης μικροβιαίας με τον παράγοντα αυτό. Επιπλέον, δε διαπιστώθηκε συσχέτιση της εμφάνισης μικροβιαίας με το αν ο ασθενής προσήλθε στα επείγοντα ή απευθείας σε ογκολογικό τμήμα (**Πίνακας 36**).

Πίνακας 36. Ο χώρος εκδήλωσης συμπτωμάτων / σημείων λοίμωξης ως προγνωστικός παράγοντας μικροβιαίας

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΞΗ
Esbenshade, [95], 2014	ΕΣΩΤΕΡΙΚΟΙ VS ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΙ	ΝΑΙ	ΟΧΙ ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΝΑΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<23	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Rinke et al, [136], 2013	ΕΣΩΤΕΡΙΚΟΙ VS ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΙ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	CLABSI, C-C	<21	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Allen et al, [18], 2008	ΕΣΩΤΕΡΙΚΟΙ VS ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΙ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΚΦΚ	<20	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Spasova et al, [139], 2009	ΕΣΩΤΕΡΙΚΟΙ VS ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΙ	ΟΧΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΕΟ	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Yacobovich et al, [128], 2015	ΕΣΩΤΕΡΙΚΟΙ VS ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΙ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΚΦΚ	<28	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Shah et al, [240], 2002	ΕΣΩΤΕΡΙΚΟΙ VS ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΙ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ	ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΚΦΚ	<19	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Kelly et al, [94], 2010	ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ VS ΕΠΕΙΓΟΝΤΑ	ΟΧΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΥΡΕΤΟΣ - ΟΧΙ ΕΟ	<25	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

ΕΟ: Εμπύρετος Ουδετεροπενία, C-C: Case Control study, CLABSI: Central Line Associated Blood Stream Infections, ΚΦΚ: Κεντρικός Φλεβικός Καθετήρας

Αν και το νοσοκομειακό περιβάλλον ως παράγοντας κινδύνου έχει μελετηθεί για τον κίνδυνο CLABSI, συνήθως τέτοιες μελέτες εστιάζουν στην επίπτωση λοιμώξεων σε ΜΕΘ και όχι σε ασθενείς με καρκίνο με μακράς διάρκειας ΚΦΚ¹⁸. Άλλες πάλι μελέτες έχουν δείξει πως η επίπτωση της μικροβιαίας (ανά 1000 ημέρες καθετήρα) είναι χαμηλότερη στους εξωτερικούς ασθενείς αλλά ο απόλυτος αριθμός στους εξωτερικούς υπερβαίνει τον αριθμό των εσωτερικών λόγω του

μεγαλύτερου αριθμού εξωτερικών ασθενών προφανώς²⁴¹ και ενδεχομένως αυτό συνιστά λόγο αμφιβολιών για την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων. Σε μελέτη των Ammann και συν⁵⁸, το 57% αυτών που ανέπτυξαν μικροβιαμία ήταν νοσηλευόμενοι κατά τις τελευταίες 72 ώρες πριν τα σημεία της λοίμωξης γίνουν εμφανή. Επιπλέον, αν θεωρηθεί ο καθετήρας ως η πηγή της βακτηριαιμίας, δεν είναι δυνατόν να καθορισθεί πότε έχει συμβεί ακριβώς ο αποικισμός – λοίμωξή του με το παθογόνο. Για το λόγο αυτό συνήθως στις μελέτες αναλύονται όλες οι μικροβιαμίες ανεξάρτητα αν έχουν συμβεί σε εσωτερική ή εξωτερική βάση⁵⁸.

Σε αρκετές μελέτες από τις ΗΠΑ γίνεται προσπάθεια να διευκρινιστεί ακριβώς αυτό το θέμα: μελέτη της μικροβιαμίας σε σχέση με νοσηλευόμενους και εξωτερικούς ασθενείς⁵⁸. Είναι ενδιαφέρον μάλιστα πως οι μικροβιαμίες που διαπιστώνονται μετά από 48ωρη νοσηλεία στο νοσοκομείο ή μέσα σε 48 ώρες από το εξιτήριο («προλαμβανόμενες» νοσοκομειακές λοιμώξεις) είναι αυτές για τις οποίες οι ασφαλιστικοί οργανισμοί διακόπτουν τις επιπλέον πληρωμές ακριβώς γιατί τις θεωρούν προλαμβανόμενες²⁴².

Η μελέτη του συγκεκριμένου παράγοντα οδηγεί σε σχετική σύγχυση. Ενώ πχ οι Gorelick και συν⁹⁶ έδειξαν πως διαπιστώνονται 3 φορές περισσότερες CLABSIs σε εξωτερικούς ασθενείς σε σχέση με νοσηλευόμενους υποδεικνύοντας ενδεχόμενους παράγοντες συνθηκών φροντίδας γενικότερα και του καθετήρα ειδικότερα στο σπίτι, οι Allen και συν¹⁸ αναφέρουν 7πλάσιο κίνδυνο CLABSI σε ήδη νοσηλευόμενους ασθενείς σε σχέση με αυτούς που προσέρχονται με συμπτώματα λοίμωξης εμφανισθέντα στο σπίτι.

Σε κάθε περίπτωση οι συχνότεροι χειρισμοί του καθετήρα για τις ανάγκες αγωγής, εξετάσεων κλπ καθώς και η έκθεση σε νοσοκομειακά παθογόνα θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν για την ερμηνεία του παράγοντα αυτού. Διαπιστώνεται πως συχνή πρόσβαση στον καθετήρα αυξάνει τον κίνδυνο²⁴³ και αυτό ίσως εξηγεί όπως προαναφέρθηκε τον υψηλότερο κίνδυνο σε εσωτερικούς ασθενείς^{58,241}. Παρ' όλα αυτά, σε άλλες μελέτες όπως επίσης ήδη αναφέρθηκε, δε διαπιστώνεται διαφορά

συνδεδόμενων με καθετήρα μικροβιαιμιών μεταξύ κατ' οίκον αντιμετώπισης και νοσοκομείου²⁴⁰. Επίσης είναι ενδιαφέρον πως δε διαπιστώνεται διαφορά στον τύπο του βακτηρίου (Gram neg – pos) μεταξύ κατ' οίκον αντιμετώπισης και νοσοκομείου²⁴⁰. Συγχυτικός παράγοντας, που ίσως εξηγεί και τις διαφορές, επίσης είναι το γεγονός πως κατά τεκμήριο οι νοσηλευόμενοι ασθενείς είναι σε βαρύτερη κατάσταση (ενδεχόμενο bias).

Απαιτούνται προοπτικές μελέτες σχετικές με τους εξωνοσοκομειακούς ασθενείς και του κινδύνου ανάπτυξης μικροβιαιμίας σε αυτούς. Άλλωστε αυτός είναι κυρίως ο πληθυσμός στόχος που ενδιαφέρει στη συγκεκριμένη περίπτωση: ποιοι από αυτούς μπορεί να αποφύγουν την εισαγωγή και τη χορήγηση αντιβίωσης ή τουλάχιστον να επωφεληθούν από την κατ' οίκον φροντίδα. Ο τόπος εκδήλωσης των συμπτωμάτων θα πρέπει σε κάθε περίπτωση να συνεκτιμάται και κατά τις αναλύσεις των άλλων προγνωστικών παραγόντων και για το λόγο αυτό στη συγκεκριμένη ανασκόπηση γίνεται προσπάθεια όπου είναι δυνατό να διακρίνεται η σύνθεση του πληθυσμού της κάθε μελέτης ανάλογα και με αυτόν τον παράγοντα.

Κ2. Έκβαση

Στον **Πίνακα 37** διαπιστώνεται μία σειρά παραγόντων που συνδέονται με την εμφάνιση μικροβιαιμίας. Παρ' όλα αυτά οι συγκεκριμένοι παράγοντες δεν μπορούν να θεωρηθούν ως προγνωστικοί αλλά αντίθετα ως αποτέλεσμα της μικροβιαιμίας και είναι εν πολλοίς αναμενόμενοι. Συγκεκριμένα η εμφάνιση μικροβιαιμίας στο παιδί με καρκίνο οδηγεί συχνότερα σε εισαγωγή σε ΜΕΘ, θάνατο, υψηλότερη οικονομική επιβάρυνση και μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας.

Πίνακας 37. Διάφοροι προγνωστικοί παράγοντες μικροβιαιμίας

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΞΗ
Eldridge et al, [162], 2015	ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΗΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΝΟΣΗΛΕΙΑ	ΝΑΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<24	ΟΛΛ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Eldridge et al, [162], 2015	ΘΑΝΑΤΟΣ	ΝΑΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<24	ΟΛΛ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Eldridge et al, [162], 2015	ΥΨΗΛΟΤΕΡΟ ΚΟΣΤΟΣ	ΝΑΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<24	ΟΛΛ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Eldridge et al, [162], 2015	ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΜΕΘ	ΝΑΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<24	ΟΛΛ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Rogers et al, [134], 2016	ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΜΕΘ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ ΟΧΙ ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

ΕΟ: Εμπύρετος Ουδέτεροπενία, CLABSI: Central Line Associated Blood Stream Infections, C-C: Case Control study, ΟΛΛ: Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία, ΜΕΘ: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

Λ. Διάφοροι προγνωστικοί παράγοντες

Μία σειρά άλλων παραγόντων (**Πίνακας 38**) σχετιζόμενοι με τη φροντίδα, το πρόσωπο που είναι υπεύθυνο για τη φροντίδα, τον τύπο της ένδυσης, το ύψος, το βάρος, την παρουσία σ. Down, ή την επαφή με νοσούντα από λοίμωξη δεν αναδείχθηκαν προγνωστικοί μικροβιαίμιας. Μόνο η εκδήλωση συμπτωμάτων στη διάρκεια των καλοκαιρινών μηνών συνδέεται με μεγαλύτερη πιθανότητα μικροβιαίμιας. Μία πιθανή ερμηνεία είναι οι συνθήκες υγιεινής ειδικά σε συνθήκες υψηλής θερμοκρασίας (πχ ιδρώτας και ΚΦΚ) αλλά και το γεγονός της μικρότερης επίπτωσης ιογενών λοιμώξεων κατά τους καλοκαιρινούς μήνες. Επιπλέον ορισμένες μελέτες ανέδειξαν τη σημασία των κατευθυντήριων οδηγιών καθώς η εφαρμογή τους συνδέεται με μικρότερη πιθανότητα μικροβιαίμιας^{244,245}. Η εφαρμογή συγκεκριμένων πρωτοκόλλων σε σχέση με άλλα αποδεικνύεται επίσης να σχετίζεται με την πιθανότητα μικροβιαίμιας^{3,161}.

Πίνακας 38. Διάφοροι προγνωστικοί παράγοντες μικροβιαίμιας

ΜΕΛΕΤΗ	ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	ΤΥΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	ΛΟΓΟΣ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	ΗΛΙΚΙΕΣ	ΝΟΣΟΣ	ΛΟΙΜΩΞΗ
Taveira et al, [138], 2017	ΥΓΙΕΙΝΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ PORT	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Smith et al, [135], 2002	ΠΟΙΟΣ ΦΡΟΝΤΙΖΕΙ ΤΟΝ ΚΦΚ-Ο ΙΔΙΟΣ/ΓΟΝΙΟΣ/ΠΑΠΠΟΥΣ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ, C-C	<20	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Esbenshade, [95], 2014	ΕΠΑΦΗ ΜΕ ΑΡΡΩΣΤΟ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<23	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Rogers et al, [134], 2016	ΤΥΠΟΣ ΕΝΔΥΣΗΣ, ΧΡΗΣΗ ΠΙΑΝΑΣ, ΞΕΝΑ ΣΩΜΑΤΑ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	CLABSI, C-C	<16	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Taveira et al, [138], 2017	ΥΨΟΣ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ PORT	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Taveira et al, [138], 2017	ΒΑΡΟΣ	ΟΧΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ & ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ PORT	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	CLABSI
Dix et al, [161], 2012	ΟΧΙ ΣΥΝΔΕΣΗ ΜΙΚΡΟΒΙΑΙΜΙΑΣ ΜΕ Σ.DOWN	ΟΧΙ	ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΕΟ	<18	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ
Smith et al, [135], 2002	ΚΑΛΟΚΑΙΡΙΝΟΙ ΜΗΝΕΣ	ΝΑΙ	ΜΟΝΟΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ	ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ, C-C	<20	ΚΑΡΚΙΝΟΣ	ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ

ΕΟ: Εμπύρετος Ουδετεροπενία, CLABSI: Central Line Associated Blood Stream Infections, C-C: Case Control study

Λ1. Χρόνος Χορήγησης Αντιβίωσης (ABO)

Αν και ο χρόνος χορήγησης της αντιβίωσης (έγκαιρα ή όχι) αποτελεί τον κύριο στόχο του κλινικού και της παρούσας ανασκόπησης (έγκαιρη ανίχνευση προγνωστικών παραμέτρων που θα οδηγούσαν σε πλέον έγκαιρη χορήγηση ABO), η βιβλιογραφία δεν προσφέρει πολλά στοιχεία σχετικά. Πιθανότατα ο λόγος για

αυτό το κενό στη βιβλιογραφία είναι η αδυναμία σχεδιασμού προοπτικής μελέτης στην οποία οι ασθενείς θα ξεκινούσαν σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα ABO μετά την εμφάνιση συμπτωμάτων λοίμωξης καθώς αυτή η πολιτική προσκρούει σε σαφή ηθικά διλήμματα. Ακόμη και αν αυτό ήταν δυνατό θα υπήρχε το ενδεχόμενο bias (επιλογή ομάδων κινδύνου για πλέον έγκαιρη χορήγηση ABO).

Σε μελέτη των Fletcher και συν^{48©}, ο χρόνος χορήγησης ABO δε φαίνεται να συνδέεται με την έκβαση (εκφραζόμενη συνθετικά από διάφορους παράγοντες συμπεριλαμβανομένης της βακτηριαιμίας) όταν εκτιμάται ως συνεχής μεταβλητή. Παρ' όλα αυτά όταν μελετηθεί ο χρόνος αυτός ως μικρότερος ή μεγαλύτερος των 60 λεπτών τότε αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα^{48©}. Οι Salstrom και συν^{20©} δεν έφτασαν στο ίδιο σημαντικό αποτέλεσμα για χρόνο < 60 λεπτών αλλά πιθανώς το μέγεθος του δείγματος ερμηνεύει αυτό το εύρημα²⁰.

Λ2. Gram χρώση

Στη βιβλιογραφία διαπιστώνεται υπεροχή των βακτηριαιμιών από Gram θετικά βακτήρια στα παιδιά με καρκίνο που παρουσιάζουν εμπύρετη ουδετεροπενία (50 - 80%)^{51,52,64,246,247}. Παρ' όλα αυτά άλλοι ερευνητές αναφέρουν αυξανόμενη συχνότητα βακτηριαιμιών από Gram αρνητικά βακτήρια (έως και 64%)^{17,248-250}. Το τελευταίο εύρημα στις ανεπτυγμένες χώρες συνδέεται με τη χρήση εντατικοποιημένων πρωτοκόλλων ενώ στις αναπτυσσόμενες με την περιορισμένη χρήση προφυλακτικής αντιβίωσης αλλά και καθετήρων²⁵¹ (αν και η χρήση των καθετήρων αναμένεται να συνδέεται περισσότερο με βακτηριαιμία από Gram θετικά βακτήρια ενώ η ουδετεροπενία με βακτηριαιμία από Gram αρνητικά βακτήρια). Ακόμη και σε μη ουδετεροπενικούς ασθενείς όμως το 50% των επεισοδίων διαπιστώνεται πως οφείλεται σε Gram αρνητικά βακτήρια⁹⁵.

Παράγοντες που έχουν μελετηθεί και έχει βρεθεί να είναι προγνωστικοί ειδικά για βακτηριαιμία από Gram αρνητικά βακτήρια είναι: η παρουσία καθετήρα (σε μονοπαραγοντική αλλά όχι σε πολυπαραγοντική ανάλυση)⁵⁷, $LA \leq 500 / mm^3$ (σε μονοπαραγοντική και σε πολυπαραγοντική ανάλυση)⁵⁷, θερμοκρασία $\geq 39.8^\circ C$ (σε

πολυπαραγοντική ανάλυση αλλά όχι σε μονοπαραγοντική)⁵⁷, η μη κλινική απόδειξη ιογενούς λοίμωξης (σε μονοπαραγοντική αλλά όχι σε πολυπαραγοντική)⁵⁷, ο έμετος (σε πολυπαραγοντική ανάλυση)¹⁴³, η ύπαρξη συννοσηρότητας (σε πολυπαραγοντική ανάλυση, αλλά όχι σε μονοπαραγοντική)⁵⁷ και επίσης η υψηλή τιμή προκαλσιτονίνης)^{220,221}, υψηλή τιμή CRP^{211,220} και οι υψηλές τιμές IL6, IL8⁴⁷. Επιπλέον, ειδικά με βακτηριαιμία από Gram αρνητικά βακτήρια βρέθηκε να συνδέεται το ιστορικό 3 προηγούμενων επεισοδίων εμπύρετης ουδετεροπενίας (σε μονοπαραγοντική και σε πολυπαραγοντική ανάλυση)⁵⁷, ή τουλάχιστον 2 προηγούμενων επεισοδίων εμπύρετης ουδετεροπενίας (σε μονοπαραγοντική αλλά όχι σε πολυπαραγοντική ανάλυση)⁵⁷. Ειδικά για βακτηριαιμία από Gram θετικά βακτήρια, προγνωστικός παράγοντας βρέθηκε να είναι η υψηλή τιμή IL6⁴⁷ ενώ αντίθετα η ουδετεροπενία όχι (σε μονοπαραγοντική ανάλυση)^{252©}.

Όσον αφορά τη δυνατότητα πρόβλεψης – διάκρισης μεταξύ βακτηριαιμίας από Gram αρνητικά vs Gram θετικά βακτήρια διαπιστώθηκαν σημαντικά υψηλότερες τιμές IL2²²², IL6^{47,222,223}, IL8^{47,222}, IL10²²³ και TNF^{211,223}. Αντίθετα άλλοι ερευνητές δε διαπίστωσαν διαφορές των τιμών των IL2²¹¹, IL6^{76,211}, IL8²¹¹, TNF²²², CRP^{76,221}, PCT^{76,211}, MBP⁴⁷, LBP⁷⁶ μεταξύ βακτηριαιμίας από Gram αρνητικά vs Gram θετικά βακτήρια. Επίσης μεταξύ εξωτερικών και νοσηλευόμενων ασθενών δε διαπιστώθηκε διαφορά ως προς την επίπτωση μεταξύ βακτηριαιμίας από Gram αρνητικά vs Gram θετικά βακτήρια (σε μονοπαραγοντική ανάλυση)²⁴⁰.

Θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπ' όψιν, όπως ήδη έχει αναφερθεί, πως η αυστηρή εφαρμογή ή όχι των ορισμών του Centers for Disease Control and Prevention²⁵³ μπορεί να οδηγήσει σε υποεκτίμηση των βακτηριαιμιών από Gram θετικά βακτήρια καθώς όταν διαπιστώνεται μόνο μία καλλιέργεια από κοινό αποικιστή του δέρματος, (πχ Coagulase negative staphylococcus, viridans streptococci) τότε το επεισόδιο αυτό δεν καταχωρείται ως μικροβιαμία και συνεπώς αυτή η πολιτική επηρεάζει και τα αποτελέσματα σχετικά με τους προγνωστικούς παράγοντες μικροβιαμίας⁵⁸.

7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

A. Συζήτηση: Μοντέλα Πρόγνωσης

Η ανασκόπηση όλων των ανωτέρω μελετών οδηγεί σε τρία βασικά συμπεράσματα:

1. Δεν υπάρχει ένας και μοναδικός προγνωστικός παράγοντας της μικροβιαμίας στο παιδί με καρκίνο. 2. Οι διαφορές μεταξύ των μελετών μπορεί να εξηγηθούν κυρίως από τα διαφορετικά κριτήρια ενσωμάτωσης των ασθενών στις μελέτες, τους διαφορετικούς πληθυσμούς, τη διαφορετική μεθοδολογία και τη χρήση διαφορετικών καθετήρων¹³¹ 3. Ο συνδυασμός παραγόντων σε έναν τέτοιο μη ομοιογενή πληθυσμό, προσαρμοσμένος στις συνθήκες της κάθε μονάδας υγείας ενδεχομένως να προσφέρει περισσότερα στην πρόγνωση της μικροβιαμίας.

Αξιολογώντας ως παράδειγμα ορισμένες σχετικές μελέτες μπορεί να αναδειχθούν καλύτερα τα ανωτέρω συμπεράσματα και επιπλέον τα σχετικά μειονεκτήματα. Οι Lucas και συν⁵² διαπίστωσαν πως η κλινική εικόνα shock και ο τύπος του καρκίνου ήταν παράγοντες κινδύνου. Με τη σειρά τους οι Jones και συν⁸⁷ διαπίστωσαν πως η ηλικία, ο τύπος του καρκίνου και οι νοσηλευόμενοι ασθενείς κατά την εμφάνιση των συμπτωμάτων αποτελούσαν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου. Οι Hann και συν⁸⁰ διαπίστωσαν ως παράγοντες κινδύνου τη διάρκεια της ουδετεροπενίας πριν την εμφάνιση συμπτωμάτων, τη θερμοκρασία κατά την εισαγωγή, την κλινική εικόνα shock, τον τύπο του καρκίνου και την ύπαρξη ΚΦΚ⁵⁹.

Οι Klaassen et al⁹⁰ από την άλλη πλευρά δημιουργώντας το δικό τους μοντέλο διαπίστωσαν πως μόνο τα AMoC (>100 / mm³) κατά την εισαγωγή μπορούν να προβλέψουν την ύπαρξη ομάδας χαμηλού κινδύνου ενώ η θερμοκρασία >39°C δεν επέτρεπε περαιτέρω διάκριση στους υψηλού κινδύνου ασθενείς (AMoC <100/mm³).

Από την άλλη πλευρά διαφορετικές τιμές cut off για τα μονοπύρηνα μπορεί να αυξάνουν τη συσχέτιση με τη μικροβιαμία αλλά μεταβάλλουν και την προγνωστική αξία επίσης¹⁰¹. Χαμηλώνοντας την τιμή των μονοπυρήνων, περισσότεροι ασθενείς

συμπεριλαμβάνονται στην ομάδα χαμηλού κινδύνου αλλά ταυτόχρονα αυξάνεται ο κίνδυνος για βακτηριαιμία¹⁰¹.

Μελετώντας και άλλους παράγοντες όπως ο τύπος του καρκίνου, ηλικία, αρχικά πολυμορφοπύρρηνα, παρουσία εστιακής λοίμωξης, κανένας από αυτούς δε βρέθηκε ανεξάρτητα σημαντικός για βακτηριαιμία. Επίσης η μη κοινή κωδικοποίηση (χρησιμοποιώντας το ICD-9) για παραμέτρους σχετιζόμενους με το shock μέσω διαφόρων εκφάνσεων αυτού όπως υπόταση, διαταραχή του επιπέδου συνείδησης, ρίγος, ωχρότητα ή / και ερυθρότητα εμποδίζει την περαιτέρω ουσιαστική μελέτη αυτών⁵⁹. Τα ίδια προβλήματα κωδικοποίησης διαπιστώνονται βέβαια για τη διάρκεια της ουδετεροπενίας ή την παρουσία καθετήρα⁵⁹. Σε κάθε περίπτωση τα κλινικά σημεία shock ή η καταγραφή της διάρκειας της ουδετεροπενίας είναι δύσκολο να εξαχθούν ακόμη και από γραπτά στοιχεία - φακέλους.

Συνεπώς, είναι δύσκολο να εξαχθούν συμπεράσματα για κοινούς παράγοντες κινδύνου βακτηριαιμίας σε βάθος χρόνου και σε διαφορετικά τμήματα. Αυτό αναδεικνύει την ανάγκη για αποτελεσματικά ομοιογενή μοντέλα μέσα από προσεκτικά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες, ανεξαρτήτως του χρόνου και του τμήματος στο οποίο θα εφαρμοστούν και ανεξάρτητα από τη μονάδα στην οποία αρχικά αναπτύχθηκαν⁵⁹.

Απαιτούνται δηλαδή προγνωστικά μοντέλα τα οποία χρησιμοποιούν αξιόπιστους παράγοντες, εύκολα μετρήσιμους και εύκολα ανακτήσιμους ώστε το μοντέλο να είναι αναπαραγώγιμο και να έχει εφαρμοσιμότητα ανεξαρτήτως χρόνου και τόπου⁵⁹.

Ποια θα είναι τελικά η χρησιμότητα αυτών των μοντέλων? Αρχικά είναι χρήσιμα για τη μεταβολή της καθημερινής κλινικής πρακτικής όπως πχ σε χαμηλού κινδύνου ασθενείς. Αν με αξιοπιστία μπορούν να καθοριστούν ασθενείς χαμηλού κινδύνου τότε αυτοί μπορεί να είναι υποψήφιοι για τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες στις οποίες θα αξιολογηθεί η εφαρμογή των μοντέλων⁵⁹.

Ας δούμε την περίπτωση της εμπύρετης ουδετεροπενίας: Καθώς λιγότερα από 25% των παιδιών με πυρετό και ουδετεροπενία θα έχουν τελικά

βακτηριαμία^{52,70,75,87} ένα μοντέλο βασισμένο σε αξιόπιστους και εύκολα μετρήσιμους παράγοντες διαθέσιμους τη στιγμή της εμφάνισης του ασθενούς θα μπορούσε να διακρίνει τους χαμηλού κινδύνου ασθενείς και επακολούθως θα μπορούσε να μειώσει τη διάρκεια νοσηλείας ή να οδηγήσει και σε αποφυγή της εισαγωγής⁵⁹. Στο μέλλον η εντόπιση υψηλού κινδύνου ασθενών μπορεί να έχει παρεπόμενες ωφέλειες πχ τη χορήγηση protein C ή άλλων νέων φαρμάκων έναντι της βακτηριαιμίας⁵⁹.

Που βρισκόμαστε? Τα υπάρχοντα μοντέλα δεν είναι δυνατόν να καθορίσουν κάθε απόφαση του κλινικού και περαιτέρω μελέτη απαιτείται μέχρι να αλλάξουν οι πολιτικές και πρακτικές⁵⁹. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει πως σε χαμηλού κινδύνου ασθενείς μπορεί να είναι ασφαλές να χορηγείται από του στόματος αντιβίωση αντί ενδοφλέβιας^{73,254-257} ή ακόμη να διακόπτεται η χορήγηση αντιβίωσης μετά από 3 μέρες αν δεν αναπτύσσεται παθογόνο και ο ασθενής είναι σε καλή κατάσταση²⁵⁸. Μη τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει καλή έκβαση σε χαμηλού κινδύνου ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν ως εξωτερικοί ή πήραν εξιτήριο πρώιμα^{73,259,260}. Τα κριτήρια όμως επιλογής των χαμηλού κινδύνου ασθενών ποικίλλουν από μελέτη σε μελέτη καθιστώντας αδύνατη τη χρήση τους σε όλους τους ασθενείς και όλες τις μονάδες υγείας: πχ αρκετές από αυτές τις μελέτες δε χρησιμοποίησαν τα μονοπύρνα της εισαγωγής ως κριτήριο αν και όπως είδαμε αποτελούν έναν από τους πλέον ισχυρούς προγνωστικούς παράγοντες⁵⁹.

Ας εξετάσουμε την περίπτωση των μονοπύρνων: Με βάση την υπόθεση πως ένα υποσύνολο ασθενών με εμπύρετη ουδετεροπενία μπορεί να έχουν αρνητική έκβαση, αρκετά κέντρα αναπτύσσουν σχετικές στρατηγικές για την αντιμετώπιση αυτής της κατηγορίας ασθενών^{70,260}. Σε μία προοπτική μελέτη σε ένα κέντρο οι Rackoff et al⁷⁰ με έλεγχο πολλαπλής παλινδρόμησης διαπίστωσαν μία ομάδα χαμηλού κινδύνου που μπορεί να διακριθεί με βάση τον απόλυτο αριθμό των μονοπύρνων. Στη μελέτη αυτή⁷⁰ σε ασθενείς με μονοκύτταρα > 100 / mm³ δε διαπιστώθηκε κανένα επεισόδιο βακτηριαιμίας. Προσθέτοντας τη θερμοκρασία στα μονοπύρνα, η τελευταία παράμετρος δεν αποδείχτηκε ικανή να προσδιορίζει

ασθενείς χαμηλού κινδύνου^{70,101}. Συνολικά μελετώντας 706 ασθενείς από δύο νοσοκομεία αποδείχθη πως τα AMoC στην εισαγωγή μπορεί να προβλέψουν αξιόπιστα τη βακτηριαιμία. Παρ' όλα αυτά όμως, όπως τονίζεται από τους αντίστοιχους ερευνητές, η τιμή των 100 / mm³ δε μπορεί να παραμένει σταθερή για πάντα και ενδεχομένως απαιτείται περιοδική επαναξιολόγηση⁵⁹.

Σε κάθε περίπτωση τα όρια / κριτήρια που σχεδιάζονται για τη διάκριση ομάδων κινδύνου πρέπει να αξιολογούνται με όρους ασφαλείας και συνάφειας. Ακόμη και σε μοντέλα όπως του Rackoff και συν⁷⁰ όπου δε διαπιστώθηκε βακτηριαιμία στην ομάδα χαμηλού κινδύνου, τα όρια αξιοπιστίας (95% CI) κυμαίνονταν από 0% - 14.6%, με το ανώτερο όριο να υπενθυμίζει ότι πάντα υπάρχει κάποιος κίνδυνος. Άλλωστε εφαρμόζοντας το μοντέλο σε άλλο πληθυσμό διαπιστώθηκε βακτηριαιμία στην (κατά Rackoff⁷⁰) ομάδα χαμηλού κινδύνου⁵⁹.

Είναι ενδιαφέρον πως σε μία ανασκόπηση 27 μελετών με 5208 επεισόδια εμπύρετης ουδετεροπενίας εντοπίστηκαν τελικά 17 παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση βακτηριαιμίας. Παρ' όλα αυτά κανείς παράγοντας δεν ήταν ειδικός για τα παιδιά και όλοι παρουσίαζαν υψηλό ποσοστό αποτυχίας για τη διάκριση των χαμηλού κινδύνου ασθενών (7% στους ενήλικους και 12% στα παιδιά)^{17,261}. Άλλοι ερευνητές⁹³, μελετώντας 447 επεισόδια μόνο σε παιδιά διαπίστωσαν 5 ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες σε σειρά σημαντικότητας CRP \geq 90 mg / L, υπόταση, υποτροπή λευχαιμίας, PLT $<$ 50,000 / mm³ και διάστημα 7 ημερών ή λιγότερο από την τελευταία ΧΘ. Προηγουμένως μελετηθέντες παράγοντες όπως το ύψος του πυρετού και ο απόλυτος αριθμός μονοκυρήνων δεν αποδείχθηκαν σημαντικοί σε άλλη μελέτη²⁶². Αργότερα μία⁹¹ από τις προαναφερθείσες ομάδες δημιούργησε ένα μοντέλο για σοβαρή διηθητική λοίμωξη με ευαισθησία 92%, ειδικότητα 76%, και 82% θετική και 90% αρνητική προγνωστική αξία. Οι Asturias και συν¹⁷, μελετώντας αυτούς τους 5 παράγοντες (προσθέτοντας και την υποθρεψία) για την πρόβλεψη βακτηριαιμίας δε διαπίστωσαν συσχέτιση με κανέναν εξ αυτών.

A1. Μοντέλα πρόβλεψης μικροβιαμίας (Πίνακας Γ)

Πίνακας Γ. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑΣ (Ammann και συν ⁵⁷)							
ΜΕΛΕΤΗ	ΜΟΝΤΕΛΟ Predictors	ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑΣ	ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ	ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ %	ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ %	NPV %	PPV %
Rackoff ⁷⁰ 1996	Tree (1)	24/115 21%	19/115 17%	100	21	100	25
Hann ⁸⁰ 1997	LR	165/757 22%	28/757 4%	99	5	96	22
Baorto ¹⁰¹ 2001	LR	189/1171 16%	164/1171 14%	95	16	94	18
Madsen ⁵⁹ 2002	Tree	12/157 8%	81/157 32%	92	55	99	14
Alexander ⁸³ 2002	Tree	13/104 13%	55/104 53%	85	58	96	22
Ammann ⁵⁷ 2004	Tree	85/348 24%	100/348 29%	95	37	96	33
Cost ¹⁴⁵ 2013	Regression *	24/195 12%	-	90	65	98	25

NPV: Negative Predictive Value – αρνητική προγνωστική αξία, PPV: Positive Predictive Value – θετική προγνωστική αξία, Tree: μοντέλο δένδρου αποφάσεων, LR: Χαμηλού κινδύνου, μοντέλο ομάδων κινδύνου, * stepwise logistic regression

Μοντέλο Wicki¹²: Περιλαμβάνει την ένταση της ΧΘ, τη συμμετοχή του μυελού, την ύπαρξη καθετήρα, προηγούμενο ιστορικό εμπύρετης ουδετεροπενίας και το χρόνο του επεισοδίου από τη διάγνωση. Ερμηνεύει > 30% του κινδύνου μεταβλητότητας που θεωρείται από στατιστικής άποψης υψηλό ποσοστό.

Μοντέλο Ammann⁵⁷: Περιλαμβάνει την παρουσία συννοσηρότητας, θερμοκρασία > 39.7⁰C, πολυμορφοπύρηνια > 500 / mm³, μερική ή ολική ύφεση της νόσου. Φθάνει σε ειδικότητα 37% (95% CI 31 - 42%) και αρνητική προγνωστική αξία 96% (95% CI 91 - 99%). Το συγκεκριμένο μοντέλο εφαρμοσμένο ειδικά για βακτηριαμία από Gram αρνητικό παθογόνο, βασιζόμενο σε 4 παράγοντες (3 προηγούμενα επεισόδια εμπύρετης ουδετεροπενίας, πυρετός 39⁰C, συννοσηρότητα, πολυμορφοπύρηνια 500 / mm³) έδειξε ευαισθησία 97% (95% CI 84 - 100%), ειδικότητα 43% και αρνητική προγνωστική αξία 99%. Η αναδρομική αυτή μελέτη δείχνει πως η βακτηριαμία και ειδικότερα η βακτηριαμία από Gram αρνητικό παθογόνο μπορεί να αποκλειστεί σε πολλά επεισόδια εμπύρετης ουδετεροπενίας με μεγάλη ευαισθησία.

Όταν μελετώνται μόνο τα πρώτα επεισόδια ανά ασθενή τότε δύο παράγοντες όπως η συμμετοχή του μυελού και η ηλικία στην εισαγωγή συμμετέχουν ανεξάρτητα και στατιστικά σημαντικώς στο μοντέλο αλλά η προγνωστική ακρίβεια είναι πτωχή.

Μοντέλο Lücking⁶¹: Σε πολυπαραγοντική μελέτη διαπιστώθηκε συσχέτιση της βακτηριαιμίας (διά βλεννογόνου – Transmucosal) με την θεραπεία εφόδου, $LA \leq 0.5 \times 10^9/L$, $ANC \leq 0.1 \times 10^9/L$, Μονοπύρρηνα $\leq 0.01 \times 10^9/L$ και $PLT \leq 50 \times 10^9/L$. Στη συνέχεια καθορίστηκε η βαρύτητα καθενός από αυτούς τους 5 παράγοντες (logistic conversion of the odds ratios, weight: 2 για τη θεραπεία εφόδου και $LA \leq 0.5 \times 10^9/L$ & weight: 1 για τις υπόλοιπες 3 παραμέτρους). Με βάση τη βαθμολόγηση αυτή δημιουργείται μία συνολική βαθμολογία (score) με διακύμανση από 0 – 7.

Χαμηλό score 0-1 βρέθηκε στο 65% των επεισοδίων, 2-3 στο 18%, 4-5 στο 12% και υψηλό 6-7 στο 6%. Η προγνωστική αξία στη διάκριση ομάδων κινδύνου του μοντέλου (κίνδυνος βακτηριαιμίας δια βλεννογόνου) ήταν 4%, 6%, 24% και 40% αντίστοιχα. Ο κίνδυνος αντίστοιχα για συνδεόμενη με καθετήρα βακτηριαιμίας ήταν αντίστροφα συνδεόμενη με το score (25%, 9%, 14%, 0%). Με cut-off τιμή της βαθμολογίας το 4 (ή περισσότερο) το μοντέλο παρουσίαζε ευαισθησία 60% και ειδικότητα 86% για δια βλεννογόνου βακτηριαιμία. Αντίστοιχα, με cut-off τιμή βαθμολογίας το 2 (ή περισσότερο) το μοντέλο παρουσίαζε ευαισθησία 73% και ειδικότητα 68%.

Μοντέλο Madsen⁵⁹: Αξιολογήθηκε το μοντέλο του Rackoff⁷⁰ και διαπιστώθηκε πως με την πάροδο των ετών πρέπει να επαναξιολογηθούν οι ομάδες κινδύνου επανακαθορίζοντας τις cut off τιμές για τα μονοπύρρηνα και τη θερμοκρασία. Επιβεβαιώθηκε πως ο αριθμός των μονοπυρήνων και το ύψος της θερμοκρασίας είναι σημαντικοί ανεξάρτητοι παράγοντες για βακτηριαιμία.

Μοντέλο Spasova¹³⁹: Μελετώντας 10 παράγοντες, οι συγκεκριμένοι ερευνητές διαπίστωσαν σε πολυπαραγοντική ανάλυση πως 5 εξ αυτών ήταν σημαντικοί ανεξάρτητοι παράγοντες πρόβλεψης βακτηριαιμίας και σε αυτούς έδωσαν βαθμολογία 0-1 ανάλογα με την παρουσία τους: τύπος καρκίνου (Λευχαιμία / Non Hodgkin Λέμφωμα στ IV: 1, συμπαγείς: 0), ρίγος (ναι - 1, όχι - 0), περιπρωκτική κυτταρίτιδα (ναι - 1, όχι - 0), παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα (ναι - 1, όχι - 0), και βαθμός αύξησης της CRP από την αρχή του πυρετού έως την τρίτη μέρα

(<34.5: 0, ≥34.5: 1). Η βαθμολογία κινδύνου (risk index score) για βακτηριαιμία κυμαίνεται συνεπώς από 0 (κανένας παράγοντας) έως 5 (όλοι οι παράγοντες). Αξιολογώντας τη συνολική βαθμολόγηση διαπιστώθηκε πως υπήρχε στατιστική σημαντική διαφορά μεταξύ score 0-1 (χαμηλού κινδύνου) και 2-5 (υψηλού κινδύνου). Η προγνωστική αξία της βαθμολόγησης ≥2 είχε ευαισθησία 71.4%, ειδικότητα 78.3%, θετική προγνωστική αξία 66.7% και αρνητική προγνωστική αξία 81.8%.

Συμπερασματικά για τη δημιουργία αξιόπιστων μοντέλων πρόβλεψης της βακτηριαιμίας, η χρήση συνδυασμού ηλεκτρονικών μεθόδων εξαγωγής στοιχείων και μελέτης των φακέλων των ασθενών είναι απαραίτητη. Επίσης είναι απαραίτητη η εμπλοκή ανεξάρτητων μελετητών – reviewers για να αξιολογηθεί κάθε σχετικός αλγόριθμος ως συμπέρασμα. Σημαντικό είναι επίσης να σημειωθεί η ανάγκη αξιολόγησης κάθε μοντέλου και εφαρμογής αυτών σε άλλους πληθυσμούς - τμήματα⁵⁹. Απαιτείται συνεπώς εξωτερική επικύρωση (έλεγχος εξωτερικής αξιοπιστίας) πριν χρησιμοποιηθεί ευρέως κάθε ένα από αυτά τα μοντέλα. Αν κριθούν αξιόπιστα και δημιουργηθεί ο κατάλληλος και ευκολόχρηστος αλγόριθμος μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να δημιουργηθούν ομάδες κινδύνου ασθενών που θα επωφεληθούν από τις αντίστοιχες πρακτικές (πχ κατ' οίκον νοσηλεία, πρώιμη διακοπή αντιβίωσης κλπ)⁹⁵.

B. Συζήτηση: Κατηγοριοποίηση ασθενών σε ομάδες κινδύνου

Τα παιδιά με καρκίνο αποτελούν ένα μοναδικό πληθυσμό ασθενών με πολύπλοκες ανάγκες που δεν έχει μελετηθεί επαρκώς όπως ο ενήλικος πληθυσμός ως προς τη δυνατότητα διαστρωμάτωσης σε ομάδες κινδύνου για μικροβιαίμια. Στη βιβλιογραφία διαπιστώνεται πως 41% των παιδιών με εμπύρετη ουδετεροπενία παρουσιάζουν τελικά βραχείας διάρκειας νοσηλεία (≤ 3 μέρες) και μικρή αναλογία σοβαρών λοιμώξεων. Συνεπώς εστιάζοντας σε αυτά τα παιδιά θα μπορούσαν να διαμορφωθούν διαφορετικές πολιτικές ως προς την αντιμετώπισή τους. Σε αρκετές μελέτες μάλιστα σχετικά με το οικονομικό κόστος σε περίπτωση εμπύρετης

ουδετεροπενίας, φαίνεται πως η καλύτερη στρατηγική από πλευράς κόστους – οφέλους είναι η χορήγηση ενδοφλέβιας αντιβίωσης στο σπίτι^{55,140}. Η ανάπτυξη προγραμμάτων χορήγησης αντιβίωσης κατ' οίκον και η χρήση αυξητικών παραγόντων αποτελεί όντως μία νέα πραγματικότητα. Νέα πραγματικότητα αποτελεί επίσης η πρώιμη διακοπή της αντιβίωσης για ασθενείς χαμηλού κινδύνου²⁶³.

Παρ' όλα αυτά παραμένει το ερώτημα: **Υπάρχουν χαμηλού κινδύνου ασθενείς οι οποίοι μπορεί πράγματι να αντιμετωπιστούν κατ' οίκον με ασφάλεια? Επιπλέον οδηγεί αυτή η πολιτική σε χαμηλότερο κόστος?**

Οι Karlinsky και συν²⁵⁹ μελέτησαν τη χορήγηση αντιβιοτικών κατ' οίκον σε επιλεγμένη ομάδα ασθενών με απουσία σημείων υπότασης, αφυδάτωσης ή λοίμωξης του καθετήρα. Με βάση αυτά τα κριτήρια η επίπτωση της μικροβιαμίας σε αυτούς τους ασθενείς διαπιστώθηκε χαμηλή (4%)²⁵⁹.

Σύμφωνα με τους Raisch και συν²⁶³ επίσης, η νοσηλεία κατ' οίκον σε χαμηλού κινδύνου ασθενείς είναι ασφαλής, επιτυχής (ίδια έκβαση ανεξαρτήτως εισαγωγής ή όχι) και παρουσιάζει χαμηλότερο κόστος. Το κόστος και οι πόροι που απαιτούνται για τη νοσοκομειακή περίθαλψη των ασθενών με μικροβιαμία είναι σε κάθε περίπτωση σημαντικά. Αντίθετα, η κατ' οίκον νοσηλεία βελτιώνει την ποιότητα ζωής, μειώνει την εμφάνιση νοσοκομειακών λοιμώξεων και ταυτόχρονα το κόστος²⁶³. Συγκεκριμένα, συγκρίνοντας την αντιμετώπιση της εμπύρετης ουδετεροπενίας στο νοσοκομείο έναντι της και κατ' οίκον φροντίδας, διαπιστώθηκε από τους Raisch και συν²⁶³ καλή έκβαση και στις δύο ομάδες, χωρίς διαφορές ως προς το χρόνο μυελικής ανάκαμψης (εξόδου από την ουδετεροπενία). Η αντιμετώπιση παιδιών με εμπύρετο ουδετεροπενία χαμηλού κινδύνου στο σπίτι μπορεί να οδηγήσει λοιπόν σε εξοικονόμηση πόρων χωρίς να επηρεάζει την έκβαση του ασθενούς. Οι Raisch και συν²⁶³ λοιπόν διαπίστωσαν αναλογία επιτυχούς έκβασης 100% και στις δύο ομάδες: εκείνους που αντιμετωπίστηκαν στο σπίτι (χαμηλού κινδύνου) και εκείνους που αντιμετωπίστηκαν στο νοσοκομείο (έστω και αν αυτοί που αντιμετωπίστηκαν στο σπίτι έλαβαν επιπλέον 1.3 μέρες

ενδοφλέβιας αντιβίωσης – αν και αυτό εξηγείται από την τάση των νοσηλευτών που ήταν υπεύθυνοι για την κατ’ οίκον φροντίδα να μη διακόπτουν πρώιμα την αγωγή)²⁶³.

Στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε πως το διάμεσο κόστος ανά επεισόδιο εμπύρετης ουδετεροπενίας ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στην περίπτωση της νοσοκομειακής περίθαλψης σε σύγκριση με την κατ’ οίκον αντιμετώπιση (\$9392 vs. \$5893, σε US\$1998). Διαπιστώθηκε επίσης μεγαλύτερη χρήση εργαστηρίων και απεικονιστικών εξετάσεων στην περίπτωση της νοσοκομειακής φροντίδας. Αντίθετα, στην κατ’ οίκον αντιμετώπιση υπήρχε μεγαλύτερη χρήση αυξητικού παράγοντα και αντίστοιχα μεγαλύτερο κόστος σχετικά με την παράμετρο αυτή [\$1085 vs. \$451], καθώς και σημαντικά μεγαλύτερο κόστος αντιβιοτικών (\$2523 vs. \$1526). Περισσότερες θετικές καλλιέργειες διαπιστώθηκαν στο νοσοκομείο (30.6 vs. 11.1%) και αυτό συνδέεται με τη μεγαλύτερη συχνότητα λήψης καλλιιεργειών²⁶³. Δημιουργεί όμως και υποψία bias στην επιλογή των ασθενών που αποφασίζεται να αντιμετωπιστούν στο νοσοκομείο.

Σε σχέση με τη σύνθεση του κόστους, για τη νοσοκομειακή νοσηλεία, μεγαλύτερη σημασία έχουν τα γενικότερα έξοδα νοσηλείας – έξοδα νοσοκομείου (τα οποία και οδηγούν τελικά στο μεγαλύτερο συνολικό κόστος στην περίπτωση της νοσοκομειακής φροντίδας), τα αντιβιοτικά και ο αυξητικός παράγοντας. Στην περίπτωση της κατ’ οίκον αντιμετώπισης μεγαλύτερη συμβολή έχουν οι κατ’ οίκον επισκέψεις, τα αντιβιοτικά και ο αυξητικός παράγοντας. Μικρότερη συμμετοχή στο κόστος παρουσιάζουν οι εργαστηριακές και απεικονιστικές εξετάσεις και για τις δύο ομάδες²⁶³.

Ο υπολογισμός του κόστους και στις δύο ομάδες βασίζεται στο κόστος των αντιβιοτικών, του αυξητικού παράγοντα, τα έξοδα νοσοκομείου και της κατ’ οίκον περίθαλψης. Αυτοί οι παράγοντες αποτελούν το 79% των εξόδων για νοσοκομείο και 88% για την κατ’ οίκον φροντίδα. Η διαφορά ανά επεισόδιο στο κόστος ήταν \$5155 and \$3499, για το μέσο και διάμεσο κόστος αντίστοιχα. Τελικά, στη μελέτη αυτή, η συνδεόμενη με την κατ’ οίκον νοσηλεία εξοικονόμηση πόρων (US\$1998)

72 επεισοδίων εμπύρετης ουδετεροπενίας έφθανε το ποσό των \$371160 χρησιμοποιώντας μέσες τιμές και \$251928 χρησιμοποιώντας διάμεσες τιμές²⁶³. Το υψηλότερο κόστος στην περίπτωση της νοσοκομειακής αγωγής οφείλεται στη χρήση υπηρεσιών νοσοκομείου: εργαστήρια, απεικονιστικά, συμβουλευτική από υποειδικότητες καθώς τα ανωτέρω είναι πιο εύκολα προσβάσιμα και διαθέσιμα και συνεπώς χρησιμοποιούνται συχνότερα για το φόβο των επιπλοκών²⁶³.

Το μικρότερο κόστος στη νοσηλεία κατ' οίκον διαπιστώθηκε ανεξάρτητα από την ανάπτυξη τελικά μικροβιαμίας. Η εξοικονόμηση πόρων δεν ήταν σημαντική αν εξαιρεθούν από την ανάλυση έξοδα για αντιβιοτικά, αυξητικό παράγοντα, εργαστηριακά. Ίσως γιατί τα παιδιά στο σπίτι απαιτούν περισσότερα έξοδα για παράγοντα και αντιβιοτικά. Παρ' όλα αυτά, τα παιδιά αυτά τελικά αποφεύγουν 6 επιπλέον μέρες νοσηλείας κάτι που οδηγεί σε σημαντική εξοικονόμηση πόρων από τα γενικά νοσοκομειακά έξοδα²⁶³.

Στις σχετικές μελέτες βέβαια θα πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν αρκετοί περιορισμοί. Περισσότεροι ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες νοσηλεύονται τελικά στο νοσοκομείο σε σχέση με ασθενείς με συμπαγείς όγκους (bias – επιλογή ασθενών). Παρ' όλα αυτά αρκετές μελέτες δείχνουν πως δεν υπάρχει διαφορά ως προς την έκβαση μεταξύ αιματολογικών κακοηθειών και συμπαγών όγκων⁶⁴.

Σε κάθε περίπτωση για την αντιμετώπιση στο σπίτι πρέπει να υπάρχουν σαφείς προϋποθέσεις: σαφή κριτήρια για τον καθορισμό της χαμηλού κινδύνου εμπύρετης ουδετεροπενίας, απλοποιημένα συστήματα χορήγησης αντιβίωσης που απαιτούν τη μικρότερη δυνατή εκπαίδευση των γονέων, διαθέσιμο όλη τη μέρα προσωπικό με εξειδικευμένες ικανότητες κατ' οίκον αγωγής και τέλος αυστηρό πρωτόκολλο επείγουσας επικοινωνίας και παρακολούθησης²⁶³.

Η ασφάλεια βέβαια παίζει το μεγαλύτερο ρόλο και γι αυτό απαιτείται εξατομίκευση της αντιμετώπισης με στενή επίβλεψη από το οικείο ογκολογικό τμήμα ενώ από την άλλη πλευρά πολλά κέντρα δεν έχουν τη δυνατότητα κατ οίκον θεραπείας. Σημαντικό ρόλο παίζουν επίσης η ανασφάλεια που νιώθει το παιδί / οικογένεια στο σπίτι, η έλλειψη υλικών, αποστείρωσης, 24ωρης επίβλεψης. Αντίθετα βέβαια, θα

πρέπει να συνεκτιμηθεί η σημαντική βελτίωση που προσφέρεται με αυτήν την προσέγγιση στην ποιότητα ζωής του συνόλου της οικογένειας ώστε η κατ' οίκον νοσηλεία να γίνει σφαιρικά αντιληπτή.

Οι Mullen και συν²⁶⁴ επιβεβαιώνουν επίσης πως η θεραπεία κατ' οίκον παιδιών με χαμηλού κινδύνου εμπύρετη ουδετεροπενία στοιχίζει λιγότερο σε σχέση με την ενδονοσοκομειακή και είναι προτιμητέα από τους περισσότερους γονείς. Λίγοι γονείς αναφέρουν απώλεια εργατοωρών ή αυξημένα έξοδα για το παιδί. Ακόμη και στην περίπτωση καθημερινής μετακίνησης στο νοσοκομείο και αναγκών για στάθμευση αυτοκινήτου ή φαγητό, δεν αναφέρονται τελικά συνολικά επιπλέον έξοδα ή απώλεια ωρών εργασίας σε σχέση με την επιλογή παραμονής στο νοσοκομείο²⁶⁴.

Τα αισιόδοξα αυτά προαναφερθέντα ευρήματα επιβεβαιώνονται σε μία συστηματική μεταανάλυση 14 ελεγχόμενων – τυχαιοποιημένων μελετών ενδονοσοκομειακής vs εξωνοσοκομειακής αντιμετώπισης και από του στόματος vs ενδοφλέβιας αντιβίωσης σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου: δε διαπιστώθηκαν διαφορές ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα²⁶⁵. Η ίδια η διάρκεια νοσηλείας μάλιστα φαίνεται να συνδέεται προφανώς με την επίπτωση της μικροβιαϊμίας: η αναλογία μικροβιαϊμίας είναι υψηλότερη μεταξύ αυτών με μακρά διάρκεια νοσηλείας. Αντίθετα ανάμεσα σε αυτούς με βραχεία διάρκεια νοσηλείας η συχνότητα μικροβιαϊμίας φθάνει μόλις το 3.1%¹⁴⁰ όταν στο σύνολο των παιδιών με εμπύρετο ουδετεροπενία κυμαίνεται μεταξύ 10-24%^{44,80,101}.

Δυστυχώς όπως ήδη έχει αναδειχθεί στις μελέτες αυτές υπάρχουν περιορισμοί καθώς και αδυναμία κατηγοριοποίησης των ασθενών σε ομάδες κινδύνου και συνεπώς τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης με δυσκολία μπορούν να γενικευτούν¹⁴⁰. Για το λόγο αυτό ακόμη και σήμερα η νοσηλεία και χορήγηση εμπειρικής αγωγής παραμένει κοινή πρακτική για τους ασθενείς με εμπύρετο ουδετεροπενία για την αποφυγή βακτηριαιμίας – σοβαρής λοίμωξης¹⁴⁰.

Ένα ακόμη ερώτημα που είναι επίσης σημαντικό να απαντηθεί έχει να κάνει με το **αν υπάρχουν χαμηλού κινδύνου ασθενείς στους οποίους μπορεί να**

εφαρμοστεί πρώιμη διακοπή αντιβιοτικών για εμπύρετο ουδετεροπενία και να λάβουν πρώιμα εξιτήριο με ασφάλεια. Επιπλέον οδηγεί αυτή η πολιτική σε χαμηλότερο κόστος?

Η κυρίαρχη πολιτική στην αντιμετώπιση της εμπύρετης ουδετεροπενίας είναι η ενδοφλέβια αντιβίωση μέχρι την απυρεξία και την έξοδο από την ουδετεροπενία με τις καλλιέργειες αίματος φυσικά να μην αναπτύσσουν παθογόνο²⁶⁶. Ακόμη και σε παιδιά που τελικά εισάγονται στο νοσοκομείο λόγω εμπύρετης ουδετεροπενίας, είναι σημαντική η κατηγοριοποίηση σε ομάδες χαμηλού κινδύνου ώστε να εφαρμόζεται ενδεχομένως πρώιμη διακοπή αντιβίωσης με συνέπεια τη μείωση τη διάρκειας νοσηλείας. Σύμφωνα με τους Lucas και συν⁵² τα παιδιά έχουν χαμηλή συχνότητα επιπλοκών κατά τη νοσηλεία αν δεν έχουν εμφανή σημεία σήψης στην εισαγωγή και υποχωρεί ο πυρετός ή ανέρχονται τα πολυμορφοπύρηνα $> 100 / \text{mm}^3$ εντός 48 ωρών από την αξιολόγηση. Αυτοί οι ασθενείς λοιπόν είναι υποψήφιοι κατά τους Lucas και συν⁵² για πρώιμη έξοδο από το νοσοκομείο.

Αρκετοί έχουν προσπαθήσει να θέσουν κριτήρια δημιουργίας ομάδων κινδύνου. Σε ορισμένες μελέτες παραδείγματος χάριν, η αντιβίωση διακοπτόταν και χορηγείτο εξιτήριο αν υπήρχε ένδειξη ανάνηψης του μυελού, οι ασθενείς ήταν απύρετοι και σε καλή κατάσταση χωρίς εστιακή λοίμωξη. Κανείς από αυτούς τους ασθενείς δεν επανεμφάνισε πυρετό ή ανάγκη για επανεισαγωγή^{14,266}.

Οι Bash και συν²⁶⁶ σε προοπτική μελέτη έδειξαν πως το πρώιμο εξιτήριο ήταν επιτυχής πολιτική χωρίς πιθανότητα επανεισαγωγής αν το παιδί ήταν σε καλή κατάσταση, απύρετο, με στείρες καλλιέργειες και ενδείξεις ανάνηψης του μυελού κατά την έξοδο (αύξηση στα Λευκά Αιμοσφαίρια, απόλυτο αριθμό φαγοκυττάρων, απόλυτο αριθμό πολυμορφοπυρήνων ή αιμοπεταλίων για τουλάχιστον μία μέρα)²⁶⁶.

Συνολικά οι προαναφερθείσες μελέτες όπως και μία σειρά άλλων^{70,266,267} υποδεικνύουν πως επιλεγμένοι ασθενείς (χαμηλού κινδύνου) μπορεί να αντιμετωπιστούν επιτυχώς έναντι της εμπύρετης ουδετεροπενίας με ένα βραχύ σχήμα αντιβίωσης ακολουθούμενο από εξιτήριο ή κατ' οίκον αντιβίωση πριν την

πλήρη μυελική ανάκαμψη. Η πολιτική αυτή αποδεικνύεται ασφαλής αλλά οδηγεί επιπλέον και σε μειωμένο κόστος πέραν της μικρότερης διάρκειας νοσηλείας.

Η μέση εξοικονόμηση από την πρώιμη διακοπή αντιβίωσης και το εξιτήριο ήταν $\$5058 \pm 4890$ ($\$1990$) χωρίς να έχει υπολογιστεί το κόστος για γιατρούς και παρακολούθηση στο σπίτι (δύσκολα προσδιορίσιμο, αποτελεί περιορισμό της μελέτης). Η μέση περίοδος ανάνηψης από την ουδετεροπενία ήταν 5 μέρες \pm 4.2 μέρες. Με την ανωτέρω εξοικονόμηση πόρων ($5058\$$ ανά ασθενή - $\$1990$) η πολιτική του πρώιμου εξιτηρίου για ασθενείς χαμηλού κινδύνου οδηγεί σε εξοικονόμηση $\$530000$ το χρόνο (σε 105 ασθενείς). Στο συγκεκριμένο κέντρο όπου διεξήχθη η μελέτη των Bash και συν²⁶⁶ διαγιγνώσκονται 150 νέοι ασθενείς - παιδιά με καρκίνο ανά έτος και αυτό αποτελεί το 2% των 7500 νεοδιαγνωσμένων παιδιών με καρκίνο / έτος στις ΗΠΑ. Αν λοιπόν αυτή η πολιτική θεωρηθεί ασφαλής για χαμηλού κινδύνου ασθενείς με ουδετεροπενία και εφαρμοστεί σε όλες τις ΗΠΑ τότε υπολογίζεται ένα ελάχιστο 27 εκατ\$ εξοικονόμηση πόρων ετησίως²⁶⁶. Σε σχετική μετα-ανάλυση βέβαια διευκρινίζεται πως τα αξιόπιστα ευρήματα σχετικά με την ασφάλεια της πολιτικής του πρώιμου εξιτηρίου είναι περιορισμένα και σχετίζονται με την στατιστική ισχύ των μελετών. Η μετα-ανάλυση αυτή οδηγεί στο συμπέρασμα πως υπάρχουν ακόμη σημεία που πρέπει να διευκρινιστούν και αξιολογηθούν. Μελλοντικές προοπτικές μελέτες μεγάλου μεγέθους θα πρέπει να διενεργηθούν ώστε να καθιερωθούν αντικειμενικά και ομοιογενή κριτήρια²⁶⁷.

Μεταξύ των περιορισμών που διαπιστώνονται στις σχετικές μελέτες είναι πως εξετάζουν διαφορετικές χρονικές περιόδους, αφορούν ενδεχομένως πολλαπλά επεισόδια στους ίδιους ασθενείς, ενώ επιπλέον παράγοντες που πρέπει σε κάθε περίπτωση να συνεκτιμηθούν είναι η κατάσταση της νόσου (ύφεση - υποτροπή), το πρωτόκολλο θεραπείας, το στάδιο της νόσου και η χρήση αυξητικού παράγοντα. Στις μελέτες αυτές δε λαμβάνεται επίσης υπ' όψιν το κόστος μετά την έξοδο από το νοσοκομείο (δύσκολα προσδιορίσιμο). Δεν είναι σπάνιο - ακόμη και τυχαίοποιημένα σε παρόμοιες μελέτες - να χορηγούνται μετά την έξοδο από το νοσοκομείο για κάποιες μέρες από του στόματος ή ενδοφλέβια αντιβιοτικά και

συνεπώς αυτό να έχει επίπτωση στο κριτήριο έκβασης αλλά και στο κριτήριο κόστους (αμοιβές νοσηλευτών, κόστος εξοπλισμού - αναλώσιμων, μετακινήσεις, φάρμακα). Από την άλλη πλευρά ακόμη και για το νοσοκομειακό κόστος δεν λαμβάνονται - τουλάχιστον πάντα - υπ' όψιν παράγοντες όπως το κόστος των επαγγελματιών υγείας (εργατοώρες, άμεσες πληρωμές, απώλειες ωρών εργασίας λόγω της εισαγωγής, καθυστέρηση αντινεοπλασματικής αγωγής και επιπτώσεις αυτής, κόστος αντικατάστασης καθετήρα). Συνεπώς οι μελέτες αυτές αναμένεται να υποεκτιμούν το κόστος ενώ σε κάθε περίπτωση η μεθοδολογία υπολογισμού του κόστους διαφέρει από νοσοκομείο σε νοσοκομείο και από σύστημα σε σύστημα υγείας (πχ ICD-9-CM κωδικοί). Επιπρόσθετα οι περισσότερες μελέτες βασίζονται στη διάγνωση εξιτηρίου και όχι στο λόγο προσέλευσης. Σε κάθε περίπτωση η εμπύρετος ουδετεροπενία δεν αποτελεί ξεχωριστό κωδικό αλλά υποδεικνύεται από δύο κωδικούς ταυτόχρονα, αυτόν της ουδετεροπενίας και αυτόν του πυρετού (προκύπτει εύλογα λοιπόν υποψία υποεκτίμησης της διάγνωσης της εμπύρετης ουδετεροπενίας). Επιπρόσθετα η διάγνωση ιογενών λοιμώξεων καταγράφεται με διαφορετικό κωδικό ενώ επί της ουσίας εμπλέκεται άμεσα με την εμπύρετη ουδετεροπενία. Πληροφορίες επίσης σχετικά με το στάδιο της νόσου, τα πρωτόκολλα, τα ζωτικά σημεία, τα εργαστηριακά ευρήματα που αποτελούν σημαντικούς παράγοντες για να ληφθούν αποφάσεις δεν είναι πάντα καταγεγραμμένες στις βάσεις δεδομένων¹⁴⁰.

Συμπερασματικά, η πλέον ασφαλής πολιτική στη διαχείριση της εμπύρετης ουδετεροπενίας είναι η χορήγηση ενδοφλέβιας αντιβίωσης ευρέως φάσματος στο νοσοκομείο μέχρι την απυρεξία και την άνοδο των ουδετεροφίλων: επιτυχής στο 95-99% των περιπτώσεων^{42,64,80}. Παρ' όλα αυτά οι ασθενείς με πυρετό και ουδετεροπενία είναι ετερογενής ομάδα και κάποιοι εξ αυτών είναι υψηλού κινδύνου και κάποιοι άλλοι χαμηλού κινδύνου⁶⁴. Είναι πολύ σημαντικό να καθοριστούν τα παιδιά χαμηλού κινδύνου τα οποία μπορούν να αντιμετωπιστούν ως εξωτερικοί ασθενείς με από του στόματος ή ενδοφλέβια αντιβίωση ώστε να αναβαθμίζεται η ποιότητα ζωής και να μειώνεται το οικονομικό κόστος⁶⁴.

Γ. Συζήτηση: Διάγνωση Μικροβιαιμίας και διάρκεια νοσηλείας - κόστος

Η συσχέτιση της εμφάνισης είτε CLABSI είτε γενικότερα μικροβιαιμίας και του κόστους έχει μελετηθεί αρκετά στη βιβλιογραφία. Σε μελέτες που αφορούσαν CLABSI σε γενικούς παιδιατρικούς ασθενείς οι Goudie και συν²⁶⁸ υπολόγισαν το επιπλέον κόστος λόγω CLABSI σε \$55,646 (\$38785 – \$72507) και την επιπλέον διάρκεια νοσηλείας σε 19 μέρες (14.3 – 23.8)²⁶⁸. Θα μπορούσε να υποθέσει κανείς πως λόγω της φύσης των ασθενών με καρκίνο η αντίστοιχη διάρκεια νοσηλείας και το επιπλέον κόστος θα είναι ακόμη μεγαλύτερο καθώς οι ασθενείς αυτοί είναι περισσότερο επιρρεπείς σε λοιμώξεις και παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για επιπλοκές²⁹.

Πράγματι σε σειρά μελετών επιβεβαιώνεται αυτή η υπόθεση και ιδιαίτερα σε ασθενείς με διάγνωση μικροβιαιμίας. Το κόστος των CLABSI σε νοσηλευόμενους κυμαίνεται από \$33,000 - \$70,000 ανά λοίμωξη με το ανώτατο όριο να περιγράφεται σε ασθενείς με καρκίνο^{29,268-271}. Σε μελέτη των Wilson και συν²⁹ οι ασθενείς με CLABSI είχαν επιπλέον νοσηλεία 21.2 ημερών (33.9 vs 12.7 μέρες) και επιπλέον κόστος \$69332 (\$107007 με CLABSI vs \$37675 σε εκείνους χωρίς CLABSI). Τόσο η επιπλέον νοσηλεία λοιπόν όσο και το κόστος είναι σημαντικά υψηλότερα σε σχέση με τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν CLABSI²⁹.

Πέρα από τις CLABSI, τα ίδια ευρήματα διαπιστώνονται όταν μελετάται η μικροβιαιμία γενικότερα. Οι Bowers και συν²⁷² διαπίστωσαν επιπλέον ημέρες νοσηλείας σε περίπτωση βακτηριαιμίας σε παιδιά με καρκίνο. Η βακτηριαιμία οδηγεί σε 12 επιπλέον μέρες νοσηλείας (IQR 8.5–16 μέρες), σε σχέση με μάρτυρες χωρίς μικροβιαιμία. Η ίδια η βακτηριαιμία και η εξαιτίας αυτής παρατεταμένη νοσηλεία σε σχέση με παιδιά χωρίς βακτηριαιμία οδηγεί σε επιπλέον έξοδα για νοσοκομειακή νοσηλεία €4400 (IQR, 3145–5920) ανά περίπτωση.

Οι ασθενείς με μικροβιαιμία είχαν επιπλέον σημαντικά αυξημένη ανάγκη για εισαγωγή σε ΜΕΘ και αυξημένη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ καθώς και αυξημένες ανάγκες χειρουργείων (πχ αφαίρεσης του καθετήρα)²⁷².

Είναι ήδη σαφές από τις ανωτέρω αναφορές πως προκύπτουν διαφορές μεταξύ των διαφόρων μελετών. Οι διαφορές αυτές ως προς το χρόνο νοσηλείας ή το κόστος πιθανώς σχετίζονται με διαφορές πολιτικών υγείας, τις κατά τόπους κατευθυντήριες οδηγίες καθώς και τη διαφορετική κατανομή πόρων για την υγεία μεταξύ διαφόρων χωρών²⁹. Ο χρόνος διενέργειας της μελέτης και οι νομισματικές ισοτιμίες είναι προφανές πως πρέπει να ληφθούν υπ' όψιν.

Σε μία προσπάθεια επιπλέον ανάλυσης της σύνθεσης του κόστους νοσηλείας οι Wong Quiles και συν²⁷³ έδειξαν κατ' αρχάς πως οι εισαγωγές για βακτηριαιμία σε παιδιά με καρκίνο οδηγούν σε αύξηση της χρήσης υπηρεσιών υγείας, του κόστους και της διάρκειας νοσηλείας. Η νοσηλεία (χώρος), τα φάρμακα και το κόστος των διαδικασιών (πχ αφαίρεση – αντικατάσταση καθετήρα) αποτελούν το 70% του συνολικού κόστους²⁷³.

Στη μελέτη αυτή²⁷³ (έτος δημοσίευσης 2017) το διάμεσο κόστος για ασθενείς με καρκίνο που εισήχθησαν στο νοσοκομείο και τελικά διαγνώσθηκε μικροβιαίμια ήταν \$40,852 ([IQR] \$44,091) και η διάμεση διάρκεια νοσηλείας 7 μέρες (IQR 6)²⁷³. Σημαντικό βέβαια είναι να υπολογιστούν τα κόστη για τη λοίμωξη αυτή καθαυτή (καθώς συχνά οι ασθενείς λαμβάνουν ταυτόχρονα και φροντίδα για την κύρια νόσο τους) και ακόμη σημαντικότερο το κόστος για τις πραγματικές λοιμώξεις (vs επιμολύνσεις). Όσον αφορά λοιπόν την επίδραση αποκλειστικά και μόνο της βακτηριαιμίας, διαπιστώθηκε διάμεσο κόστος \$36,611 (IQR \$34,785) και διάμεση διάρκεια νοσηλείας 6 μέρες (IQR 5).

Αν συμπεριληφθεί το κόστος που αφορά και άλλες υπηρεσίες πχ χημειοθεραπεία (μικτό κόστος) διαπιστώθηκε διάμεσο κόστος \$89,935 (IQR \$153,263) και διάμεση διάρκεια νοσηλείας 15 μέρες (IQR 24). Η μελέτη αυτή έδειξε επιπλέον πως το κόστος για εξωτερικούς ασθενείς με μικροβιαίμια (στη διάγνωση και μετά τη διάγνωση) είναι χαμηλότερο σε σχέση με αυτούς που εμφανίζουν μικροβιαίμια όντας νοσηλευόμενοι. Η άμεση σύγκριση είναι βέβαια δύσκολη καθώς στους νοσηλευόμενους θα πρέπει να συνυπολογίζονται επιπλέον κόστη²⁷³.

Είναι επίσης ενδιαφέρον πως στη βιβλιογραφία δεν αναφέρονται διαφορές ως προς το κόστος ανάλογα με το αν επρόκειτο για μικροβιαμία από Gram θετικό ή Gram αρνητικό μικροοργανισμό^{58,272}. Αντίθετα προκύπτει αρκετά συχνά στη βιβλιογραφία πως οι ενταφιασμένοι καθετήρες (τύπου port) παρουσιάζουν χαμηλότερο κίνδυνο για λοιμώδεις επιπλοκές και ειδικότερα μικροβιαμία σε σχέση με τους καθετήρες με τούνελ τύπου Hickman (**Πίνακας 20**). Αυτό οδηγεί σε εμφανή πλεονεκτήματα όσον αφορά το μακροπρόθεσμο κόστος παρ' όλο που οι port είναι πιο ακριβοί όσον αφορά την τιμή αγοράς²⁹. Ανεξαρτήτως βέβαια του τύπου του καθετήρα, η μεγαλύτερη διάρκεια παρουσίας του συνδέεται με μεγαλύτερο κίνδυνο μικροβιαμίας άρα και κόστους²⁹.

Ανεξάρτητα με την οικονομική επιβάρυνση που επιφέρει η μικροβιαμία ή και η υποψία της στο σύστημα υγείας, οι Kuderer και συν²⁷⁴ επίσης έδειξαν πως η εμφάνιση λοιμώξεων και ειδικότερα μικροβιαμίας εκτός του επιπλέον κόστους συνδέονται με επιβάρυνση της ποιότητας ζωής του ασθενούς και της οικογένειας κάτι που όμως προκαλεί δυσκολίες αξιολόγησης ή και είναι αδύνατο να υπολογιστεί ποσοτικά²⁷⁴.

Γ1. Θεωρητικός υπολογισμός του κόστους

Συνοπτικά, σε σχέση με το χρηματικό κόστος και την επίπτωση της μικροβιαμίας σε αυτό, θα μπορούσαν να γίνουν οι ακόλουθοι υπολογισμοί. Αν σε μία ογκολογική μονάδα η αναλογία μικροβιαμίας (ή CLABSI ειδικότερα) είναι 5.3/1000 ημέρες καθετήρα και στη μονάδα αυτή διαπιστώνονται 2500 ημέρες καθετήρα ανά έτος, τότε ανά έτος αναμένονται $5.3/1000 \times 2500 = 13.25$ επεισόδια CLABSI. Αν αυτά μπορούσαν να προληφθούν αυτό θα σήμαινε 13.25 λιγότερα επεισόδια ανά έτος.

Γνωρίζοντας προγνωστικούς παράγοντες μικροβιαμίας ή ουσιαστικά εντοπίζοντας τους ασθενείς σε αυξημένο κίνδυνο θα μπορούσε να υπάρξει έγκαιρη έναρξη αντιμετώπισης προλαμβάνοντας ίσως την ίδια τη μικροβιαμία και κυρίως τις

επιπλοκές της. Αυτό γίνεται περισσότερο εμφανές αν γνωρίζουμε τη σχετιζόμενη με CLABSI θνητότητα της μονάδας. Αν αυτή είναι 18% τότε οι υπολογιζόμενοι θάνατοι (άρα και πιθανώς προλαμβανόμενοι) θα ήταν 2 ($13 \text{ επεισόδια} \times 0.18 = 2.34$). Σε σχέση με τις ημέρες νοσηλείας τώρα, αν υποθέσουμε πως κάθε επεισόδιο οδηγεί σε επιπλέον 13 μέρες νοσηλείας τότε αυτό σημαίνει $13 \times 13 = 169$ επιπλέον ημέρες νοσηλείας μόνο από τις τεκμηριωμένες περιπτώσεις μικροβιαμίας ανά έτος. Αν τώρα θεωρήσουμε πως το μέσο κόστος νοσηλείας ανά επεισόδιο CLABSI είναι \$45,254 τότε το ετήσιο κόστος είναι $13 \times \$45,254 = \$588,302$ μόνο για μία μονάδα και χωρίς φυσικά να υπολογίζεται το πολλαπλάσιο επιπλέον κόστος της νοσηλείας περιστατικών που τελικά δεν ανέπτυξαν CLABSI και εισήχθησαν ενώ αυτό θα μπορούσε να είχε αποφευχθεί αν υπήρχαν τεκμηριωμένοι και αδιαμφισβήτητοι παράγοντες κινδύνου που θα οδηγούσαν σε ασφαλή αποφυγή της εισαγωγής.

Φυσικά οι υπολογισμοί αυτοί μεταβάλλονται καθώς η θνητότητα, η διάρκεια νοσηλείας και το κόστος φροντίδας διαφέρει από μονάδα σε μονάδα αλλά σε γενικές γραμμές οι υπολογισμοί αυτοί αντανakλούν τα ευρήματα της βιβλιογραφίας^{275,276}. Η επίδραση της προβλεπόμενης ή ακόμη καλύτερα της προλαμβανόμενης μικροβιαμίας, γίνεται ακόμη περισσότερο εμφανής όταν υπολογίσουμε την επιπλέον μέση διάρκεια νοσηλείας και το επιπλέον κόστος σε παιδιά με καρκίνο που εισάγονται απλά με υποψία λοίμωξης όπως πχ συμβαίνει σε παιδιά με εμπύρετη ουδετεροπενία. Η ανάλυση επιπλέον παραγόντων που σχετίζονται με τη διάρκεια νοσηλείας και το κόστος ενισχύει σημαντικά τις ανωτέρω διαπιστώσεις που αφορούσαν την ήδη διαγνωσμένη μικροβιαμία. Ταυτόχρονα υπογραμμίζει την προσπάθεια που θα πρέπει να λάβει χώρα για να διαπιστωθούν αξιόπιστοι και ασφαλείς παράγοντες διάκρισης ομάδων κινδύνου για μικροβιαμία.

Σε μελέτη των Rosenman και συν⁵⁴ χρησιμοποιώντας για την ανάλυση δεδομένα βασισμένα σε ICD-9 και DRG για την κατηγοριοποίηση της διάγνωσης,

διαπιστώθηκε πως σε παιδιά με εμπύρετη ουδετεροπενία η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν 6.45 μέρες και το μέσο κόστος \$11,967 (έτος δημοσίευσης 2002). Η διάρκεια νοσηλείας ήταν μεγαλύτερη για ΟΜΛ, ακολουθούμενη από όγκους ΚΝΣ, ΟΛΛ & Λεμφώματα και άλλους συμπαγείς όγκους. Το κόστος ήταν υψηλότερο αντίστοιχα για την ΟΜΛ ακολουθούμενο από όγκους ΚΝΣ, άλλους συμπαγείς και ΟΛΛ – λεμφώματα. Βρέθηκε επίσης πως ο απόλυτος αριθμός μονοκυρήνων του ασθενούς επηρεάζει σημαντικά (αντιστρόφως ανάλογα) τη διάρκεια νοσηλείας και το κόστος (όσο αυξάνει ο αριθμός των μονοκυρήνων τόσο μειώνεται η διάρκεια νοσηλείας και αντίστοιχα το κόστος).

Στο τελικό μοντέλο πρόβλεψης της διάρκειας νοσηλείας σε αυτή τη μελέτη, σημαντικές ανεξάρτητες μεταβλητές βρέθηκαν να είναι ο απόλυτος αριθμός μονοκυρήνων, η θερμοκρασία εισαγωγής και η ύπαρξη εντοπισμένης λοίμωξης. Εντάσσοντας τη βακτηριαιμία στο μοντέλο οι μόνοι ανεξάρτητοι παράγοντες που παραμένουν σημαντικοί για τη διάρκεια νοσηλείας είναι ο απόλυτος αριθμός μονοκυρήνων, ο τύπος καρκίνου και το αποτέλεσμα της καλλιέργειας αίματος⁵⁴.

Για το κόστος, το συγκεκριμένο μοντέλο διαμορφώνεται με πέντε παράγοντες: απόλυτος αριθμός μονοκυρήνων, ο τύπος καρκίνου και το αποτέλεσμα της καλλιέργειας αίματος, η θερμοκρασία εισαγωγής και η ηλικία (παρουσιάζοντας ειδικότητα 99.6%).

Αντίθετα, μελετώντας άλλους παράγοντες, διαπιστώθηκε πως η διάρκεια νοσηλείας και το κόστος για εμπύρετη ουδετεροπενία δεν επηρεάζονται από τη φυλή ή την απόσταση του τόπου κατοικίας από το νοσοκομείο. Αναλυτικότερα, οι ασθενείς με μικροβιαίμια παρουσιάζουν 14.75 (± 12.17) μέρες διάρκεια νοσηλείας έναντι 5.76 (± 5.21) στους ασθενείς χωρίς μικροβιαίμια ($p < 0.001$). Αντίστοιχα, οι ασθενείς με μικροβιαίμια παρουσιάζουν κόστος νοσηλείας \$31150 (± 33299) έναντι \$10739 (± 12962) στους ασθενείς χωρίς μικροβιαίμια ($p < 0.001$)⁵⁴.

Ερμηνεύοντας τα αποτελέσματα ως προς το μοντέλο, είναι σαφές πως ο τύπος του καρκίνου συνδέεται με την ανάγκη εντατικοποίησης της θεραπείας και συνεπώς καθυστέρηση στην ανάνηψη του μυελού. Κατά συνέπεια, παράγοντες όπως ο

απόλυτος αριθμός μονοκυρήνων συνδέεται με επιπλοκές όπως η μικροβιαμία και επακολούθως τη διάρκεια νοσηλείας και το κόστος⁵⁴.

Σε άλλη μελέτη 12446 παιδιών με εμπύρετη ουδετεροπενία, η διάρκεια νοσηλείας ήταν ≤ 5 μέρες για 6799 ασθενείς και >5 μέρες σε 5647 ασθενείς²⁷⁷. Η θνητότητα στη μελέτη αυτή έφθασε το 3%. Σε μονοπαραγοντική ανάλυση η φυλή, η ηλικία, ο τύπος καρκίνου και οι επιπλοκές (βακτηριαιμία, υπόταση, πνευμονία και μυκητιασικές λοιμώξεις) βρέθηκαν να συνδέονται με μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας και αυξημένη θνητότητα.

Σε πολυπαραγοντική ανάλυση η ηλικία, η φυλή, ο τύπος καρκίνου (ΟΜΛ, πολλαπλοί καρκίνοι vs ΟΛΛ) και οι επιπλοκές συμπεριλαμβανομένης της μικροβιαμίας (υπόταση, πνευμονία, μυκητιασικές λοιμώξεις) συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για μακρά διάρκεια νοσηλείας και αυξημένη θνητότητα. Από την άλλη, συγκεκριμένοι τύποι καρκίνου (Hodgkin Λέμφωμα, Οστεοσάρκωμα, Ewing's σάρκωμα, ραβδομυοσάρκωμα σε σύγκριση με ΟΛΛ) και το έτος εξιτηρίου μετά το 1995 συνδέονται με μειωμένο κίνδυνο για μακρά διάρκεια νοσηλείας και / ή θνητότητα²⁷⁷.

Είναι αξιοσημείωτο πως οι ασθενείς με μικροβιαμία / σήψη έχουν δεκαπλάσια πιθανότητα για θάνατο σε σχέση με αυτούς χωρίς μικροβιαμία / σήψη²⁷⁷. Χρησιμοποιώντας αυτούς τους παράγοντες μπορεί να δημιουργηθούν μοντέλα ασθενών υψηλού κινδύνου που μπορεί να ωφεληθούν από στοχευμένη αντιβιοτική αγωγή ή χρήση αυξητικών παραγόντων²⁷⁷.

Συνδράμοντας στα ανωτέρω ευρήματα, οι Coracioglu και συν²⁷⁸ διαπίστωσαν πως οι αιματολογικές κακοήθειες σε σχέση με τους συμπαγείς όγκους παρουσίαζαν μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας ενώ αντίθετα οι αυξητικοί παράγοντες δεν συνέβαλαν σε μείωση της διάρκειας της ουδετεροπενίας ούτε της διάρκειας νοσηλείας.

Από τη μελέτη αυτή είναι επίσης σαφές πως το κόστος ήταν μεγαλύτερο σε περίπτωση αιματολογικής κακοήθειας σε σχέση με τους συμπαγείς όγκους, αν

χορηγούνταν γλυκοπεπίδια, αντιμυκητιασικά, και αυξητικοί παράγοντες ενώ ήταν σαφώς μεγαλύτερο επίσης όταν τελικά διαπιστωνόταν βακτηριαίμια. Ένα ενδιαφέρον εύρημα συνδεόμενο με τη διάρκεια της νοσηλείας και τελικά το κόστος, ήταν πως η διάρκεια της ουδετεροπενίας συνδεόταν με τη διάρκεια του εμπυρέτου²⁷⁸.

Στην πιο μεγάλη και σημαντική ίσως μελέτη¹⁴⁰ στις ΗΠΑ που διενεργήθηκε σε εθνικό επίπεδο το 2009 γίνονται ακόμη πιο εμφανή τα ανωτέρω ευρήματα. Μία στις 5 εισαγωγές / εξιτήρια παιδιών με καρκίνο οφείλονται σε εμπύρετο ουδετεροπενία. Μεταξύ αυτών το 41% παρουσιάζουν βραχεία διάρκεια νοσηλείας που αντιστοιχεί σε \$66 εκατ. κόστος νοσηλείας (υπολογιζόμενα με αναγωγή σε δολάρια US 2014). Σε αυτή τη μελέτη ασθενών (< 19 ετών), οι παιδιατρικοί ασθενείς με καρκίνο αποτελούν το 1.5% των εξιτηρίων με 10.1% αυτών να αφορούν εμπύρετη ουδετεροπενία. Δύο στους 3 μεταξύ αυτών με καρκίνο και εμπύρετη ουδετεροπενία είχαν βραχεία διάρκεια νοσηλείας ≤ 3 ημερών που αντιστοιχεί σε κόστος \$65.5 εκατ. Οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού (6%) και η Οξεία Μέση Ωτίτιδα (ΟΜΩ) (3.7%) είναι οι πιο κοινές λοιμώξεις συνδεόμενες με βραχεία διάρκεια νοσηλείας.

Παράγοντες που συνδέονται γενικότερα με βραχύτερη διάρκεια νοσηλείας είναι ο τόπος κατοικίας, η ΟΜΩ, οι ιογενείς λοιμώξεις και η νόσος (σαρκώματα μαλακών μορίων, Hodgkin λέμφωμα, όγκοι από αρχέγονα γεννητικά κύτταρα). Αυτό υποδεικνύει πως γι αυτούς τους ασθενείς θα μπορούσαν να αναζητηθούν καλύτερες εναλλακτικές για χρήση υπηρεσιών υγείας και ποιότητα ζωής. Σε κάθε περίπτωση, η βραχεία διάρκεια νοσηλείας σπάνια συνδέεται με σοβαρές λοιμώξεις αλλά συμβάλει σημαντικά στην επιβάρυνση του νοσοκομείου όταν αφορά ασθενείς με εμπύρετη ουδετεροπενία¹⁴⁰.

Αν και η ασφαλιστική κάλυψη αυτών των ασθενών και το εισόδημα της οικογένειας δεν ήταν στατιστικά σημαντικοί παράγοντες φαίνεται πως παίζουν σημαντικό ρόλο στη σχέση ασθενούς και συστήματος υγείας όσον αφορά τη

φροντίδα προ της νοσηλείας αλλά και κατά τη διάρκεια νοσηλείας. Πιθανότατα, εναλλακτικές λύσεις ανάλογα με την ασφάλεια και το σύστημα υγείας θα πρέπει να αναζητηθούν για αυτούς τους ασθενείς: μετακίνηση και διαβίωση κοντά στο νοσοκομείο. Παράγοντες όπως η πρόσβαση, η απόσταση και η αποδοτικότητα του συστήματος υγείας συνδέονται σε κάθε περίπτωση με τη διοικητική μέριμνα (logistics) και επηρεάζουν τις τρέχουσες πολιτικές υγείας¹⁴⁰.

Σε μια επικαιροποίηση²⁷⁹ της ανωτέρω μελέτης το 2012, οι ασθενείς με καρκίνο αποτελούν το 1.8% των εξιτηρίων στα τμήματα παιδών με 12.2% αυτών να αφορούν εμπύρετη ουδετεροπενία. Δύο στους 5 αυτών είχαν βραχεία διάρκεια νοσηλείας που αντιστοιχούσε σε κόστος νοσηλείας \$491 εκατ (2015 US\$). Η πλειοψηφία δεν είχε σοβαρές λοιμώξεις (ιογενείς 9.6% - λοιμώξεις ανωτέρου αναπνευστικού 9.6%). Παράγοντες που συνδέονται με βραχεία διάρκεια νοσηλείας είναι η ωτίτιδα, τα σαρκώματα μαλακών μορίων και το Hodgkin λέμφωμα. Γίνεται εμφανές και σε αυτή τη μελέτη²⁷⁹ πως η βραχεία διάρκεια νοσηλείας σπάνια συνδέεται με σοβαρές λοιμώξεις αλλά συμβάλει σημαντικά με τη σειρά της και αυτή στην επιβάρυνση του συστήματος υγείας.

Συγκρίνοντας τη διαχρονική εξέλιξη, η τελευταία επικαιροποιημένη μελέτη δείχνει πως παρά τις προσπάθειες και την αλλαγή πολιτικών έναντι της εμπύρετης ουδετεροπενίας, η χρήση υπηρεσιών υγείας αυξάνει ενώ φυσικά και το κόστος ακολουθεί ανάλογη πορεία καθιστώντας επιτακτική την καλύτερη διαχείριση της λοίμωξης στο παιδί με καρκίνο με κύριο στόχο τη διαστρωμάτωση σε ομάδες κινδύνου για λοίμωξη και ειδικότερα τη βακτηριαιμία²⁷⁹.

Τα ευρήματα αυτά αφορούν κυρίως τις ΗΠΑ αλλά μπορούν να χρησιμοποιηθούν και στην Ελλάδα καθώς δυστυχώς στη χώρα μας δεν υπάρχουν σχετικές μελέτες. Με ένα συντηρητικό υπολογισμό η θεραπεία της μικροβιαμίας σε παιδιά με καρκίνο σε μία Ευρωπαϊκή χώρα (πχ τη Γερμανία) υπολογίζεται πως προκαλεί επιπλέον έξοδα € 4400 (IQR € 3145 - 5920) ανά περίπτωση⁵⁸.

8. Περιορισμοί στη μελέτη - ανασκόπηση

Είναι σημαντικό να τονιστεί πως υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί στο να γενικευτούν τα ευρήματα των μελετηθέντων ερευνητικών εργασιών σε όλα τα παιδιά με καρκίνο.

1. Οι μελέτες καλύπτουν διαφορετικές χρονικές περιόδους στη διάρκεια των τελευταίων τριών δεκαετιών (κυρίως της τελευταίας 15ετίας) και συνεπώς αναμένεται αρκετής έκτασης μεταβλητότητα στα δεδομένα, ακόμη και μεταξύ των ίδιων τμημάτων. Αυτή η μεταβλητότητα αφορά την ιατρονοσηλευτική ομάδα, τον τρόπο διαχείρισης των λοιμώξεων συμπεριλαμβανομένης της πρόληψης αλλά και τα ίδια τα θεραπευτικά πρωτόκολλα έναντι της νεοπλασίας. Η ίδια η επίπτωση της μικροβιαμίας προφανώς επιδρά καθώς και ο αριθμός των ασθενών που συμπεριλαμβάνονται στις διάφορες μελέτες: πχ όσο μεγαλύτερος είναι αυτός ο αριθμός τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα να διαπιστωθεί μικροβιαμία ακόμη και σε χαμηλού κινδύνου ασθενείς⁷⁰. Επιπλέον υπάρχει προφανώς διακύμανση λόγω της διαφορετικής χρονικής περιόδου διεξαγωγής των μελετών ως προς το παθογόνο αλλά και το βαθμό της ανοσοκαταστολής. Αυτή η μεταβλητότητα προφανώς επιδρά στην προγνωστική αξία των μελετηθέντων παραγόντων^{12,70}.

2. Ο ίδιος ο σχεδιασμός της μελέτης (προοπτική - αναδρομική, ασθενών - μαρτύρων) δημιουργεί περιορισμούς και αδυναμία συγκριτικής αξιολόγησης. Παραδείγματος χάριν, στις αναδρομικές μελέτες υπάρχει αδυναμία αξιόπιστης εκτίμησης της σοβαρότητας του συμπτώματος (φρικία, ρίγος, γενική κατάσταση). Επιπλέον άλλες μελέτες βασίστηκαν σε ηλεκτρονικά αρχεία, άλλες σε συμβατικούς φακέλους ασθενών χωρίς κωδικοποίηση / ταξινόμηση των παραγόντων και συνεπώς υπόκεινται στους περιορισμούς της υποκειμενικότητας τουλάχιστον όσον αφορά κλινικούς προγνωστικούς παράγοντες^{37,95}.

3. Μεταβλητότητα υπάρχει και ως προς τους ίδιους τους ορισμούς που χρησιμοποιούνται κατά το σχεδιασμό των μελετών και αυτό μπορεί να αφορά κρίσιμους παράγοντες όπως είναι ο καθορισμός των κριτηρίων ένταξης στη μελέτη,

ο ορισμός του πυρετού ή και ο ορισμός της ουδετεροπενίας αυτής καθεαυτής. Η κατηγοριοποίηση ακόμη και της ίδιας της νόσου (τύπου καρκίνου) χρησιμοποιώντας την ICD ταξινόμηση ή όχι επίσης δημιουργεί προϋποθέσεις bias.

4. Σημαντική ανομοιογένεια προκύπτει από την ίδια τη φύση της νόσου: τα παιδιά με καρκίνο λαμβάνουν διαφορετικά πρωτόκολλα θεραπείας ανάλογα με τον τύπο της νόσου, το στάδιο, την ομάδα κινδύνου, το βαθμό της ανοσοκαταστολής, ευρήματα από τη μοριακή βιολογία της νόσου και μία σειρά άλλους παράγοντες. Ορισμένες μάλιστα μελέτες προβαίνουν σε εξαρχής επιλογή ασθενών περιοριζόμενες μόνο σε μία ομάδα νόσου (πχ λευχαιμίες) αποφεύγοντας επί της ουσίας να αξιολογήσουν τον παράγοντα νόσο ή έντασης της θεραπείας στα μοντέλα τους. Σε κάθε περίπτωση έγινε προσπάθεια, όπως ήδη έχει αναδειχθεί, να αξιολογηθεί ο τύπος της θεραπείας και ο τύπος καρκίνου ως προγνωστικών παραγόντων μικροβιαμίας. Αντίθετα, παράγοντας που αυξάνει την αξιοπιστία των σχετικών μελετών είναι το γεγονός πως σε αντίθεση με μελέτες ενηλίκων, τα παιδιά βρίσκονται σε πολύ καλύτερη κατάσταση υγείας από τους ενηλίκους στους οποίους συνεκτιμώνται και νοσήματα φθοράς που αρκετά συχνά συνυπάρχουν⁷⁰.

5. Η ανομοιογένεια του πληθυσμού των σχετικών μελετών γίνεται ακόμη πιο εμφανής όσον αφορά την επιλογή του είδους των ασθενών που συμμετέχουν: άλλες μελέτες επικεντρώνονται σε εξωτερικούς ασθενείς, άλλες σε νοσηλευόμενους, άλλες σε μεικτούς πληθυσμούς και άλλες δεν προσδιορίζουν την προέλευση του πληθυσμού. Επιπλέον άλλοι ασθενείς προσέρχονται σε τμήματα επειγόντων γενικής παιδιατρικής και άλλοι απευθείας σε ογκολογικά τμήματα³⁷.

Τα δεδομένα των μελετών αφορούν διαφορετικές χώρες ή και διαφορετικές ηπείρους, φυλές και φυσικά διαφορετικά συστήματα υγείας. Επίσης διαφορετικές μορφές και δομές φροντίδας πχ ογκολογικά τμήματα εντός γενικών παιδιατρικών νοσοκομείων ή σε άλλες περιπτώσεις παιδιατρικά ογκολογικά νοσοκομεία. Οι περισσότερες επίσης μελέτες αφορούν μόνο ένα συγκεκριμένο κέντρο με περιορισμένο αριθμό ασθενών ενώ αρκετές μελέτες επίσης αναφέρουν ελλιπή στοιχεία¹².

6. Ακόμη μεγαλύτερης σημασίας είναι το γεγονός πως υπάρχει ανομοιογένεια ως προς την ταξινόμηση των λεμφωμάτων. Ορισμένες μελέτες τα ταξινομούν μαζί με τις λευχαιμίες ορίζοντας το σύνολο αυτής της ομάδας ως αιματολογικές κακοήθειες και άλλες μελέτες τα αξιολογούν μαζί με τους συμπαγείς όγκους. Αρκετές βέβαια μελέτες διακρίνουν, ορθότερα, ξεχωριστές ομάδες λευχαιμιών, λεμφωμάτων και συμπαγών όγκων. Ακόμη και η ομάδα των λευχαιμιών όμως, είναι ετερογενής καθώς είναι τελείως διαφορετική η ταξινόμηση όλων των τύπων των λευχαιμιών μαζί και διαφορετική η διάκριση των διαφορετικών τύπων αυτών όπως πχ η Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία που από μόνη της όπως εδείχθη αποτελεί προγνωστικό παράγοντα μικροβιαιμίας⁶⁴.

Επίσης, ενώ η προηγηθείσα μεταμόσχευση μυελού μελετάται ως αυτοτελής προγνωστικός παράγοντας, αρκετά συχνά στον πληθυσμό μιας μελέτης συμπεριλαμβάνονται μεταμοσχευθέντες ασθενείς χωρίς να αξιολογείται η επίδραση αυτών στα αποτελέσματα ή χωρίς να αξιολογούνται ως ιδιαίτερη υποομάδα³⁷. Σε αρκετές επίσης μελέτες συνεκτιμάται μαζί η αρχική νόσος και η υποτροπή ενώ η διάκριση αυτή αποτελεί από μόνη της προγνωστικό παράγοντα λόγω διαφορετικού ανοσολογικού status εξαιτίας της ίδιας της νόσου ή και της έντασης της θεραπείας.

7. Η ηλικία όπως ήδη αναφέρθηκε αποτελεί ευρέως μελετημένο προγνωστικό παράγοντα μικροβιαιμίας αλλά η σύνθεση των μελετών ως προς την ηλικία είναι από μόνη της διαφορετική καθώς ανάλογα με τη νομοθεσία κάθε χώρας το όριο ηλικίας για φροντίδα ενός ασθενή σε παιδιατρικά τμήματα διαφέρει: πχ 16 ετών στην Ελλάδα, 18 ή 21 ετών σε αρκετές Ευρωπαϊκές χώρες ή και 25 ετών στις ΗΠΑ και σε συγκεκριμένα πρωτόκολλα¹³².

8. Παράμετροι οι οποίες έχουν μελετηθεί ως προγνωστικοί μικροβιαιμίας μπορεί από μόνοι τους να επηρεάζουν την προγνωστική αξία των μελετηθέντων παραγόντων ανάλογα με το σχεδιασμό της κάθε μελέτης. Ως παράδειγμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί η θερμοκρασία: το ύψος της θερμοκρασίας των ασθενών που συμπεριλαμβάνονται σε μία μελέτη δυνητικά επηρεάζει τα αποτελέσματα καθώς μπορεί σε περίπτωση υψηλής αναλογίας απύρετων ή χαμηλής θερμοκρασίας

ασθενών να διαπιστώνεται χαμηλή επίπτωση μικροβιαμίας που προφανώς επηρεάζει και την προγνωστική αξία των μελετηθέντων παραγόντων.

Ο χρόνος μέτρησης της θερμοκρασίας επίσης διαφέρει μεταξύ των μελετών ή μερικές φορές δεν αναφέρεται καν: πριν την προσέλευση (στο σπίτι), κατά την προσέλευση, ή ακόμη και μετά την εισαγωγή και την έναρξη της αντιβίωσης. Επίσης συχνά δεν καθορίζεται ποια από όλες αυτές τις μετρήσεις θα ληφθεί υπ' όψιν. Η μέγιστη μεταξύ όλων ή αυτή της στιγμής προσέλευσης? Άγνωστο (ή τουλάχιστον αμφίβολης αξιοπιστίας) παραμένει το ύψος της θερμοκρασίας προ της προσέλευσης (στο σπίτι από τους γονείς) καθώς είτε δε συνεκτιμάται είτε δεν είναι σαφές (ενώ στην πραγματικότητα διαφέρει από τη μέτρηση στη μονάδα υγείας). Ο καταγραφέας λοιπόν της θερμοκρασίας (γιατρός, νοσηλεύτης, γονιός κλπ) ή και ο τύπος του θερμομέτρου αποτελούν παράγοντες που ενδεχομένως επιδρούν στα αποτελέσματα^{37,95}.

9. Στις περισσότερες μελέτες επίσης δε γίνεται καμία αναφορά στην συνύπαρξη άλλης εστιακής λοίμωξης ή επίσης συχνά αυτός ο παράγων συνεκτιμάται σε μία ευρεία ομάδα με την ορολογία συννοσηρότητα από τον καθετήρα (μαζί με καταστάσεις όπως η θρόμβωση ή ατυχήματα σχετικά με τον καθετήρα)⁶¹.

10. Οι περισσότερες μελέτες είναι σαφές πως επικεντρώνονται σε ουδετεροπενικούς ασθενείς ενώ λιγότες είναι αυτές που στοχεύουν μόνο σε μη ουδετεροπενικούς (αγνοώντας και οι δύο τύποι μελετών συνεπώς την ουδετεροπενία ως προγνωστικό παράγοντα)¹².

11. Η παρουσία ΚΦΚ και ο τύπος του επίσης κυριαρχεί στη μελέτη της πρόγνωσης μικροβιαμίας αλλά από την άλλη πλευρά δημιουργείται πιθανότητα bias ανάλογα με τις επιλογές και τις προτιμήσεις των κλινικών ή και των παιδιών (πχ πιο συχνά καθετήρες Hickman στην Ελλάδα vs port στις)¹³². Ο παράγων κόστος του καθετήρα εμπλέκεται επίσης στην επιλογή του κλινικού.

12. Συχνά επίσης η εξαρτημένη μεταβλητή δεν είναι απλά η μικροβιαμία αλλά οι σχετιζόμενες με καθετήρα μικροβιαμίες και συνεπώς η ερμηνεία τελικά αλλά και

τα ίδια τα αποτελέσματα διαφέρουν¹⁹. Τα κριτήρια που επίσης χρησιμοποιούνται για τις συνδεόμενες με καθετήρα λοιμώξεις είναι δυστυχώς διαφορετικά λόγω μη συμμόρφωσης με τις καθιερωμένες σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες - ορισμούς (κλινικά vs κλινικοεργαστηριακά κριτήρια όπως ποσοτικές καλλιέργειες, χρόνος απομόνωσης παθογόνου κλπ)¹⁹. Τα κριτήρια για CVC-associated and CVC-related bacteremia είναι ήδη καθιερωμένα¹⁹⁵, αλλά δύσκολα εφαρμόσιμα στην καθημερινή κλινική πράξη.

Η κατηγοριοποίηση επίσης ανάλογα με τον τρόπο εισόδου ενός βακτηρίου στην κυκλοφορία διά μέσου των βλεννογόνων (χλωρίδα ασθενούς) ή του καθετήρα (χλωρίδα δέρματος) που χρησιμοποιείται σε ορισμένες μελέτες φαίνεται λογική. Σε ορισμένες μελέτες έχει γίνει μάλιστα προσπάθεια αυτής της διάκρισης (τρόπος - θέση εισόδου): το πεπτικό για μικρόβια όπως E. coli, το δέρμα για Coagulase negative staphylococci και το περιβάλλον για άλλα μικρόβια (πχ Bacillus). Ακόμη και αυτός ο τρόπος διάκρισης όμως ενέχει κινδύνους σχετικά με την εφαρμογή των κριτηρίων για σχετιζόμενες με καθετήρα λοιμώξεις και την πιθανότητα ουσιαστικά επιμόλυνσης και όχι πραγματικής λοίμωξης⁶¹. Μία διεθνής ταξινόμηση και σχετική συμφωνία είναι απαραίτητη⁵⁸.

13. Αξιόλογος περιορισμός είναι η μη διάκριση πρώτων - δευτέρων ή και μεταγενέστερων επεισοδίων λοίμωξης για κάθε ασθενή. Έχουν αναδειχθεί διαφορετικά αποτελέσματα όταν αξιολογούνται μόνο το πρώτο επεισόδιο λοίμωξης, όλα τα επεισόδια ή ξεχωριστά τα μεταγενέστερα του πρώτου επεισόδια. Συχνά επίσης δεν είναι γνωστό αν πράγματι το επεισόδιο για κάθε υπό μελέτη ασθενή είναι πράγματι το πρώτο καθώς οι μελέτες συνήθως αγνοούν την προϋπαρξη άλλων επεισοδίων προς της ημερομηνίας έναρξης της μελέτης.

14. Η δημιουργία cut off τιμών (όρια τιμών) για εργαστηριακούς προγνωστικούς παράγοντες είναι επίσης συχνά αυθαίρετη και σίγουρα παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση καθιστώντας αδύναμη τη σύγκριση μεταξύ μελετών⁶¹. Αν μάλιστα όλοι οι προαναφερθέντες προγνωστικοί παράγοντες υπόκεινται στους ανωτέρω περιορισμούς ακόμη μεγαλύτεροι είναι οι περιορισμοί σε μελέτες που

δημιούργησαν προγνωστικά μοντέλα καθώς περικλείουν επιπλέον τους περιορισμούς που αφορούν τη δημιουργία των μοντέλων, τις cut off τιμές και τη δυνατότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων.

Η αυθαίρετη εν πολλοίς δημιουργία ομάδων κινδύνου προκαλεί επιπλέον περιορισμούς. Τα κριτήρια για τη δημιουργία αυτών των ομάδων είναι οι ίδιοι υπό μελέτη παράγοντες και συνεπώς η συγκρότησή τους δημιουργεί υποψία αυθαιρεσίας και bias. Σε κάθε περίπτωση τα μελετηθέντα μοντέλα απαιτούν συνεχή επικαιροποίηση και με δυσκολία μπορεί να εφαρμοστούν ως έχουν σε κάθε πληθυσμό παγκοσμίως⁶¹.

Συνοπτικά λοιπόν, η μελέτη των προγνωστικών παραγόντων μικροβιαμίας απαιτεί συνεχή επαναξιολόγηση σε διαφορετικούς πληθυσμούς και διαφορετικές ομάδες φροντίδας πριν καταστεί δυνατή η γενίκευσή τους⁷⁰. Η χρήση πολυπαραγοντικών αναλύσεων έχει, όπως ήδη έχει αναφερθεί, αναδείξει τους πραγματικά ισχυρούς προγνωστικούς παράγοντες μικροβιαμίας αλλά και πάλι οι δομικές αδυναμίες που από τη φύση της παρουσιάζει η μελέτη αυτών των παραγόντων, περιορίζουν την αξία αυτών των μελετών και οδηγούν στην ανάγκη σχεδιασμού μεγάλων προοπτικών πολυκεντρικών συνεργατικών μελετών που θα λάβουν υπ' όψιν τους ανωτέρω περιορισμούς^{19,70}.

9. Συμπεράσματα

Η συσχέτιση πυρετού, ουδετεροπενίας, βακτηριαιμίας και σήψης είναι ευρέως γνωστή για πάνω από 40 έτη. Συγκεκριμένα χαρακτηριστικά της ουδετεροπενίας όπως η σοβαρότητα, η αιτία, η διάρκεια και ο χρόνος ανάκαμψης από αυτή καθορίζουν την ευαλωτότητα του ασθενούς καθώς και την έκβασή του όταν αναπτύξει οξεία λοίμωξη¹⁷. Παρ' όλα αυτά η παρούσα ανασκόπηση αλλά και επιμέρους μελέτες³⁴ έχουν δείξει ότι η πιθανότητα μικροβιαμίας δεν πρέπει να αποκλείεται και επί απουσίας ουδετεροπενίας.

Από την άλλη πλευρά, σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς τα σημεία της λοίμωξης είναι συχνά απόντα ή λανθάνοντα. Αρκετές φορές μάλιστα το πρώτο και μόνο σημείο είναι ο πυρετός αν και συχνά ακόμη και αυτό το σημείο δεν είναι παρόν³⁴. Επιπλέον, ο πυρετός μπορεί να προκαλείται από πολλές αιτίες αλλά στο 60% προκαλείται από βακτηριακή λοίμωξη με ή χωρίς βακτηριαιμία⁹³. Η πιθανότητα όμως πυρετού από την ίδια τη νόσο ή την αντινεοπλασματική θεραπεία δημιουργεί επιπλέον προβλήματα στη διαφορική διάγνωση.

Η έγκαιρη διάγνωση μίας σοβαρής λοίμωξης όπως η μικροβιαμία και η έγκαιρη έναρξη επίσης της κατάλληλης εμπειρικής ευρέως φάσματος αντιμικροβιακής θεραπείας είναι κρίσιμη για την επιτυχή θεραπεία των εμπύρετων επεισοδίων στα παιδιά με καρκίνο και ιδιαίτερα σε αυτά με ουδετεροπενία¹⁷. Η διαπίστωση αυτή έχει οδηγήσει στην πολιτική της άμεσης εισαγωγής των παιδιών με εμπύρετη ουδετεροπενία και έναρξης ενδοφλέβιας αντιβίωσης τουλάχιστον μέχρι τη διαπίστωση μη ανάπτυξης βακτηρίου στην καλλιέργεια αίματος και την ανάκαμψη του αριθμού των πολυμορφοκυττάρων⁶⁹.

Η στρατηγική αυτή έχει αποδειχθεί επιτυχής στη μείωση των επιπλοκών και κυρίως της θνητότητας. Οδηγεί όμως σε παρενέργειες από τα αντιβιοτικά, ανάπτυξη αντοχής και κοινωνικές - ψυχολογικές επιδράσεις στο παιδί και την οικογένεια (επιπλέον stress και επίδραση στην ποιότητα ζωής)^{17,51}.

Όσον αφορά μάλιστα την εύλογη ανησυχία από την υψηλή συχνότητα ανθεκτικών στελεχών, αποδεικνύεται πως τα περισσότερα παιδιά που τελικά κατέληξαν είχαν κοινά πολυευαίσθητα στελέχη και αυτό θα πρέπει να προβληματίζει περαιτέρω²⁸⁰. Μία επίσης παράμετρος που θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπ' όψιν, είναι η οικονομική επιβάρυνση που η μικροβιαμία προσθέτει.

Η κυρίαρχη μέθοδος για την έγκαιρη διάγνωση της μικροβιαμίας παραμένει η καλλιέργεια αίματος. Οι καλλιέργειες όμως μπορεί να μην αναπτύξουν παθογόνο στις πρώτες 48 ώρες²⁸¹. Μάλιστα, ακόμη και σε ασθενείς που είναι κλινικά σηπτικοί μπορεί να μην αναπτυχθεί παθογόνο στην καλλιέργεια²⁸². Αρκετοί ερευνητές έχουν ερμηνεύσει αυτό το εύρημα με βάση το γεγονός ότι ίσως το ποσό του αίματος που λαμβάνεται – ειδικά στα παιδιά – είναι ανεπαρκές για ανάπτυξη παθογόνου^{281,283}. Από την άλλη πλευρά μπορεί να διαπιστώνονται ψευδώς θετικές καλλιέργειες⁷⁸.

Συνεπώς, αν και η καλλιέργεια αίματος δεν αποτελεί τέλεια μέθοδο για την εντόπιση βακτηριαιμίας παραμένει μέθοδος επιλογής (gold standard). Παρ' όλα αυτά η εστία του πυρετού δεν μπορεί να ανευρεθεί στην πλειοψηφία των περιπτώσεων ενώ ανάπτυξη παθογόνων στην καλλιέργεια συμβαίνει σε λιγότερο από το ένα τρίτο των καλλιεργειών μόνο⁴⁶. Για τους λόγους αυτούς απαιτείται όπως προαναφέρθηκε η άμεση έναρξη αντιβίωσης στην πλειοψηφία των περιπτώσεων.

Αν και η εντόπιση – ταυτοποίηση μικροβίων (βακτηρίων ή μυκήτων) στο αίμα είναι δύσκολη, η βακτηριακή λοίμωξη είναι η κύρια αιτία πυρετού στα παιδιά με ουδετεροπενία¹¹. Η διάκριση όμως μεταξύ ενός σοβαρού επεισοδίου λοίμωξης και ενός μη αξιόλογου από πλευράς επιπλοκών στο παιδί με καρκίνο είναι δύσκολη⁴⁷. Είναι όμως απαραίτητη και μάλιστα πριν καν ληφθούν τα αποτελέσματα της καλλιέργειας αίματος.

Παρά τις πολυάριθμες μελέτες, η γνώση σχετικά με τους παράγοντες που τελικά υποδηλώνουν αυξημένη πιθανότητα μικροβιαμίας και διευκολύνουν αυτή τη διάκριση είναι περιορισμένη. Ακόμη και η ακριβής επίπτωση της εμπύρετης

ουδετεροπενίας μετά ΧΘ είναι άγνωστη. Μελέτες υποδεικνύουν πως η επίπτωση της εμπύρετης ουδετεροπενίας δεν είναι καν τόσο συχνή όσο πιστευόταν²⁶¹. Επιπρόσθετοι παράγοντες όπως η εμφάνιση της λοίμωξης στο σπίτι ή το νοσοκομείο, συμπαγής όγκος ή αιματολογική κακοήθεια, ο τύπος του καθετήρα και η τιμή των μονοκυρήνων ή και σειράς βιοδεικτών αναδεικνύονται χρήσιμοι αλλά μη πλήρως χρηστικοί και αξιοποιήσιμοι. Οι αλληλεπιδράσεις αυτών των παραγόντων παραμένουν επίσης πτωχά εξηγήσιμες και καθορισμένες¹⁸. Από την παρούσα ανασκόπηση αναδεικνύεται, όπως αναμενόταν και από την εμπειρία της καθημερινής κλινικής πρακτικής, πως κυρίως κλινικοί παράγοντες – όπως τα κλινικά σημεία σήψης – είναι αυτοί που προσδιορίζουν με μεγαλύτερη πιθανότητα την παρουσία μικροβιαμίας σε συνδυασμό ίσως με τη συμμετοχή του μυελού.

Δυστυχώς λοιπόν, από την παρούσα ανασκόπηση διαπιστώνεται πως οι υπάρχουσες μελέτες δεν μπορούν να εντοπίσουν το 100% των υψηλού κινδύνου ασθενών ούτε έχουν υψηλή ειδικότητα. Ουσιαστικά δεν υπάρχει δυστυχώς “gold standard” μέθοδος, μοντέλο ή στρατηγική για την πρόβλεψη του κινδύνου για βακτηριαιμία ή μυκηταιμία στο παιδί με καρκίνο. Αναλύοντας τα σχετικά μοντέλα – δένδρα αποφάσεων, συμπεραίνεται ότι αν και θα ήταν ιδανικό να υπάρξει τέτοιου είδους πρόβλεψη τα κριτήρια για ασφαλείς αποφάσεις δεν εκπληρούνται.

Αυτοί οι ασθενείς θα μπορούσαν να είναι υποψήφιοι για αποφυγή της εισαγωγής ή πρώιμη διακοπή αντιβίωσης / εξιτήριο και γενικά θα επωφελούνταν από την κατ’ οίκον νοσηλεία. Επιπλέον η παρακολούθηση για μια βραχεία περίοδο 24-36 ωρών θα μπορούσε να οδηγήσει στην αναζήτηση συνδυασμού κλινικών και εργαστηριακών παραγόντων που μπορεί να βοηθήσουν σε αποφάσεις. Ασθενείς που έχουν κριτήρια χαμηλού κινδύνου όπως αρνητικές καλλιέργειες σε 24 ώρες, όχι εστιακή λοίμωξη ή κλινικά σημεία σήψης και χαμηλά επίπεδα βιοδεικτών θα μπορούσαν να λάβουν εξιτήριο 24-36 ώρες από την εισαγωγή ή και να την αποφύγουν. Ενώ λοιπόν οι τρέχοντες παράγοντες δεν είναι αξιόπιστοι και αναπαραγώγιμοι, ο συνδυασμός μπορεί να αυξήσει την αξιοπιστία στην πρόβλεψη.

Σε κάθε περίπτωση απαιτείται στρατηγική κατηγοριοποίησης καθώς όπως υποδεικνύεται από την παρούσα ανασκόπηση τα παιδιά με καρκίνο παρουσιάζουν ένα ευρέως ποικίλο κίνδυνο για βακτηριαμία. Τα οφέλη που προκύπτουν από την πρώιμη διαπίστωση αυτού του κινδύνου και τη δημιουργία ομάδων κινδύνου, σχετίζονται με μειωμένη χρήση πόρων υγείας, βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς και μείωση του κινδύνου νοσοκομειακών λοιμώξεων λόγω της βραχύτερης παραμονής σε αυτό.

Ειδικότερα το αυξημένο κόστος οδηγεί τις αρχές σε πολιτικές περιορισμού των λοιμώξεων. Δυστυχώς όμως, συχνά στην οικονομική – διοικητική διαχείριση λαμβάνονται υπ όψιν μόνο τα βραχυπρόθεσμα οφέλη. Κάθε σχετική παρέμβαση αντίθετα θα πρέπει να συγκρίνει τις στοχευμένες πολιτικές περιορισμού των λοιμώξεων ή τουλάχιστον της έγκαιρης διάγνωσης αυτών με όρους μακροπρόθεσμων ωφελειών.

Αν λοιπόν περιοριστούν οι λοιμώξεις σε ένα τμήμα αναδείχθηκε πως η εξοικονόμηση πόρων θα είναι αξιοσημείωτη. Στα κόστη μάλιστα συνήθως υπολογίζονται τα κατώτερα όρια καθώς συνήθως υπολογίζονται οι κανονικές μόνο ώρες εργασίας και όχι οι υπερωρίες. Επίσης δεν υπολογίζεται το κόστος χαμένων εργατωρών από τους γονείς. Συνεπώς το τελικό κόστος υποτιμάται. Δεν συνυπολογίζεται επίσης η δυσμενής επίδραση στην καθυστέρηση της θεραπείας και συνεπώς στην πρόγνωση.

Επιπλέον εξοικονόμηση πόρων θα εισέφερε η έγκαιρη διάγνωση της λοίμωξης (μικροβιαμίας) μέσω της αποφυγής επιπλοκών και ακόμη μεγαλύτερη η αποφυγή θεραπείας – νοσηλείας στους ασθενείς που δεν τη χρειάζονται και όπως αποδείχθηκε αποτελούν την πλειοψηφία.

‘Οι Λοιμώξεις στο παιδί με καρκίνο θα αποτελούν πάντα επιπλέον κίνδυνο’

Το βασικό ερώτημα λοιπόν που προκύπτει, μελετώντας σε βάθος τις λοιμώξεις και ειδικότερα τη μικροβιαμία στο παιδί με καρκίνο, είναι αν είμαστε επαρκώς προετοιμασμένοι να τις διαχειριστούμε και αυτό αφορά τόσο την πρόληψη όσο και την αντιμετώπιση. Είναι προφανώς αναπόφευκτες αλλά μπορούμε να τις ταυτοποιήσουμε και να τις αντιμετωπίσουμε πριν προκαλέσουν βλάβη?

Τα καλά νέα είναι πως μπορούμε να ταυτοποιούμε παθογόνα πιο γρήγορα απ’ ότι στο παρελθόν. Τα κακά νέα είναι πως η εγγενής αντοχή αυτών των παθογόνων ή η απόκτηση αντοχής σε συνδυασμό με την ανοσοκαταστολή μειώνει τη δυνατότητα παρέμβασης του θεράποντος καθιστώντας τον αρκετά συχνά ανίσχυρο. Η έλλειψη αξιόπιστων στρατηγικών έγκαιρης αναγνώρισης αυτών επιτείνει τα προβλήματα.

Οι αλλαγές στον τρόπο συμπεριφοράς σε ατομικό και κοινωνικό επίπεδο και η ετοιμότητα του συστήματος υγείας θα καθορίσουν την ορθή & ταχεία αντιμετώπιση των παθογόνων. Η διάθεση πόρων στην κατεύθυνση της πρόληψης και έγκαιρης διάγνωσης θα επιφέρει πολλαπλάσια μακροπρόθεσμα οφέλη. Δε θα πρέπει επίσης να αγνοείται πως είναι απαραίτητη η κατανόηση των κανόνων καλής πρακτικής και η συμμόρφωση με αυτούς.

Είναι σαφές βέβαια πως τα παιδιά με καρκίνο μπορεί να νοσήσουν από λοίμωξη **ακόμη και αν όλες οι κατευθυντήριες οδηγίες ακολουθηθούν με πιστή ακρίβεια**. Σε κάθε περίπτωση, νέες στρατηγικές που περιλαμβάνουν την επιτήρηση, έρευνα, πρόληψη, έλεγχο και έγκαιρη αντιμετώπιση θα πρέπει να αναπτυχθούν.

10. Βιβλιογραφία

1. Gurney J, Bondy M, "Epidemiology of childhood cancer," in Principles and Practice of Pediatric Oncology, A. P. Pizzo and D. G. Poplack, Eds., chapter 1, pp. 1–13, Lippincott-Raven, Philadelphia, Pa, USA, 5th edition, 2006.
2. Brenner H. Up-to-date survival curves of children with cancer by period analysis. *Br J Cancer*. 2003;88:1693–1697.
3. Johannsen KH, Handrup MM, Lausen B, et al. High frequency of streptococcal bacteraemia during childhood AML therapy irrespective of dose of cytarabine. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:1154-1160.
4. Castagnola E, Conte M, Parodi S, et al. Incidence of bacteremias and invasive mycoses in children with high risk neuroblastoma. *Pediatr. Blood Cancer*. 2007;49:672–677.
5. Rackoff W.R., Ge J, Sather H.N., et al. Central venous catheter use and the risk of infection in children with acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *J. Pediatr. Hematol. Oncol*. 1999;21:260–267.
6. Paulus S.C., van Saene H.K., Hemsworth S., et al. A prospective study of septicaemia on a paediatric oncology unit: a three-year experience at The Royal Liverpool Children's Hospital, Alder Hey, UK. *Eur. J. Cancer*. 2005;41:2132–2140.
7. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2012;30:4427–4438
8. Vedi A, Pennington V, O'Meara M, et al. Management of fever and neutropenia in children with cancer. *Support Care Cancer*. 2015;23:2079–2087
9. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, et al. Prospective validation of a risk prediction model for severe sepsis in children with cancer and high-risk febrile neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:1318–1323.
10. Orme LM, Babl FE, Barnes C, et al. Outpatient versus inpatient IV antibiotic management for pediatric oncology patients with low risk febrile neutropenia: a randomised trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61:1427–1433.
11. Abrahamsson J, Pålman M, Mellander L. Interleukin 6, but not tumour necrosis factor-alpha, is a good predictor of severe infection in febrile neutropenic and non-neutropenic children with malignancy. *Acta Paediatr*. 1997;86:1059-1064.
12. Wicki S, Keisker A, Aebi C, et al. Risk prediction of fever in neutropenia in children with cancer: a step towards individually tailored supportive therapy? *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51:778-83.
13. Walsh TJ, Roilides E, Groll AH, et al. Infectious complications in pediatric cancer patients. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. pp. 1269–1329.

14. Mullen CA, Buchanan GR. Early hospital discharge of children with cancer treated for fever and neutropenia: Identification and management of the low-risk patient. *J Clin Oncol* 1990;8:1998–2004.
15. Castagnola E, Paola D, Giacchino R, et al. Economic aspects of empiric antibiotic therapy for febrile neutropenia in children with cancer. *Support Care Cancer* 1998;6:524–528.
16. Tamburro R. Pediatric cancer patients in clinical trials of sepsis: factors that predispose to sepsis and stratify outcome. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6 (suppl):S87–91.
17. Asturias EJ, Corral JE, Quezada J. Evaluation of six risk factors for the development of bacteremia in children with cancer and febrile neutropenia. *Curr Oncol*. 2010;17:59-63.
18. Allen RC, Holdsworth MT, Johnson CA, et al. Risk determinants for catheter-associated blood stream infections in children and young adults with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51:53-58.
19. Adler A, Yaniv I, Steinberg R, et al. Infectious complications of implantable ports and Hickman catheters in paediatric haematology - oncology patients. *J Hosp Infect*. 2006;62:358-365
20. Salstrom JL, Coughlin RL, Pool K, et al. Pediatric patients who receive antibiotics for fever and neutropenia in less than 60 min have decreased intensive care needs. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62:807–815.
21. Haeusler GM, Carlesse F, Phillips RS. An updated systematic review and meta-analysis of the predictive value of serum biomarkers in the assessment of fever during neutropenia in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:e390–396
22. de Oliveira BM. Use of biomarkers in the management of febrile neutropenia episodes in children with cancer. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2016;38:93-94.
23. Phillips RS, Wade R, Lehrnbecher T, et al. Systematic review and meta-analysis of the value of initial biomarkers in predicting adverse outcome in febrile neutropenic episodes in children and young people with cancer. *BMC Med*. 2012;10:6
24. Macher E, Dubos F, Garnier N, et al. Predicting the risk of severe bacterial infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Ped Blood Cancer*. 2010;55:662–667.
25. Beekmann SE, Diekema DJ, Chapin KC, et al. Effects of rapid detection of bloodstream infections on length of hospitalization and hospital charges. *J Clin Microbiol*. 2003;41:3119-3125.
26. Katz JA, Mustafa MM, Bash RO, Cash JV, Buchanan GR. Value of C-reactive protein determination in the initial diagnostic evaluation of the febrile, neutropenic child with cancer. *Pediatr Infect Dis J*. 1992;11:708-712.

27. Alexander S et al. Infectious complications in pediatric cancer patients. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and practice of pediatric oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:1239–1283.
28. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Infectious Diseases Society of America. 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:e56-93.
29. Wilson MZ, Rafferty C, Deeter D, et al. Attributable costs of central line-associated bloodstream infections in a pediatric hematology/oncology population. Am J Infect Control. 2014;42:1157-1160.
30. Alexander S et al. Prevention of bacterial infection in pediatric oncology: what do we know, what can we learn Pediatr Blood Cancer. 2012;59:16-20.
31. Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R, et al. Fever in the pediatric and young adult patient with cancer. A prospective study of 1001 episodes. Medicine (Baltimore). 1982;61:153-165.
32. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. J Intraven Nurs 2001;24:180–205.
33. Δογάνης Δ. Παιδιά με καρκίνο και λοίμωξη. Πρακτικά 9ου σεμιναρίου του Ογκολογικού τμήματος του Νοσ. Παιδών «Π.&Α. Κυριακού». Αθήνα 28-29/11/14.
34. Doganis D, Asmar B, Yankelevich M, et al. Predictive factors for blood stream infections in children with cancer. Pediatr Hematol Oncol. 2013;30:403-415.
35. Alexander FE, Boyle P, Carli PM, et al. Spatial clustering of childhood leukaemia: summary results from the EUROCLUS project. Br J Cancer. 1998;77:818–824.
36. Haupt R, Romanengo M, Fears T, et al. Incidence of septicaemias and invasive mycoses in children undergoing treatment for solid tumours: a 12-year experience at a single Italian institution. Eur J Cancer. 2001;37:2413–2419.
37. Moskalewicz RL, Isenalumhe LL, Luu C, et al. Bacteremia in non-neutropenic pediatric oncology patients with central venous catheters in the ED. Am J Emerg Med. 2017;35:20-24.
38. Doganis D, Tsofia M, Dana H, et al. Compliance with immunization against H1N1 influenza virus among children with cancer. Pediatr Hematol Oncol. 2013;30:149-53.
39. Demaret P, Pettersen G, Hubert P et al. The critically-ill pediatric hemato - oncology patient: epidemiology, management, and strategy of transfer to the pediatric intensive care unit. Annals of Intensive Care. 2012;2:1-11
40. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, et al. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. Pediatr Crit Care Med. 2005;6:2–8.

41. Zafrani L, Azoulay E. How to treat severe infections in critically ill neutropenic patients? *BMC Infect Dis.* 2014;14:512.
42. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993;328:1323–1332.
43. Pizzo PA. Infectious complications in the child with cancer. Pathophysiology of the compromised host and the initial evaluation and management of the febrile cancer patient. *J Pediatr.* 1981;98:341-354.
44. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2007;45:1296-1304.
45. Mueller EL, Sabbatini A, Gebremariam A, et al. Why pediatric patients with cancer visit the emergency department: United States, 2006-2010. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:490–495.
46. Kesik V, Ataş E, Gülcan Kurt Y, et al. Adrenomedullin predicts high risk and culture positivity in children with solid tumors suffering from neutropenic fever. *J Infect Chemother.* 2016;22:617-621.
47. Lehrnbecher T, Venzon D, de Haas M, et al. Assessment of measuring circulating levels of interleukin-6, interleukin-8, C-reactive protein, soluble Fc gamma receptor type III, and mannose-binding protein in febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis.* 1999;29:414-419.
48. Fletcher M, Hodgkiss H, Zhang S, et al. Prompt administration of antibiotics is associated with improved outcomes in febrile neutropenia in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1299-1306
49. Buchanan GR. Approach to the treatment of the febrile cancer patient with low-risk neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7:919–936.
50. Chanock SJ. A review of antibacterial and antifungal therapy in the febrile child with neutropenia induced by antineoplastic therapy. *Int J Pediatr Hematol Oncol* 1998;4:459–472.
51. Badurdeen S, Hodge G, Osborn M, et al. Elevated serum cytokine levels using cytometric bead arrays predict culture-positive infections in childhood oncology patients with febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012;34:e36-38.
52. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, et al. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer.* 1996;77:791-798.
53. Chanock S. Evolving risk factors for infectious complications of cancer therapy. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1993;7:771–794.

54. Rosenman M, Madsen K, Hui S, et al. Modeling administrative outcomes in fever and neutropenia: Clinical variables significantly influence length of stay and hospital charges. *J Pediatr Hematol/Oncol* 2002;24:263–268.
55. Teuffel O, Amir E, Alibhai SM, et al. Cost-effectiveness of outpatient management for febrile neutropenia in children with cancer. *Pediatrics* 2011;127:e279–e286.
56. Richet HM, Andremont A, Tancrede, et al. Risk factors for candidemia in patients with acute lymphocytic leukemia. *Rev Infect Dis*. 1991;13: 211-215.
57. Ammann RA, Hirt A, Lüthy AR, et al. Predicting bacteremia in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:61-67.
58. Ammann RA, Laws HJ, Schrey D, et al. Bloodstream infection in paediatric cancer centres--leukaemia and relapsed malignancies are independent risk factors. *Eur J Pediatr*. 2015;174:675-686.
59. Madsen K, Rosenman M, Hui S, et al. Value of electronic data for model validation and refinement: bacteremia risk in children with fever and neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24:256-62.
60. Bartholomew F, Aftandilian C, Andrews J, et al. Evaluation of febrile, non-neutropenic pediatric oncology patients with central venous catheters who are not given empiric antibiotics. *J Pediatr*. 2015;166:157-162.
61. Lücking V, Rosthøj S. Prediction of bacteremia in children with febrile episodes during chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013;30:131-140.
62. Choi SW, Chang L, Hanauer DA, et al. Rapid reduction of central line infections in hospitalized pediatric oncology patients through simple quality improvement methods. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:262–269.
63. Meckler G, Lindemulder S. Fever and neutropenia in pediatric patients with cancer. *Emerg Med Clin North Am*. 2009;27:525–544.
64. Koçak U, Rolston KV, Mullen CA. Fever and neutropenia in children with solid tumors is similar in severity and outcome to that in children with leukemia. *Support Care Cancer*. 2002;10:58-64.
65. Aledo A, Heller G, Ren L, et al. Septicemia and septic shock in pediatric patients:140 consecutive cases on a pediatric hematology-oncology service. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1998;20:215–221.
66. Bodey G, Buckley M, Sathe Y, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med*. 1966;64:328–340.
67. Elward AM, Hollenbeak CS, Warren DK, et al. Attributable cost of nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients. *Pediatrics*. 2005;115:868–872.

68. Warren DK, Quadir WW, Hollenbeak CS, et al. Attributable cost of catheter-associated bloodstream infections among intensive care patients in a nonteaching hospital. *Crit Care Med*. 2006;34:2084–2089.
69. Aquino VM, Cost C, Gomez A, et al. Predictive value of interleukin-5 and monocyte chemotactic protein-1 for bacteremia in children with febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012;34:e241-245.
70. Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, et al. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol*. 1996;14:919–924.
71. Chisholm JC, Dommett R. The evolution towards ambulatory and day-case management of febrile neutropenia. *Br J Haematol*. 2006;135:3–16.
72. Hartel C, Deuster M, Lehrnbecher T, et al. Current approaches for risk stratification of infectious complications in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49:767–773.
73. Mullen CA, Petropoulos D, Roberts WM, et al. Outpatient treatment of fever and neutropenia for low risk pediatric cancer patients. *Cancer*. 1999;86:126–134.
74. Aquino VM, Herrera L, Sandler ES, et al. Oral ciprofloxacin in the outpatient management of febrile neutropenic children with cancer at lower risk of bacteremia. *Cancer*. 2000;16:1710–1714.
75. Rubenstein RB, Rolston K, Benjamin RS, et al. Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer*. 1993;71:3640–3646.
76. Kitanovski L, Jazbec J, Hojker S, et al. Diagnostic accuracy of lipopolysaccharide-binding protein for predicting bacteremia/clinical sepsis in children with febrile neutropenia: comparison with interleukin-6, procalcitonin, and C-reactive protein. *Support Care Cancer*. 2014;22:269-277.
77. Irfan S, Idrees F, Mehraj V, et al. Emergence of carbapenem resistant gram neg and vancomycin resistant gram positive organisms in bacteremic isolates of febrile neutropenic patients: a descriptive study. *BMC Infect Dis*. 2008;8:80.
78. Reitman AJ, Pisk RM, Gates JV et al. Serial procalcitonin levels to detect bacteremia in febrile neutropenia. *Clin Pediatr (Phila)*. 2012;51:1175-1183.
79. Elting LS, Lu C, Escalante CP, et al. Outcomes and cost of outpatient or inpatient management of 712 patients with febrile neutropenia. *J Clin Oncol*. 2008;26:606-611.
80. Hann I, Viscoli C, Paesmans M, et al. A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults. *Br J Haematol*. 1997;99:580-588.
81. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002;34:730-751.
82. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, et al. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol*. 1992;10:316-322.

83. Alexander SW, Wade KC, Hibberd PL, et al. Evaluation of risk prediction criteria for episodes of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24:38-42.
84. Ammann RA, Hirt A, Luthy AR, et al. Identification of children presenting with fever in chemotherapy-induced neutropenia at low risk for severe bacterial infection. *Med Pediatr Oncol*. 2003;41:436-443.
85. Hakim H, Flynn PM, Srivastava DK, et al. Risk prediction in pediatric cancer patients with fever and neutropenia. *Pediatric Infect Dis*. 2010;29:53-59.
86. Holdsworth M, Hanrahan J, Albanese B, et al. Outpatient management of febrile neutropenia in children with cancer. *Paediatr Drugs*. 2003;5:443-455.
87. Jones GR, Konsler GK, Dunaway RP, et al. Infection risk factors in febrile, neutropenic children and adolescents. *Pediatr Hematol Oncol*. 1996;13:217-229.
88. Rondinelli PI, Ribeiro Kde C, de Camargo B. A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006;28:665-670.
89. Karthaus M, Egerer G, Jurgens H. Outpatient treatment of cancer patients with fever and neutropenia. *Antibiot Chemother*. 2000;50:47-58.
90. Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, et al. "Low-risk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol*. 2000;18:1012-1019.
91. Santolaya ME, Alvarez AM, Aviles CL, et al. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever, and neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2002;35:678-683.
92. Santolaya ME, Alvarez AM, Aviles CL, et al. Predictors of severe sepsis not clinically apparent during the first twenty-four hours of hospitalization in children with cancer, neutropenia, and fever: a prospective, multicenter trial. *Pediatric Infect Dis*. 2008;27:538-543.
93. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. *J Clin Oncol* 2001;19:3415-3421.
94. Kelly MJ, Vivier PM, Panken TM, et al. Bacteremia in Febrile Non neutropenic Pediatric Oncology Patients. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:83-87.
95. Esbenshade AJ, Di Pentima MC, Zhao Z, et al. Development and Validation of a Prediction Model for Diagnosing Blood Stream Infections in Febrile, Non-Neutropenic Children With Cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:262-268.
96. Gorelick MH, Owen WC, Seibel NL, et al. Lack of association between neutropenia and the incidence of bacteremia associated with indwelling central venous catheters in febrile pediatric cancer patients. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:506-510.

97. Laws HJ, Kobbe G, Dilloo D, et al. Surveillance of nosocomial infections in paediatric recipients of bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation during neutropenia, compared with adult recipients. *J Hosp Infect.* 2005;62:80–88.
98. Simon A, Ammann RA, Bode U, et al. Nosocomial infections in pediatric cancer patients: results of a prospective surveillance study from 7 university hospitals in Germany and Switzerland. *BMC Infect Dis.* 2008;8:70.
99. Miedema KG, Winter RH, Ammann RA, et al. Bacteria causing bacteremia in pediatric cancer patients presenting with febrile neutropenia—species distribution and susceptibility patterns. *Support Care Cancer.* 2013;21:2417–2426.
100. Ammann RA, Tissing WJ, Phillips B. Rationalizing the approach to children with fever in neutropenia. *Curr Opin Infect Dis.* 2012;25:258–265.
101. Baorto EP, Aquino VM, Mullen CA, et al. Clinical parameters associated with low bacteremia risk in 1100 pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Cancer.* 2001;92:909–913.
102. Kaul S, Korgenski EK, Ying J, et al. A retrospective analysis of treatment-related hospitalization costs of pediatric, adolescent, and young adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Med.* 2016;5:221–229.
103. Rosenman MB, Vik T, Hui SL, et al. Hospital resource utilization in childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005;27:295–300.
104. Dulisse B, Li X, Gayle JA, Barron RL, et al. A retrospective study of the clinical and economic burden during hospitalizations among cancer patients with febrile neutropenia. *J Med Econ.* 2013;16:720–735.
105. Acharya S, Hsieh S, Shinohara ET, et al. Effects of Race/Ethnicity and Socioeconomic Status on Outcome in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016;38:350–354.
106. Bona K, Dussel V, Orellana L, et al. Economic impact of advanced pediatric cancer on families. *J Pain Symptom Manage.* 2014;47:594–603.
107. Caplin DA, Smith KR, Ness KK, et al. Effect of Population Socioeconomic and Health System Factors on Medical Care of Childhood Cancer Survivors: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2017;6:74–82.
108. Miedema B, Easley J, Fortin P, et al. The economic impact on families when a child is diagnosed with cancer. *Curr Oncol.* 2008;15:173–178.
109. Metzger ML, Howard SC, Fu LC, et al. Outcome of childhood acute lymphoblastic leukaemia in resource-poor countries. *Lancet Lond Engl.* 2003;362:706–708.
110. Smits-Seemann RR, Kaul S, Hersh AO, et al. ReCAP: gaps in insurance coverage for pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Oncol Pract.* 2016;12:175–176.

111. Knoble N, Alderfer M, Hossain M. Socioeconomic status and childhood AML mortality risk: Analysis of SEER data. *Cancer Epidemiol.* 2016;44:101-108.
112. Bhatia S, Sather H, Heerema N, et al. Racial and ethnic differences in survival of children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2002;100:1957-64.
113. Austin MT, Hamilton E, Zebda D, et al. Health disparities and impact on outcomes in children with primary central nervous system solid tumors. *J Neurosurg Pediatr.* 2016;18:585-593.
114. Austin MT, Nguyen H, Eberth JM, et al. Health disparities are important determinants of outcome for children with solid tumor malignancies. *J Pediatr Surg.* 2015;50:161-166.
115. Kadan-Lottick NS, Ness KK, Bhatia S, et al. Survival variability by race and ethnicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA.* 2003;290:2008-2014.
116. Pollock BH, DeBaun MR, Camitta BM, et al. Racial differences in the survival of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2000;18:813-823.
117. Walsh A, Chewning J, Li X, et al. Inferior outcomes for black children with high risk acute lymphoblastic leukemia and the impact of socioeconomic variables. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64:267-274.
118. Pui C-H, Sandlund JT, Pei D, et al. Results of therapy for acute lymphoblastic leukemia in black and white children. *JAMA.* 2003;290:2001-2007.
119. Njoku K, Basta N, Mann KD, et al. Socioeconomic variation in survival from childhood leukaemia in northern England, 1968-2010. *Br J Cancer.* 2013;108:2339-2345.
120. Lindahl Norberg A, Montgomery SM, Bottai M, et al. Short-term and long-term effects of childhood cancer on income from employment and employment status: A national cohort study in Sweden. *Cancer.* 2017;123:1238-1248.
121. Mader L, Rueegg CS, Vetsch J, et al. Employment Situation of Parents of Long-Term Childhood Cancer Survivors. *PLoS One.* 2016;11:e0151966.
122. Jabeen K, Ashraf MS, Iftikhar S, et al. The Impact of Socioeconomic Factors on the Outcome of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Treatment in a Low/Middle Income Country (LMIC). *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016;38:587-596.
123. Rodriguez-Galindo C, Friedrich P, Morrissey L, et al. Global challenges in pediatric oncology. *Curr Opin Pediatr.* 2013;25:3-15.
124. Bonilla M, Moreno N, Marina N, et al. Acute lymphoblastic leukemia in a developing country: preliminary results of a nonrandomized clinical trial in El Salvador. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2000;22:495-501.
125. Howard SC, Pedrosa M, Lins M, et al. Establishment of a pediatric oncology program and outcomes of childhood acute lymphoblastic leukemia in a resource-poor area. *JAMA.* 2004;291:2471-2475.

126. Centre for Reviews and Dissemination. Systematic Review: CRD's Guidance for Undertaking Reviews in Health Care. York, UK: University of York; 2009.
127. Loeffen EA, Brinksma A, Miedema KG, et al. Clinical implications of malnutrition in childhood cancer patients--infections and mortality. *Support Care Cancer*. 2015;23:143-150.
128. Yacobovich J, Ben-Ami T, Abdalla T, et al. Patient and central venous catheter related risk factors for blood stream infections in children receiving chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62:471-476.
129. Paganini H, Staffolani V, Zubizarreta P, et al. Viridans streptococci bacteraemia in children with fever and neutropenia: a case-control study of predisposing factors. *Eur J Cancer*. 2003;39:1284-1289.
130. Kelly MS, Conway M, Wirth KE, et al. Microbiology and risk factors for central line-associated bloodstream infections among pediatric oncology outpatients: a single institution experience of 41 cases. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;35:e71-76.
131. Ali BA, Hirmas N, Tamim H, et al. Approach to Non-Neutropenic Fever in Pediatric Oncology Patients-A Single Institution Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62:2167-2171.
132. Krenn T, Fleischhack G, Moser O, et al. Bloodstream infections in paediatric cancer patients. Prospective comparative study in 2 university hospitals. *Klin Padiatr*. 2011;223:335-340.
133. Hazan G, Ben-Shimol S, Fruchtman Y, et al. Clinical and laboratory parameter dynamics as markers of blood stream infections in pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014;36:e275-279.
134. Rogers AE, Eisenman KM, Dolan SA, et al. Risk factors for bacteremia and central line-associated blood stream infections in children with acute myelogenous leukemia: A single-institution report. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64.
135. Smith TL, Pullen GT, Crouse V, et al. Bloodstream infections in pediatric oncology outpatients: a new healthcare systems challenge. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23:239-243.
136. Rinke ML, Milstone AM, Chen AR, et al. Ambulatory pediatric oncology CLABSIs: epidemiology and risk factors. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:1882-1889.
137. Kelly M, Conway M, Wirth K, et al. Moving CLABSI prevention beyond the intensive care unit: risk factors in pediatric oncology patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32:1079-1085.
138. Taveira MR, Lima LS, de Araújo CC, et al. Risk factors for central line-associated bloodstream infection in pediatric oncology patients with a totally implantable venous access port: A cohort study. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64:336-342.

139. Spasova MI, Grudeva-Popova JG, Kostyanev SS, et al. Risk index score for bacteremia in febrile neutropenic episodes in children with malignancies. *J BUON*. 2009;14:411-418.
140. Mueller EL, Walkovich KJ, Mody R, et al. Hospital discharges for fever and neutropenia in pediatric cancer patients: United States, 2009. *BMC Cancer*. 2015;15:388.
141. Ammann RA, Bodmer N, Simon A, et al. Serum Concentrations of Mannan-Binding Lectin (MBL) and MBL-Associated Serine Protease-2 and the Risk of Adverse Events in Pediatric Patients With Cancer and Fever in Neutropenia. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2013;2:155-161.
142. Castagnola E, Caviglia I, Pistorio A, et al. Bloodstream infections and invasive mycoses in children undergoing acute leukaemia treatment: a 13-year experience at a single Italian institution. *Eur J Cancer*. 2005;41:1439-1445.
143. Richardson MW, Grewal SS, Visintainer PF. Emesis predicts bacteremia in immunocompromised children with central venous catheters and fever. *Cancer*. 2009;115: 3335-3340.
144. Viscoli C, Castagnola E, Giacchino M, et al. Bloodstream infections in children with cancer: a multicentre surveillance study of the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology. Supportive Therapy Group-Infectious Diseases Section. *Eur J Cancer*. 1999;35:770-774.
145. Cost CR, Stegner MM, Leonard D, et al. IL-8 predicts pediatric oncology patients with febrile neutropenia at low risk for bacteremia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013;35:206-211.
146. Nachman J, Sather HN, Gaynon PS, et al. Augmented Berlin- Frankfurt-Munster therapy abrogates the adverse prognostic significance of slow early response to induction chemotherapy for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features: A report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1997;15:2222-2230.
147. Petrilli AS, Melarango R, Barros kW, et al. Fever and neutropenia in children with cancer: a therapeutic approach related to the underlying disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12:916-921.
148. Finlay JL, Boyett JM, Yates AJ, et al. Randomized phase III trial in childhood high-grade astrocytoma comparing vincristine, lomustine, and prednisone with the eight-drugs-in-1- day regimen. *J Clin Oncol*. 1995; 13:112-123.
149. Arndt C, Tefft M, Gehan E, et al. A feasibility, toxicity, and early response study of etoposide, ifosfamide, and vincristine for the treatment of children with rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) IV pilot study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1997;19:124-129.
150. Tubergen DG, Gilchrist GS, O'Brien RT, et al. Improved outcome with delayed intensification for children with acute lymphoblastic leukemia and intermediate presenting features: a Children's Cancer Group phase III trial. *J Clin Oncol*. 1993;11:527-537.

151. Gaynon PS, Steinherz PG, Bleyer WA, et al. Improved therapy for children with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting features: a follow-up report of the Children's Cancer Group Study CCG-106. *J Clin Oncol.* 1993;11:2234-2242.
152. Gamis AS, Howells WB, DeSwarte- Wallace J, et al. Alpha hemolytic streptococcal infection during intensive treatment for acute myeloid leukemia: a report from the Children's Cancer Group study CCG-2891. *J Clin Oncol.* 2000;18:1845-1855.
153. Lai HP, Hsueh PR, Chen YC, et al. Bacteremia in hematological and oncological children with febrile neutropenia: experience in a tertiary medical center in Taiwan. *Microbiol Immunol Infect.* 2003;36:197-202.
154. Rahiala J, Perkkiö M, Riikonen P. Infections occurring during the courses of anticancer chemotherapy in children with ALL: a retrospective analysis of 59 patients. *Pediatr Hematol Oncol.* 1998;15:165-174.
155. Apro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer.* 2006; 42:2433-2453.
156. Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smit HJ, et al. Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: A Dutch randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2005;23:7974-7984.
157. Schlapbach LJ, Aebi C, Otth M, et al. Serum levels of mannose-binding lectin and the risk of fever in neutropenia pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;49:11-16.
158. Neth O, Hann I, Turner MW, et al. Deficiency of mannose-binding lectin and burden of infection in children with malignancy: A prospective study. *Lancet* 2001;358:614-618.
159. Schlapbach LJ, Aebi C, Otth M, et al. Deficiency of mannose-binding lectin-associated serine protease-2 associated with increased risk of fever and neutropenia in pediatric cancer patients. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:989-994.
160. Inaba H, Gaur AH, Cao X, et al. Feasibility, efficacy, and adverse effects of outpatient antibacterial prophylaxis in children with acute myeloid leukemia. *Cancer.* 2014;120:1985-1992.
161. Dix D, Cellot S, Price V, et al. Association between corticosteroids and infection, sepsis, and infectious death in pediatric AML: results from the Canadian infections in AML research group. *Clin Infect Dis.* 2012;55:1608-1614.
162. Eldridge B, Elizabeth D Knackstedt, et al. Characterization of bacteremia and healthcare cost burden in ALL patients admitted with febrile neutropenia at a children's hospital. *J Clin Oncol.* 2015 (suppl; abstr e21036).
163. Srinivasan A, Wang C, Srivastava DK, et al. Timeline, epidemiology, and risk factors for bacterial, fungal, and viral infections in children and adolescents after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19:94-101.

164. Mullen CA, Nair J, Sandesh S, et al. Fever and neutropenia in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Bone Marrow Transplant.* 2000;25:59-65.
165. Kersun LS, Propert KJ, Lautenbach E, et al. Early bacteremia in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients on oral antibiotic prophylaxis. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;45:162-169.
166. Barbaric D, Curtin J, Pearson L, et al. Role of hydrochloric acid in the treatment of central venous catheter infections in children with cancer. *Cancer.* 2004;101:1866-1872.
167. Madsen M, Rosthøj S. Impact of hydrochloric acid instillations on salvage of infected central venous catheters in children with acute lymphoblastic leukemia. *Scand J Infect Dis.* 2013;45:38-44.
168. Abbas A, Fryer CJ, Paltiel C, et al. Factors influencing central line infections in children with acute lymphoblastic leukemia: Results of a single institutional study. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;42:325-331.
169. Farr BM. Vascular catheter related infections in cancer patients. *Surg Oncol Clin N Am.* 1995;4:493-503.
170. McLean TW, Fisher CJ, Snively BM, et al. Central venous lines in children with lesser risk acute lymphoblastic leukemia: Optimal type and timing of placement. *J Clin Oncol.* 2005;23:3024-3029.
171. Decker MD, Edwards KM. Central venous catheter infections. *Pediatr Clin North Am.* 1988;35:579-612.
172. Safdar N, Maki DG. The pathogenesis of catheter-related BSI with non cuffed short-term central venous catheters. *Intensive Care Med.* 2004;30:62-67.
173. Sotir MJ, Lewis C, Bisher EW, et al. Epidemiology of device associated infections related to a long-term implantable vascular access device. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20:187-191.
174. Johnson PR, Decker MD, Edwards KM, et al. Frequency of Broviac catheter infections in pediatric oncology patients. *J Infect Dis.* 1986;154:570-578.
175. Wurzel CL, Halom K, Feldman JG, et al. Infection rates of Broviac- Hickman catheters and implantable venous devices. *Am J Dis Child.* 1988;142:536-540.
176. Harms D, Görtitz I, Lambrecht W, et al. Infectious risks of Broviac catheters in children with neoplastic diseases: a matched pairs analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 1992;11:1014-1018.
177. Wacker P, Bugmann P, Halperin DS, et al. Comparison of totally implanted and external catheters in paediatric oncology patients. *Eur J Cancer.* 1992;28A:841-844.
178. Handrup MM, Møller JK, Frydenberg M, et al. Placing of tunneled central venous catheters prior to induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;55:309-313.

179. Newman N, Issa A, Greenberg D, et al. Central venous catheter-associated bloodstream infections. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59:410-414.
180. Hord JD, Lawlor J, Werner E, et al. Central Line Associated Blood Stream Infections in Pediatric Hematology / Oncology Patients With Different Types of Central Lines. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63:1603-1607.
181. Wurzel CL, Halom K, Feldman JG, et al. Infection rates of Broviac- Hickman catheters and implantable venous devices. *AmJ Dis Child*. 1988;142:536-540.
182. Flynn PM, Willis B, Gaur AH, et al. Catheter design influences recurrence of catheter-related bloodstream infection in children with cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21:3520-3525.
183. Ross MN, Haase GM, Poole MA, et al. Comparison of totally implanted reservoirs with external catheters as venous access devices in pediatric oncologic patients. *Surg Gynecol Obstet* 1988;167:141-144.
184. Smith TL, Pullen GT, Crouse V, et al. Bloodstream infections in pediatric oncology outpatients: A new healthcare systems challenge. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:239-243.
185. Becton DL, Kletzel M, Golladay ES, et al. An experience with an implanted port system in 66 children with cancer. *Cancer*. 1988 Jan;61:376-378.
186. Strum S, McDermed J, Korn A, et al. Improved methods for venous access: The port-a-cath: a totally implanted catheter system. *J Clin Oncol*. 1986; 4:596-603.
187. Brincker H, Saeter G. Fifty-five patient years' experience with a totally implanted system for intravenous chemotherapy. *Cancer*. 1986;57:1124-1129.
188. Groeger JS, Lucas AB, Thaler HT, et al. Infectious morbidity associated with long term use of venous access devices in patients with cancer. *Ann Intern Med*. 1993;119:1168-1174.
189. Schwartz RE, Groeger JS, Coit DG. Subcutaneously implanted central venous access devices in cancer patients. *Cancer* 1997;79:1635-1640.
190. Ingram J, Weitzman S, Greenberg ML, et al. Complications of indwelling venous access lines in the paediatric haematology patient: a prospective comparison of external venous catheters and subcutaneous ports. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1991;13:130-136.
191. Elishoov H, Or R, Strauss D, et al. Nosocomial colonization, septicemia, and Hickman/Broviac catheter-related infections in bone marrow transplant recipients: a 5-year prospective study. *Medicine*. 1998;77:83-101.
192. Stamou SC, Maltezou HC, Pourtsidis A, et al. Hickman- Broviac catheter related infections in children with malignancies. *Mt Sinai J*. 1999;66:320-326.
193. Rotstein C, Brock L, Roberts RS. The incidence of first Hickman catheter-related infection and predictors of catheter removal in cancer patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1995;16:451-458.

194. Yip C, Rotstein C. Hickman catheter-related infections in patients with cancer. *Int J Antimicrob Agents*. 1998;10:181–189.
195. Mermel L, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1–45.
196. Simon A, Bode U, Beutel K. Diagnosis and treatment of catheter-related infections in paediatric oncology: an update. *Clin Microbiol Infect*. 2006;2:606–620.
197. Cesaro S, Corro R, Pelosin A, et al. A prospective survey on incidence and outcome of Broviac/Hickman catheter-related complications in pediatric patients affected by hematological and oncological diseases. *Ann Hematol*. 2004;83:183–
198. Adler A, Yaniv I, Solter E, et al. Catheter-associated bloodstream infections in pediatric hematology-oncology patients: factors associated with catheter removal and recurrence. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006;28:23–28.
199. Mirro Jr J, Rao BN, Stokes DC, et al. A prospective study of Hickman/Broviac catheters and implantable ports in pediatric oncology patients. *J Clin Oncol*. 1989;7:214–222.
200. Wiener ES, McGuire P, Stolar CJH, et al. The CCSG prospective study of venous access devices: an analysis of insertions and causes for removal. *J Pediatr Surg*. 1992;27:155–164.
201. Dumichen MJ, Seeger K, Lode HN, et al. Randomized controlled trial of taurolidine citrate versus heparin as catheter lock solution in paediatric patients with haematological malignancies. *J Hosp Infect*. 2012;80:304–309.
202. Handrup MM, Moller JK, Schroder H. Central venous catheters and catheter locks in children with cancer: a prospective randomized trial of taurolidine versus heparin. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:1292–1298.
203. Simon A, Ammann RA, Wiszniewsky G, et al. Taurolidine-citrate lock solution (TauroLock™) significantly reduces CVAD-associated Gram positive infections in paediatric cancer patients. *BMC Infect Dis*. 2008;8:102.
204. Simon A, Graf N, Furtwangler R. Results of a multicentre survey evaluating clinical practice of Port and Broviac management in paediatric oncology. *Klin Padiatr*. 2013;225:145–151.
205. Bisseling TM, Willems MC, Versleijen MW, et al. Taurolidine lock is highly effective in preventing catheter-related bloodstream infections in patients on home parenteral nutrition: a heparin-controlled prospective trial. *Clin Nutr*. 2010;29:464–468.
206. Ke ZY, Xu L, Zhang TT, Mo YL, et al. A prospective study of febrile episodes in inpatient children on chemotherapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:968–970.
207. Sonabend RY, McKay SV, Okcu MF, et al. Hyperglycemia during induction therapy is associated with increased infectious complications in childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51:387–392.

208. Tamburro R. Pediatric cancer patients in clinical trials of sepsis: factors that predispose to sepsis and stratify outcome. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(suppl):S87-91.
209. Griffin TC, Buchanan GR: Hematologic predictors of bone marrow recovery in neutropenic patients hospitalized for fever: Implications for discontinuation of antibiotics and early discharge from the hospital. *J Pediatr*. 1992;121:28-33.
210. Riikonen P, Jalanko H, Hovi L, et al. Fever and neutropenia in children with cancer: diagnostic parameters at presentation. *Acta Paediatr*. 1993;82:271-275.
211. Fleischhack G, Kambeck I, Cipic D, et al. Procalcitonin in paediatric cancer patients: its diagnostic relevance is superior to that of C-reactive protein, interleukin 6, interleukin 8, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumour necrosis factor receptor II. *Br J Haematol*. 2000;111:1093-1102.
212. Secmeer G¹, Devrim I, Kara A, et al. Role of procalcitonin and CRP in differentiating a stable from a deteriorating clinical course in pediatric febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29:107-11.
213. Peltola H, Saarinen UM, Siimes MA. CRP in rapid diagnosis and follow-up of bacterial septicemia in children with leukemia. *Pediatr Infect Dis*. 1983;2:370-3.
214. Spasova MI, Terzieva DD, Tzvetkova TZ, et al. Interleukin-6, interleukin-8, interleukin-10, and C-reactive protein in febrile neutropenia in children with malignant diseases. *Folia Med (Plovdiv)*. 2005;47:46-52.
215. Riikonen P, Saarinen UM, Teppo AM, et al. Cytokine and acute-phase reactant levels in serum of children with cancer admitted for fever and neutropenia. *J Infect Dis*. 1992;166:432-436.
216. Riikonen P, Saarinen U, Perkkio M, et al. Changing pattern of treatment policies invalidates the use of CRP level and hyponatremia as indicators of sepsis in children with malignancies. *Pediatr Hematol Oncol*. 1992;9: 365-372.
217. Rose P, Johnson S, Meakin M, et al. Serial study of C-reactive protein during infection in leukemia. *J Clin Pathol*. 1981;34:263-266.
218. Peltola H, Jaakkola M. C-reactive protein in early detection of bacteremic versus viral infections in immunocompetent and compromised children. *J Pediatr* 1988;113:641- 646.
219. Santolaya ME, Cofre J, Beresi V. C-reactive protein: a valuable aid for the management of febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis*. 1994;18:589 -595.
220. Fleischhack G, Cipic D, Juettner J, et al. Procalcitonin-a sensitive inflammation marker of febrile episodes in neutropenic children with cancer. *Intensive Care Med*. 2000;26 Suppl 2:S202-11.
221. Heney D, Lewis IJ, Evans SW, et al. Interleukin-6 and its relationship to C-reactive protein and fever in children with febrile neutropenia. *J Infect Dis*. 1992;165:886-890.
222. Soker M, Colpan L, Ece A, et al. Serum levels of IL-1 beta, sIL-2R, IL-6, IL-8, and TNF-alpha in febrile children with cancer and neutropenia. *Med Oncol*. 2001;18:51-57.

223. Tang Y, Liao C, Xu X, et al. Th1/Th2 cytokine profiles in G+/G- bacteremia in pediatric hematology/oncology patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58:50-54
224. Hodge G, Scott J, Osborn M, et al. Increased T regulatory cells and decreased Th1 pro-inflammatory cytokines correlate with culture-positive infection in febrile neutropenia childhood oncology patients. *Cytokine*. 2011;53:286-288.
225. Waage A, Steinshamm S. Cytokine mediators of septic infections in the normal and granulocytopenic host. *Eur J Haematol*. 1993;50:243-249.
226. Minamishirna I, Ohga S, Ishii E, et al. Serum interleukin-6 and fever at diagnosis in children with acute leukemia. *Am J Ped Hem Onc*. 1993;15: 239-244.
227. Abrahamsson J, Carlsson B, Mellander L. Tumor necrosis factor- α in malignant disease. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1993;15: 363-369
228. Dofferhoff AS, Bom VJ, de Vries-Hospers HG, et al. Patterns of cytokines, plasma endotoxin, plasminogen activator inhibitor, and acute-phase proteins during the treatment of severe sepsis in humans. *Crit Care Med*. 1992;20:185-192.
229. Spinass GA, Keller U, Brockhaus M. Release of soluble receptors for tumor necrosis factor (TNF) in relation to circulating TNF during experimental endotoxemia. *J Clin Invest* 1992;90: 533-536.
230. Henmann JL, Blanchard H, Brunengo P, et al. TNF α , IL-113 and IL-6 plasma levels in neutropenic patients after onset of fever and correlation with the C-reactive protein (CRP) kinetic value. *Infect* 1994;22: 309-315
231. Aittoniemi J, Rintala E, Miettinen A, et al. Serum mannan-binding lectin (MBL) in patients with infections: clinical and laboratory correlates. *APMIS*. 1997;105:617-622.
232. Ezekowitz RA, Day LE, Herman GA. A human mannose-binding protein is an acute-phase reactant that shares sequence homology with other vertebrate lectins. *J Exp Med*. 1988;167:1034-1046.
233. Arai T, Tabona P, Summerfield JA. Human mannose-binding protein gene is regulated by interleukins, dexamethasone, and heat shock. *Q J Med*. 1993;86:575- 582.
234. Lausen B, Schmiegelow K, Andreassen B, et al. Infections during induction therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia--no association to mannose-binding lectin deficiency. *Eur J Haematol*. 2006;76:481-487.
235. Kangawa K, Kitamura K, Minamino N, et al. Adrenomedullin: a new hypotensive peptide. *J Hypertens Suppl*. 1996;14:105-110.
236. Kassam A, Chan AK, Dzolganski B, et al. No association between protein C levels and bacteremia in children with febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31:647-650.
237. Schlapbach LJ, Aebi C, Hansen AG, et al. H-ficolin serum concentration and susceptibility to fever and neutropenia in paediatric cancer patients. *Clin Exp Immunol*. 2009;157:83-89.

238. Quiles MG, Menezes LC, Bauab C, et al. Diagnosis of bacteremia in pediatric oncologic patients by in-house real-time PCR. *BMC Infect Dis.* 2015;23:15:283.
239. Santolaya ME, Farfán MJ, De La Maza V, et al. Diagnosis of bacteremia in febrile neutropenic episodes in children with cancer: microbiologic and molecular approach. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30:957-961.
240. Shah SS, Manning ML, Leahy E, et al. Central venous catheter-associated bloodstream infections in pediatric oncology home care. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002;23:99-101.
241. Simon A, Fleischhack G, Hasan C, et al. Surveillance for nosocomial and central line-related infections among pediatric hematology-oncology patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000;21:592-596.
242. Lee GM, Kleinman K, Soumerai SB, et al. Effect of nonpayment for preventable infections in U.S. hospitals. *N Engl J Med.* 2012;367:1428-1437.
243. Gapany C, Tercier S, Diezi M, et al. Frequent accesses to totally implanted vascular ports in pediatric oncology patients are associated with higher infection rates. *J Vasc Access.* 2011; 12:207-210.
244. Rinke ML, Chen AR, Bundy DG, et al. Implementation of a central line maintenance care bundle in hospitalized pediatric oncology patients. *Pediatrics.* 2012;130:e996-e1004.
245. Barrell C, Covington L, Bhatia M, et al. Preventive strategies for central line-associated bloodstream infections in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Am J Infect Control.* 2012;40:434-439.
246. Duncan C, Chisholm JC, Freeman S, et al. A prospective study of admissions for febrile neutropenia in secondary paediatric units in South East England. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:678-681.
247. Paganini H, Bologna R, Debbag R, et al. Fever and neutropenia in children with cancer in one pediatric hospital in Argentina. *Pediatr Hematol Oncol* 1998;15:405-413.
248. Aquino VM, Pappo A, Buchanan GR, et al. The changing epidemiology of bacteremia in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14:140-143.
249. Yilmaz S, Oren H, Demircioğlu F, et al. Assessment of febrile neutropenia episodes in children with acute leukemia treated with BFM protocols. *Pediatr Hematol Oncol.* 2008;25:195-204.
250. Greenberg D, Moser A, Yagupsky P, et al. Microbiological spectrum and susceptibility patterns of pathogens causing bacteraemia in paediatric febrile neutropenic oncology patients: comparison between two consecutive time periods with use of different antibiotic treatment protocols. *Int J Antimicrob Agents* 2005;25:469-473.
251. Feld R. Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32(suppl 1):S30-33.

252. van de Wetering MD, Poole J, Friedland I, et al. Bacteraemia in a paediatric oncology unit in South Africa. *Med Pediatr Oncol*. 2001;37:525-531.
253. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36:309-332
254. Minotti V, Gentile G, Bucaneve G, et al. Domiciliary treatment of febrile episodes in cancer patients: a prospective randomized trial comparing oral versus parenteral empirical antibiotic treatment. *Support Care Cancer*. 1997;7:134-139.
255. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med*. 1999;341:305-311.
256. Kern WV, Cornetta A, De Bock R, et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med*. 1999;341:312-318.
257. Petrilli AS, Dantas LS, Campos MC, et al. Oral ciprofloxacin versus intravenous ceftriaxone administered in an outpatient setting for fever and neutropenia in low-risk pediatric oncology patients: randomized prospective trial. *Med Pediatr Oncol*. 2000;34:87-91.
258. Santolaya M, Villarroel M, Avendano LF, et al. Discontinuation of antimicrobial therapy for febrile, neutropenic children with cancer: a prospective study. *Clin Infect Dis*. 1997;25:92-97.
259. Kaplinsky C, Drucker M, Goshen J, et al. Ambulatory treatment with ceftriaxone in febrile neutropenic children. *Isr J Med Sci* 1994;30:649-651.
260. Mustafa MM, Aquino VM, Pappo A, et al. A pilot study of outpatient management of febrile neutropenic children with cancer at low risk of bacteremia. *J Pediatr* 1996;128:847-849.
261. Castagnola E, Viscoli C, Bernaola E. Complicaciones infecciosas en el niño con enfermedad hematooncológica. In: Sierrasesúmaga L, Antillón Klusmann F, eds. *Tratado de Oncología Pediátrica*. Madrid: Pearson Educación S.A. 2006:755-84.
262. Allen UD. Factors influencing predisposition to sepsis in children with cancers and acquired immunodeficiencies unrelated to human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(suppl):S80-6.
263. Raisch DW, Holdsworth MT, Winter SS, et al. Economic comparison of home-care-based versus hospital-based treatment of chemotherapy-induced febrile neutropenia in children. *Value Health*. 2003;6:158-166.
264. Mullen CA, Petropoulos D, Roberts WM, et al. Economic and resource utilization analysis of outpatient management of fever and neutropenia in low-risk pediatric patients with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999;21:212-218.
265. Manji A, Beyene J, Dupuis LL, et al. Outpatient and oral antibiotic management of low-risk febrile neutropenia are effective in children — a systematic review of prospective trials. *Support Care Cancer*. 2012;20:1135-45.

266. Bash RO, Katz JA, Cash JV, et al. Safety and cost effectiveness of early hospital discharge of lower risk children with cancer admitted for fever and neutropenia. *Cancer*. 1994;74:189-196.
267. Loeffen EA, Te Poele EM, Tissing WJ, et al. Very early discharge versus early discharge versus non-early discharge in children with cancer and febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;22;2:CD008382.
268. Goudie A, Dynan L, Brady PW, et al. Attributable Cost and Length of Stay for Central Line-Associated Bloodstream Infections. *Pediatrics* 2014;133;e1525.
269. Nowak JE, Brill R, Lake MR, et al. Reducing catheter-associated bloodstream infections in the pediatric intensive care unit: Business case for quality improvement. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11:579-587.
270. Hollenbeak CS. The cost of catheter-related bloodstream infections: Implications for the value of prevention. *J Infus Nurs*. 2011;34:309-313.
271. Smith MJ. Catheter-related bloodstream infections in children. *Am J Infect Control*. 2008;36:S173.e1-S173.e3.
272. Biwersi C, Hepping N, Bode U. Bloodstream infections in a German paediatric oncology unit: prolongation of inpatient treatment and additional costs. *Int J Hyg Environ Health*. 2009;212:541-546.
273. Wong Quiles CI, Gottsch S, Thakrar U, et al. Health care institutional charges associated with ambulatory BSIs in pediatric oncology and stem cell transplant patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64:324-329.
274. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006; 106:2258-2266.
275. Agency for Healthcare Research and Quality. U.S. Department of Health & Human Services. Tools for Reducing CLABSIs. [https:// ahrq.gov/professionals/education/curriculum-tools/ clabsitools /index.html](https://ahrq.gov/professionals/education/curriculum-tools/clabsitools/index.html). Accessed 4/6/17.
276. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger P, et al. 2002 Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2002;23:759-769.
277. Basu SK, Fernandez ID, Fisher SG, et al. Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:7958-7966.
278. Corapçioğlu F1, Sarıalioğlu F, Olgun N, et al. Analysis of 136 febrile neutropenic episodes in children with cancer: evaluation of treatment effectiveness and cost. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004;21:535-543.
279. Mueller EL, Croop J, Carroll AE. Fever and neutropenia hospital discharges in children with cancer: A 2012 update. *Pediatr Hematol Oncol*. 2016;33:39-48.
280. El-Mahallawy HA, El-Wakil M, Moneer MM, et al. Antibiotic resistance is associated with longer bacteremic episodes and worse outcome in febrile neutropenic children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 57:283-288.

281. Kara A, Kanra G, Cengiz AB, et al. Apış M, Gür D. Pediatric blood culture: time to positivity. Turk J Pediatr. 2004;46:251-255.
282. Towns ML, Jarvis WR, Hsueh PR. Guidelines on blood cultures. J Microbiol Immunol Infect. 2010;43:347-349.
283. Isaacman DJ, Karasic RB, Reynolds EA, et al. Effect of number of blood cultures and volume of blood on detection of bacteremia in children. J Pediatr. 1996;128:190-195.