

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:

«ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ»

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΜΕΛΕΤΗ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΤΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ ΤΗΣ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗΣ ΧΛΩΡΙΔΑΣ
ΚΑΙ ΕΜΠΕΙΡΙΚΗΣ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΣΕ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟΥΣ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΜΕΝΗ ΒΑΚΤΗΡΙΑΙΜΙΑ.**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ:

ΒΑΣΙΛΙΚΗ Π. ΓΑΛΑΝΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ:

Ν. ΣΠΥΡΙΔΗΣ

ΑΘΗΝΑ

ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2019

MSC. PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASES
NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS
MEDICAL SCHOOL

THESIS

**A STUDY OF THE ASSOCIATION BETWEEN GUT FLORA AND EMPIRICAL
ANTIBIOTIC THERAPY IN ONCOLOGY PATIENTS WITH CONFIRMED
BLOODSTREAM INFECTION.**

MSC. STUDENT:

VASILIKI P. GALANI

SUPERVISOR:

N. SPYRIDIS

ATHENS

NOVEMBER 2019

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι λοιμώξεις αποτελούν σημαντικό πεδίο έρευνας στην παιδιατρική αιματολογία – ογκολογία. Τα παιδιά με καρκίνο εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη λοιμώξεων και επιπλοκών αυτών, όπως είναι η μικροβαιμία. Με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση αυτής ελέγχεται τακτικά ο εντερικός αποικισμός των ασθενών βάσει του οποίου προσαρμόζεται η εμπειρική αντιβιοτική αγωγή. Στην παρούσα εργασία μελετήσαμε την συσχέτιση των καλλιέργειών επιτήρησης και της εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής στα παιδιά με καρκίνο και επιβεβαιωμένη μικροβαιμία σε δύο ογκολογικά τμήματα, Π&Α Κυριακού και ΜΗΤΕΡΑ, από τον Ιανουάριο 2015 έως και τον Φεβρουάριο του 2018 και από τον Φεβρουάριο 2014 έως τον Δεκέμβριο 2018 αντίστοιχα. Από την μελέτη καταγράφηκαν 129 μικροβαιμίες σε 84 ασθενείς με καρκίνο, σε 97 περιπτώσεις εκ των οποίων υπήρξαν δεδομένα για την καλλιέργεια αποικισμού πριν από την εκδήλωση της μικροβαιμίας. Διαπιστώθηκε ότι ο εντερικός αποικισμός από MDR παθογόνα συσχετίζεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με την εμφάνιση μικροβαιμίας από πολυανθεκτικά μικρόβια καθώς επίσης ότι ο μικρότερος χρόνος μεταξύ καλλιέργειας επιτήρησης και αίματος σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την ανίχνευση ταυτόσημου παθογόνου. Σε 22 περιπτώσεις μικροβαιμίας βρέθηκε ταυτόσημο μικρόβιο με αυτό της προηγούμενης καλλιέργειας αποικισμού της εντερικής χλωρίδας. Η εμπειρική αντιβιοτική αγωγή στις περισσότερες περιπτώσεις μικροβαιμίας διαπιστώθηκε να είναι η κατάλληλη βάσει αντιβιογράμματος, ωστόσο σε ποσοστό 52% τροποποιήθηκε βάσει της κλινικής εικόνας του ασθενούς.

Λέξεις κλειδιά: παιδί, καρκίνος, μικροβαιμία, καλλιέργειες επιτήρησης, εμπειρική αντιβιοτική αγωγή

Abstract

Infections are an important research area in the field of Pediatric Hematology - Oncology. Children who suffer from cancer present an increased risk for infections and respective complications, such as septicemia. With the aim of early diagnosis and accurate treatment, it is crucial the intestinal colonization of patients be regularly monitored. Based on the intestinal colonization, the empirical antibiotic treatment is adjusted.

The objective of the present study is to examine the association between surveillance cultures and empirical antibiotic treatment in children with cancer and confirmed bloodstream infection in two pediatric oncology departments, P&A KYRIAKOU and MITERA, from January 2015 to February 2018 and from February 2014 and December 2018, respectively. A total number of 129 bloodstream infections were recorded in 84 patients with cancer, in 97 incidents of which the colonization data were prior to bloodstream infection.

Intestinal colonization by MDR pathogens was found to be statistically correlated with the presence of bloodstream infection derived from multidrug-resistant bacteria, as well as, that the shorter time between surveillance culture and blood culture was in a significant way correlated with the detection of identical pathogen. In 22 cases was found an identical pathogen to that of the advanced intestinal flora colonization culture. In most cases, the empirical antibiotic treatment was found to be appropriate based on the antibiogram of the blood culture, however, in a percentage of 52% the treatment was modified according to the patient's clinical picture.

Keywords: child, cancer, bloodstream infection, surveillance cultures, empirical antibiotic therapy

Στον άντρα μου Παναγιώτη

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Νίκο Σπυρίδη και στον κ. Δημήτριο Δογάνη για την συνεχή τους καθοδήγηση και υποστήριξη σε όλη την διάρκεια εκπόνησης της μεταπτυχιακής εργασίας έως την ολοκλήρωσή της.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω την συμφοιτήτριά μου και φίλη Αγγελίνα Σφετσιώρη για την σημαντική βοήθειά της στην στατιστική ανάλυση των δεδομένων της εν λόγω εργασίας, καθώς και τον κ.Αναστάσιο Δουδουλακάκη , Επιμελητή Ά στο Μικροβιολογικό τμήμα του νοσοκομείου Παίδων Π&Α Κυριακού, για την συνεισφορά του στην συλλογή των δεδομένων των καλλιιεργειών επιτήρησης.

Τέλος ευχαριστώ ιδιαίτερα την διευθύντριά μου κ. Ελένη Βασιλάτου – Κοσμίδη , Παιδιάτρο Αιματολόγο-Ογκολόγο, Διευθύντρια της ογκολογικής κλινικής παιδιών & εφήβων, νοσοκομείο ΜΗΤΕΡΑ, για την αμέριστη στήριξή της και καθοδήγησή της σε όλη την διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών .

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8
B. ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ	10
1. ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ	10
2. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ	12
2.1. Ορισμοί.....	14
2.2. Κλινική αξιολόγηση ασθενούς	16
2.3. Αντιμετώπιση	17
3. ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ	20
3.1. Γενικό μέρος	20
3.2. Ανάπτυξη και σύσταση του μικροβιώματος	21
3.3. Μικροβίωμα και αντιβιοτικά.....	22
3.4. Το μικροβίωμα στα παιδιά με καρκίνο	24
Γ. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	27
1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	27
2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	27
3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	29
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	30
4.1 Περιγραφικά αποτελέσματα	30
4.2 Μικροβιολογικά αποτελέσματα καλλιιεργειών αίματος.....	32
4.3 Μικροβιολογικά αποτελέσματα καλλιιεργειών αποικισμού.....	34
4.4 Συσχέτιση αποτελεσμάτων καλλιιεργειών αίματος και καλλιιεργειών αποικισμού	36
4.5 Τροποποίηση εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής.....	39
4.6 Έκβαση επεισοδίων μικροβιαμίας	40
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	41
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	46

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος στην παιδική ηλικία αποτελεί σπάνια νόσο. Η επίπτωση των ογκολογικών νοσημάτων ωστόσο αυξάνεται τα τελευταία χρόνια. Σε πρόσφατη μελέτη των Steliarova-Foucher et.al., 2017, όπου έγινε προσπάθεια παγκόσμιας καταγραφής των περιπτώσεων καρκίνου στην παιδική ηλικία και όπου συμμετείχαν τελικά 62 χώρες με 153 κέντρα καταγραφής φάνηκε ότι την δεκαετία 2001-2010 η επίπτωση αυξήθηκε από 124 (από την δεκαετία του 1980) σε 140.6 (140.1-141.1) ανά 10⁶έτη για την ηλικιακή ομάδα 0-14 ετών(1). Οι πιο συχνοί τύποι καρκίνου σε αυτή την ηλικιακή ομάδα φάνηκε ότι είναι η λευχαιμία ακολουδούμενη από τους όγκους του κεντρικού νευρικού συστήματος και τα λεμφώματα, ενώ στην ηλικιακή ομάδα 15-19 ετών προηγούνται τα λεμφώματα και ακολουθούν οι επιδηλιακοί όγκοι και το μελάνωμα(1).

Κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται παγκοσμίως με καρκίνο πάνω από 300000 παιδιά και έφηβοι κάτω των 20 ετών (215000 παιδιά έως 15ετών και 85000 έφηβοι έως 19ετών)(2). Στην Ελλάδα υπολογίζεται ότι νοσούν περί τα 270-300 παιδιά ανά έτος.

Παρά τη σπανιότητά του, ο καρκίνος της παιδικής ηλικίας αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου παιδιών από ασθένεια (11,9% των θανάτων στην παιδική ηλικία συνολικά).

Μεταξύ των παιδιών με καρκίνο που τελικά καταλήγουν, είτε από την ίδια την νόσο είτε από επιπλοκές της θεραπείας, οι διεισδυτικές λοιμώξεις είναι συχνά η αιτία θανάτου σε ποσοστό που μπορεί να ποικίλλει βάσει βιβλιογραφίας από 5-11%, ενώ μπορεί να φτάνει και το 19%(3, 4).

Τόσο η πρόληψη όσο και η κατάλληλη και έγκαιρη αντιμετώπιση των λοιμώξεων στα παιδιά με ογκολογικό νόσημα αποτελούν σημεία κλειδιά στην μείωση της θνητότητας από λοίμωξη(5).

Η γνώση της μικροβιακής χλωρίδας θα μπορούσε δυνητικά να μειώσει την ανάγκη για τη χρήση εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής με όλα τα επακόλουθα αυτής της πολιτικής ως προς την αποτελεσματικότητα ή/και την μειωμένη εμφάνιση ανθεκτικών παθογόνων(6, 7). Στο πλαίσιο των μέτρων πρόληψης και έγκαιρης αντιμετώπισης μίας εμπύρετης ουδετεροπενίας γίνεται τακτικός έλεγχος της μικροβιακής εντερικής χλωρίδας των παιδιών με καρκίνο(8, 9).

Η λήψη καλλιεργειών κοπράνων - χλωρίδας (καλλιέργειες επιτήρησης) γίνεται τόσο κατά την έναρξη της χημειοθεραπευτικής αγωγής όσο και κατά τη διάρκεια αυτής, καθώς ο αποικισμός μεταβάλλεται στην πορεία της θεραπείας. Στόχος των καλλιεργειών επιτήρησης είναι ο περιορισμός της άσκοπης χρήσης αντιβιοτικών ευρέως φάσματος ως εμπειρική αγωγή και η στοχευμένη θεραπεία από την έναρξη των συμπτωμάτων (7, 10).

B. ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ

Η ουδετεροπενία αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου λοίμωξης στους παιδιατρικούς ασθενείς με καρκίνο(5). Ο υψηλότερος κίνδυνος εμφάνισης μικροβιαμίας συνδέεται με την ανοσοκαταστολή που προκαλεί τόσο η ίδια η νόσος όσο και η χημειοθεραπεία/ ακτινοθεραπεία στην οποία υποβάλλονται οι ασθενείς. Επιπρόσθετα συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες, όπως η διαταραχή των αμυντικών φραγμών (λύση της συνέχειας του δέρματος και των βλεννογόνων)(11), η λήψη κορτικοστεροειδών για μεγάλο χρονικό διάστημα, η παρουσία και ο χειρισμός κεντρικών φλεβικών καθετήρων, η υποδρεψία - υποπρωτεΐναιμία, η παρεντερική διατροφή, η προηγούμενη λήψη αντιβιοτικής αγωγής, οι μεταγγίσσεις παραγώγων αίματος, και μία σειρά άλλων δυνητικά επεμβατικών πράξεων(3-5, 11, 12).

Η εμπύρετη ουδετεροπενία είναι κοινή επιπλοκή κατά την διάρκεια της θεραπείας του καρκίνου.

Ως ουδετεροπενία ορίζεται ο απόλυτος αριθμός ουδετεροφύλων $<500/\text{mm}^3$ ή μεγαλύτερος αριθμός πολυμορφοκυττάρων με αναμενόμενη πτώση $<500/\text{mm}^3$ εντός των επόμενων 24ωρών, ενώ ως πυρετός ορίζεται η θερμοκρασία στόματος $> 38,3^\circ\text{C}$ ή θερμοκρασία $>38^\circ\text{C}$ σταθερή για περισσότερη από 1 ώρα(4, 5). Οι ασθενείς με ουδετεροπενία διακρίνονται σε χαμηλού και υψηλού κινδύνου βάσει συγκεκριμένων χαρακτηριστικών.

Η διάρκεια της χαμηλού κινδύνου ουδετεροπενίας προβλέπεται να είναι κάτω από 10 ημέρες, ο ΑΑΠ $>100/\text{mm}^3$, αριθμός μονοκύτταρων πάνω από $100/\text{mm}^3$ και αφορά κυρίως ασθενείς με συμπαγείς όγκους, σε ύφεση, που λαμβάνουν μη επιθετική χημειοθεραπεία, με θερμοκρασία $<39^\circ\text{C}$, χωρίς κλινικά σημεία λοίμωξης του κεντρικού φλεβικού καθετήρα ή συμπτώματα διειδυτικής λοίμωξης.

Αντίθετα οι ασθενείς με υψηλού κινδύνου ουδετεροπενία είναι συχνά ασθενείς με αιματολογική κακοήγη νόσο που λαμβάνουν επιθετική χημειοθεραπεία και έχουν ΑΑΠ $<100/\text{mm}^3$ για μακρό χρονικό διάστημα(5).

Υψηλού κινδύνου	- βαθεία και παρατεταμένη ουδετεροπενία (ΑΑΠ <100κύτταρα/mm³) - αιματολογική κακοήθης νόσος - αλλογενής μεταμόσχευση μυελού των οστών - συνοδά νοσήματα - κλινικά σημεία και συμπτώματα Shock
Ενδιαμέσου κινδύνου	- συμπαγείς όγκοι / ακτινοθεραπεία /αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών - ουδετεροπενία διάρκειας 7-14 ημερών - κλινική και αιμοδυναμική σταθερότητα
Χαμηλού κινδύνου	- συμπαγείς όγκοι - ουδετεροπενία <7 ημέρες - χωρίς συνοδά νοσήματα - κλινική και αιμοδυναμική σταθερότητα - μη επιπλεγμένη λοίμωξη

Πίνακας 1. Κατευθυντήριες οδηγίες αξιολόγησης της ουδετεροπενίας, Αμερικάνικη Εταιρεία Αιματολογίας (ASH), 2001

Παρά το γεγονός ότι τις περισσότερες φορές, σε ποσοστό που μπορεί να αφορά το 70-80% των περιπτώσεων, δεν ανευρίσκεται συγκεκριμένο μικροβιακό αίτιο για την εμπύρετη ουδετεροπενία(13), κάθε παιδί με ογκολογικό νόσημα και πυρετό αντιμετωπίζεται ως σαν να έχει λοίμωξη μέχρι να αποδειχθεί το αντίθετο(14).

2. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Οι ασθενείς με ογκολογικό νόσημα υπό θεραπεία αναπτύσσουν συχνά σοβαρές λοιμώξεις χωρίς τυπικά σημεία και συμπτώματα. Η εγρήγορση του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού και η άμεση και έγκαιρη αντιμετώπιση είναι απαραίτητα για τον σωστό χειρισμό των παιδιών με εμπύρετη ουδετεροπενία και υποψία λοίμωξης. Στις περισσότερες των περιπτώσεων η έκβαση είναι καλή, υπάρχει ωστόσο και ένα μικρό ποσοστό περιπτώσεων όπου ο ασθενής βιώνει επιπλοκές απειλητικές για την ζωή, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν και στον θάνατο(13).

Η εμπύρετη ουδετεροπενία σε ποσοστό 80% συναντάται σε ασθενείς με αιματολογικά κακοήγη νοσήματα και μόλις σε 10-15% σε ασθενείς με άλλους τύπους καρκίνου(15). Τα παιδιά με λευχαιμία παρουσιάζουν συχνά επεισόδια πυρετού και εμπύρετης ουδετεροπενίας κατά την διάρκεια της θεραπείας τους. Ωστόσο μόλις στο 20-30% των επεισοδίων βάσει βιβλιογραφικών αναφορών ανευρίσκεται κάποιο συγκεκριμένο αίτιο λοίμωξης(13).

Η μεγάλη πλειοψηφία των μικροοργανισμών που προκαλούν τελικά λοίμωξη/μικροβιαμία σε ένα παιδί με καρκίνο αποτελεί μέρος της φυσιολογικής χλωρίδας του (εντερικής ή δέρματος) και αναφέρονται ως ενδογενή αίτια λοίμωξης(16). Τα εξωγενή αίτια αφορούν κατά κύριο λόγο στην επιμόλυνση του κεντρικού φλεβικού καθετήρα ύστερα από χειρισμό, την μεταφορά μικροβίων / ιών στον ασθενή από το περιβάλλον, νοσοκομειακό ή μη(17).

Τα τελευταία 40 χρόνια υπάρχει μια σημαντική ανακατανομή όσον αφορά την επιδημιολογία και το εύρος των παθογόνων που απομονώνονται από τις καλλιέργειες αίματος σε ασθενείς με εμπύρετη ουδετεροπενία. Τις δεκαετίες 1960 έως 1980 κυριαρχούν τα Gram αρνητικά μικρόβια, ενώ κατά την διάρκεια των επόμενων δύο δεκαετιών (έως το 2000) φαίνεται ότι τα Gram θετικά μικρόβια αποτελούν όλο και πιο συχνά το αίτιο κάποιας μικροβιαμίας.

Η εξήγηση προκύπτει εύκολα από το γεγονός ότι αυξήθηκε η χρήση των κεντρικών φλεβικών καθετήρων, συνεπώς και οι μικροβιακές λοιμώξεις που σχετίζονται με αυτούς(13).

Τα πιο συνήδη παθογόνα που συναντώνται σε επεισόδια εμπύρετης ουδετεροπενίας στα παιδιά με καρκίνο παρουσιάζονται στον **Πίνακα2.** (18).

Gram θετικά	Gram αρνητικά	Μύκητες	Ιοί
Staph.spp (S. aureus, S. epidermitis, Coagulase negative Staphylococci	Enterobacteriaceae (E.coli, Klebsiella spp.,Enterobacter spp.,Serratia spp.)	Candida spp.	Herpes simplex virus
Streptococcus spp.	Pseudomonas aeruginosa	Aspergillus spp.	VZV
Enterococcus spp. (E.faecium), Vancomycin ανθεκτικοί	Stenotrophomonas maltophilia	Zygomycetes	Cytomegalovirus
Bacillus spp.	Αναερόβια	Fusarium spp.	Epstein-Barr virus
Clostridium difficile			Adenovirus
Listeria monocytogenes			Influenza virus
			Parainfluenza virus
			Respiratory syncytial virus

Πίνακας 2. Πηγή: Empiric antibiotic therapy in a child with cancer and suspected septicaemia.Pediatric reports.2012;4(1):e2

2.1. Ορισμοί

- *Σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (SIRS):*

Η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση, που αποτελεί τη συνδυασμένη απάντηση των μηχανισμών άμυνας του ανθρώπινου οργανισμού σε διάφορους παράγοντες, που δρουν τοπικά ή συστηματικά, λοιμώδους ή μη αιτιολογίας (π.χ. τραύμα, θερμική κάκωση, άσηπτη φλεγμονή).

Ορίζεται ως θερμοκρασία σώματος πάνω από 38,5°C ή λιγότερο από 36°C, ταχυκαρδία με σφίξεις πάνω από μια τυπική απόκλιση (SD) για την ηλικία, ταχύπνοια και με αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων μεγαλύτερο ή μικρότερο από τον φυσιολογικό για την ηλικία του παιδιού, **Πίνακας 3.** (18).

Σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (SIRS)

Ηλικία (χρόνια)	Αναπνευστική συχνότητα (αναπνοές/λεπτό)	Καρδιακή συχνότητα (σφίξεις/λετό)
<1	30-60	100-160
1-2	24-40	90-150
2-5	22-34	80-140
6-12	18-30	70-120
>12	12-16	60-100

Πίνακας 3.

- *Σήψη:*

Η συστηματική αντίδραση SIRS με τεκμηριωμένη ή υποπτευθείσα λοίμωξη.

- *Σοβαρή σήψη:*

Η σήψη η οποία συνοδεύεται από δυσλειτουργία τουλάχιστον ενός οργάνου, όπως δυσλειτουργία καρδιαγγειακού συστήματος, αναπνευστική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, μεταβολική οξέωση, οξεία διαταραχή συστήματος πήξης, διαταραχή κεντρικού νευρικού συστήματος(19).

- *Σηπτικό Shock:*

Η σήψη που συνοδεύεται από υπόταση (αρτηριακή συστολική πίεση κάτω από την 5^η εκατοστιαία θέση για την ηλικία και το φύλο) με ανάγκη για χρήση αγγειοσυσπαστικών/ινότροπων φαρμάκων, αυξημένη τιμή γαλακτικού οξέως και ολιγουρία. Επιπρόσθετα συνυπάρχουν αυξημένος χρόνος τριχοειδικής πλήρωσης και διαφορά κεντρικής από περιφερική θερμοκρασία σώματος περισσότερο από 3°C.

- *Μονομικροβιακής αιτιολογίας σήψη:*

Ως μονομικροβιακής αιτιολογίας ορίζεται η σήψη, όπου ένα παθογόνο (βακτήριο ή μύκητας) απομονώθηκε από καλλιέργεια αίματος του ασθενή. Στην περίπτωση των κοαγκουλάση αρνητικών σταφυλοκόκκων, των κορυνοβακτηριδίων (*corynebacteria*), με εξαίρεση το *C. Jeikeium*, και των μικροβίων του δέρματος απαιτούνται είτε δύο ξεχωριστές θετικές καλλιέργειες αίματος εντός 24 ωρών είτε μία θετική για το συγκεκριμένο παθογόνο καλλιέργεια αίματος σε συνδυασμό με απομόνωσή του από άλλη εστία λοίμωξης (απόστημα, έξοδος κεντρικού φλεβικού καθετήρα).

- *Πολυμικροβιακής αιτιολογίας σήψη:*

Πολυμικροβιακής αιτιολογίας καλείται η σήψη, όπου αναπτύσσονται διαφορετικά παθογόνα είτε στην ίδια καλλιέργεια αίματος είτε σε διαφορετικές, οι οποίες όμως ελήφθησαν με χρονική διαφορά μικρότερη των 24ωρών.

- Σήψη σχετιζόμενη με κεντρικό φλεβικό καθετήρα:

Πυρετός $>38^{\circ}\text{C}$ με ρίγος εντός 2 ωρών από την χρήση του κεντρικού φλεβικού καθετήρα, με συνοδό θετική καλλιέργεια αίματος ή ανάπτυξη παθογόνου σε καλλιέργεια αίματος που έχει ληφθεί από τον καθετήρα αλλά χωρίς ανάπτυξη του ίδιου παθογόνου από περιφερική καλλιέργεια αίματος. Επίσης μπορεί να οριστεί ως μικροβαιμία σχετιζόμενη με τον κεντρικό φλεβικό καθετήρα η περίπτωση όπου αναπτύσσεται το ίδιο παθογόνο σε καλλιέργεια αίματος από τον καθετήρα και στο άκρο (tip) του καθετήρα, που έχει σταλεί για καλλιέργεια μετά την αφαίρεσή του, χωρίς αντίστοιχα θετική καλλιέργεια αίματος από την περιφέρεια είτε η περίπτωση όπου το παθογόνο της καλλιέργειας αίματος ταυτίζεται με το παθογόνο που απομονώνεται σε καλλιέργεια πύου από την έξοδο/tunnel του κεντρικού φλεβικού καθετήρα.

2.2. Κλινική αξιολόγηση ασθενούς

Όλα τα παιδιά με καρκίνο που βρίσκονται υπό χημειοθεραπεία / ακτινοθεραπεία χρήζουν άμεσης κλινικής αξιολόγησης σε περίπτωση πυρετού και ιδιαίτερος κατά την διάρκεια ουδετεροπενίας/απλασίας. Ακόμα και στην περίπτωση ενός φαινομενικά σταθερού αιμοδυναμικά ασθενή, η κλινική του εικόνα μπορεί να αλλάξει τόσο γρήγορα ώστε ο ασθενής να οδηγηθεί σε σηπτικό shock.

Σημαντικό είναι να τονιστεί επίσης ότι στις περιπτώσεις αυτές όπου το παιδί λαμβάνει υψηλή δόση κορτικοστεροειδών για μακρό χρονικό διάστημα είναι δυνατό να υπάρχει εσφαλμένα χαμηλού βαθμού πυρετός, οπότε και η κλινική αξιολόγηση του ασθενή δεν μπορεί να βασιστεί μόνο στον πυρετό αλλά στην γενικότερη εικόνα του ή και στην αλλαγή αυτής (κακοδιαθεσία, ανορεξία, αγγειοκινητικές διαταραχές).

Σε αυτές τις περιπτώσεις η ενημέρωση των γονέων και η επαγρύπνηση όλων βοηθούν σημαντικά στην άμεση και έγκαιρη αντιμετώπιση των παιδιών με καρκίνο και πυρετό.

2.3. Αντιμετώπιση

Η τακτική που ακολουθείται σε κάθε παιδιατρικό ογκολογικό τμήμα όσον αφορά στην αντιμετώπιση των παιδιών με εμπύρετη ουδετεροπενία μπορεί να διαφέρει τόσο από κλινική σε κλινική όσο και από χώρα σε χώρα. Η κλινική εικόνα του ασθενούς, η κλινική εμπειρία του γιατρού και το ποσοστό των ανθεκτικών μικροβίων σε κάθε νοσοκομείο είναι μερικοί από τους παράγοντες που συμβάλλουν στην τελική απόφαση για την αντιμετώπιση του κάθε επεισοδίου εμπύρετης ουδετεροπενίας. Στο ογκολογικό τμήμα του Παίδων «Π&Α Κυριακού» και του Παίδων ΜΗΤΕΡΑ τα παιδιά με ουδετεροπενία (πολυμορφοπύρρηνα $<500/\text{mm}^3$) και πυρετό (όπως αυτός ορίζεται ανωτέρω) καλύπτονται μετά την λήψη καλλιέργειών αίματος με διπλή ενδοφλέβια αντιβιοτική αγωγή, η οποία συνηθίζεται να είναι ο συνδυασμός ταξομπακτάμης-πιπερακιλλίνης ή κεφιπίμης με αμινογλυκοσίδη (γενταμικίνη ή αμικασίνη). Σε αυτή την περίπτωση η γνώση της πρόσφατης εντερικής χλωρίδας/αποικισμού του ασθενή, μας κατευθύνει συχνά ως προς την επιλογή της εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής, τακτική που ακόμα ακολουθείται στα τμήματά μας.

Οι καλλιέργειες αίματος λαμβάνονται από τους αυλούς του κεντρικού φλεβικού καθετήρα και ορισμένες φορές και από περιφερική φλέβα. Μετά από 48 ώρες και σε περίπτωση απυρεξίας του ασθενή καθώς και επί αρνητικών καλλιέργειών αίματος συνηθίζεται να διακόπτεται η χορήγηση της αμινογλυκοσίδης, ενώ η λοιπή αγωγή συνεχίζεται μέχρι την άνοδο των πολυμορφοπύρρηνων $>500/\text{mm}^3$. Επί μη απυρεξίας του ασθενή πέραν των 48 ωρών ή επί ανάλογης συμπτωματολογίας προστίδεται αντι-σταφυλοκοκκική αγωγή (π.χ. τεϊκοπλανίνη) στην αντιβιοτική αγωγή, ενώ επί πυρετού που συνεχίζεται για περισσότερο από 4 ημέρες (96 ώρες) χορηγείται και αντι-μυκητιασική αγωγή (π.χ. λιποσωμιακή αμφοτερικίνη)(3).

Σε περιπτώσεις μη ουδετεροπενίας και παρουσίας κεντρικού φλεβικού καθετήρα, όπου τα παιδιά εμφανίζουν πυρετό με κλινική συμπτωματολογία όπως ρίγος ή υπόταση, ή με εικόνα εστιακής λοίμωξης (π.χ. στην είσοδο του κεντρικού φλεβικού καθετήρα), χορηγείται ενδοφλέβια τεϊκοπλανίνη έως ότου οι καλλιέργειες αίματος αποδειχθεί ότι είναι στείρες και ο ασθενής μείνει απύρετος(3). Στα τμήματά μας χορηγείται επίσης προφύλαξη έναντι της

P. carinii με κοτριμοξαζόλη τρεις μέρες την εβδομάδα ή επί έλλειψης του ενζύμου G-6PD πενταμιδίνη εισπνεόμενη κάθε 4 εβδομάδες(3).

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της εμπύρετης ουδετεροπενίας στα παιδιά με καρκίνο των *Thomas Lehrnbecher et al*(20) αναθεωρήθηκαν το 2017 και ανανεώνονται κάθε 5 χρόνια, γεγονός που εκφράζει την αξία της ύπαρξης μιας κοινής πολιτικής στην αντιμετώπιση της πιο συχνής επιπλοκής που συναντάμε κατά την διάρκεια της θεραπείας των παιδιών με καρκίνο.

Σημαντικό ρόλο στην επιλογή της κατάλληλης αντιβιοτικής αγωγής τονίζεται πως είναι η σωστή αξιολόγηση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς μας και η ταξινόμηση σε υψηλού ή χαμηλού κινδύνου εμπύρετη ουδετεροπενία.

Στους ασθενείς με υψηλού κινδύνου εμπύρετη ουδετεροπενία προτείνεται ως εμπειρική αντιβιοτική αγωγή η **μονοθεραπεία** με αντιψευδομοναδική β-λακτάμη, τέταρτης γενιάς κεφαλοσπορίνη ή καρβαπενέμη. Συστήνεται να προστίθεται ένα δεύτερο αντιβιοτικό είτε μία αμυνογλυκοσίδη είτε γλυκοπεπτίδιο για ασθενείς που είναι κλινικά ασταθείς, όταν υπάρχει υποψία ανθεκτικής λοίμωξης ή όταν στο αντίστοιχο νοσοκομείο το ποσοστό πολυανθεκτικών μικροβίων είναι υψηλό(20).

Σε συστηματική μελέτη όπου συγκρίνεται η μονοθεραπεία με τον συνδυασμό β-λακταμικού και αμυνογλυκοσίδης φαίνεται ότι η μονοθεραπεία υπερέχει καθώς δεν υπάρχουν διαφορές τόσο στην έκβαση των περιστατικών όσο και στην θνητότητα σχετιζόμενη με λοίμωξη(21).

Συζητείται επίσης το ενδεχόμενο σε ασθενείς με χαμηλού κινδύνου ουδετεροπενία να χορηγείται αντιβιοτική αγωγή από του στόματος πάντα υπό παρακολούθηση. Ωστόσο η σύσταση αυτή ορίζεται ως «ασθενής» από τους συγγραφείς των κατευθυντήριων οδηγιών(20).

Όσον αφορά την εμπειρική αντιμυκητιασική αγωγή συνεχίζει να ισχύει η χρήση κασποφουγκίνης ή λιποσωμιακής β-αμφοτερικίνης σε παιδιά υψηλού κινδύνου για μυκητιασική λοίμωξη με παρατεινόμενο εμπύρετο για περισσότερο από 96 ώρες. Ως υψηλού κινδύνου ασθενείς για λοίμωξη από μύκητες θεωρούνται τα παιδιά με οξεία μυελογενή λευχαιμία, υψηλού κινδύνου οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία ή σε υποτροπή αυτής, παιδιά

υπό αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών και παιδιά που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή για μακρό χρονικό διάστημα. Όλοι οι υπόλοιποι ασθενείς θεωρούνται πλέον χαμηλού κινδύνου και προτείνεται επί εμπυρέτου >96 ωρών να μην χορηγείται πάντα αντιμυκητιασική αγωγή (ασθενής σύσταση) (20).

3. ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ

3.1. Γενικό μέρος

Το σύνολο των μικροοργανισμών που συμβιώνουν με τον ανθρώπινο οργανισμό αποτελεί το μικροβίωμα του(22). Ένα υγιές μικροβίωμα αποτελείται από ποικιλία βακτηρίων, μυκήτων (μυκοβίωμα), ιών και μονοκυττάρων οργανισμών, που καλούνται με τον όρο αρχαία (archaea)(23). Στόχος τους είναι η προστασία του μικροβιώματος και κατ' επέκταση του οργανισμού από παθογόνα, μέσω μιας διαδικασίας «οικολογικού ανταγωνισμού»(17). Η διαταραχή της ισορροπίας του μικροβιώματος οδηγεί στην δυσβίωση, όρος και στην ξένη βιβλιογραφία αναφέρεται ως Dysbiosis(17, 24). Η σύνθεση του μικροβιώματος επηρεάζεται και μεταβάλλεται από πολλούς εξωγενείς παράγοντες, όπως την ανοσοκαταστολή, την χρήση φαρμάκων (πχ. κορτικοστεροειδών, χημειοθεραπευτικών) και ιδιαίτερα την χρήση των αντιβιοτικών(17, 22). Απώτερη συνέπεια αυτού είναι η αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση μικροβιαϊμίας, καθώς διαταρράσσεται η ικανότητα του εντερικού μικροβιώματος να ανδίσταται στον αποικισμό του από παθογόνα και κατά δεύτερον καταστρέφεται ο εντερικός φραγμός, γεγονός που προάγει την μετατόπιση των μικροβίων (bacterial translocation)(8, 9, 17, 24-27).

Στον ανθρώπινο οργανισμό, το γαστρεντερικό σύστημα αποικίζεται από μια μεγάλη ποικιλία μικροοργανισμών, οι οποίοι αποτελούν το μικροβίωμα του πεπτικού συστήματος. Το εντερικό μικροβίωμα μεταβολίζει επιθηλιακά κύτταρα, υδατάνθρακες και βλέννα με αποτέλεσμα να παράγονται μεταβολίτες οι οποίοι ρυθμίζουν τη λειτουργία των εντερικών επιθηλιακών κυττάρων, την ενεργειακή ισορροπία του ξενιστή, την ανοσολογική απάντηση και την ηπατική λειτουργία(28).

Καθόλο το μήκος του πεπτικού συστήματος παρατηρείται ετερογένεια στον αριθμό και στα είδη μικροβίων. Ο αριθμός των μικροβίων ποικίλει από 10^2 gr στο στόμαχο έως 10^{11} - 10^{12} gr στο παχύ έντερο. Υπάρχουν πάνω από 1000 είδη μικροβίων στην εντερική χλωρίδα, πολλά από τα οποία δεν είναι δυνατόν να απομονωθούν με καλλιέργειες. Ο κάθε άνθρωπος χωριστά μπορεί να φέρει στην εντερική του χλωρίδα έως και 160 είδη μικροβίων. Τα εύρος των γονιδίων του «gut microbiota», τα οποία αποτελούν το εντερικό μικροβίωμα (gut microbiome), όπως παρουσιάζονται αυτοί οι δύο όροι στην βιβλιογραφία, θεωρείται ότι

φτάνει τα 3 εκατομμύρια γονίδια – 150 φορές δηλαδή μεγαλύτερο από το ανθρώπινο γονιδίωμα(29, 30).

3.2. Ανάπτυξη και σύσταση του μικροβιώματος

Παλαιότερα υπήρχε η αντίληψη ότι το γαστρεντερικό σύστημα ήταν στείρο κατά τη γέννηση του ανθρώπου. Πλέον, έχει επικρατήσει η άποψη ότι το γαστρεντερικό σύστημα αποικίζεται κατά τη διάρκεια της κύησης μέσω του πλακούντα της μητέρας(30-32).

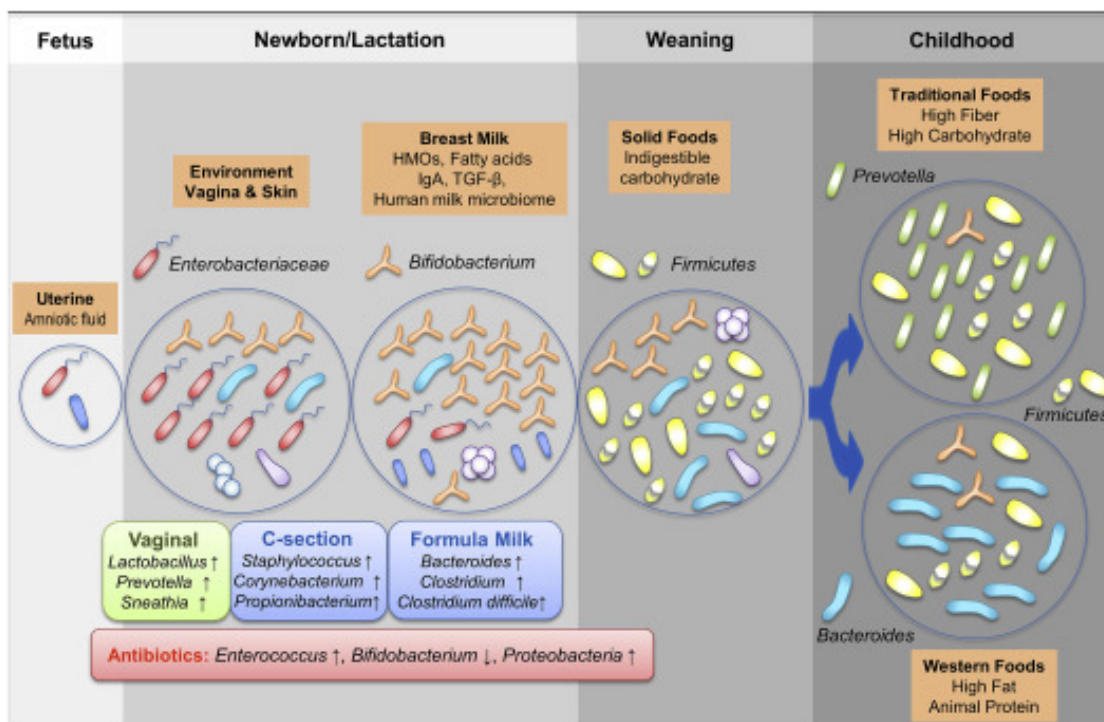
Το μικροβίωμα ενός ανθρώπου φαίνεται ότι το επηρεάζουν διάφοροι παράγοντες κατά τη διάρκεια των πρώτων 2-3 ετών της ζωής του. Αυτοί είναι το είδος του τοκετού (φυσιολογικός τοκετός ή καισαρική τομή)(33-36), η προωρότητα, η διατροφή (μητρικός θηλασμός σε σύγκριση με τροποποιημένο γάλα εμπορίου)(37, 38), η γεωγραφική θέση(39) αλλά και η λήψη αντιβιοτικής αγωγής στα πρώτα χρόνια της ζωής(40).

Τα 3 πρώτα έτη της ζωής το εντερικό μικροβίωμα έχει διαμορφωθεί και μοιάζει στη σύσταση με το μικροβίωμα ενός ενήλικα(41), ωστόσο συνεχίζει να διαμορφώνεται έως την εφηβεία.

Συγκεκριμένα το εντερικό μικροβίωμα μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια της ζωής ενός ανθρώπου επηρεαζόμενο από εξωγενείς παράγοντες, με κυριότερο από αυτούς τις διατροφικές συνήθειες του ατόμου.(42). Φαίνεται ότι αλλαγές στην διατροφή οδηγούν σε αλλαγές στους μικροβιακούς πληθυσμούς.

Ένας ακόμα πολύ σημαντικός παράγοντας μεταβολών του εντερικού μικροβιώματος, ο οποίος υποστηρίζεται από πολλές μελέτες, αφορά στην ευρεία χρήση αντιβιοτικών και ιδιαίτερα στα αντιβιοτικά ευρέως φάσματος.

Δεν αμφισβητείται πλέον ότι η χρήση αντιβιοτικών ουσιών στην βρεφική και παιδική ηλικία, όπου διαμορφώνεται το ανθρώπινο μικροβίωμα, δύναται να οδηγήσει στον αποικισμό με πολυανθεκτικά παθογόνα ενώ ταυτόχρονα πιθανολογείται ότι συνδέεται και με την εμφάνιση συστηματικών νοσημάτων στην μετέπειτα ζωή(40, 43, 44) .



Εικόνα1.Οι αλλαγές του μικροβιώματος κατά την παιδική ηλικία(44).

3.3. Μικροβίωμα και αντιβιοτικά

Στην βιβλιογραφία θεωρείται πλέον δεδομένο πως η χρήση αντιβιοτικών οδηγεί το μικροβίωμα σε δυσβίωση, διαταραχή στην σύσταση και στην λειτουργία του. Τα ευρέως φάσματος αντιβιοτικά επηρεάζουν την ποικιλομορφία του μικροβιώματος σε ποσοστό 30%, ενώ αντίστοιχα με την διακοπή τους το μικροβίωμα αρχίζει να αναδιαμορφώνεται, αποκτά μια παρόμοια σύσταση με αυτή που είχε πριν, δεν ανακτά όμως ποτέ πλήρως την αρχική δομή του(45, 46). Στην πραγματικότητα οι αλλαγές στο μικροβίωμα μετά την χορήγηση αντιβιοτικών παραμένουν για μακρό χρονικό διάστημα, μήνες ίσως και χρόνια(45).

Με την χρήση των νέων τεχνικών μελέτης του μικροβιώματος φαίνεται πλέον από μελέτες που έχουν γίνει, ότι τα αντιβιοτικά, εκτός από τις αλλαγές στο είδος των μικροοργανισμών, επηρεάζουν σημαντικά την γονιδιακή έκφραση, την δραστηριότητα των πρωτεϊνών καθώς και την συνολική μεταβολική δραστηριότητα του μικροβιώματος(47). Παράδειγμα αποτελούν τα β-λακταμικά αντιβιοτικά, τα οποία φαίνεται να διαταράσσουν την δράση των ενζύμων που αποδομούν τους υδατάνθρακες, οδηγώντας σε σημαντική διαταραχή του μεταβολισμού τους και σε βαθμό τέτοιο που συναντάται σε άτομα με παχυσαρκία(48).

Μια από τις σημαντικότερες επιπτώσεις της διαταραχής του εντερικού μικροβιώματος ως συνέπεια της χρήσης των αντιβιοτικών είναι η αύξηση της πιθανότητας για λοιμώξεις, είτε από τον αποικισμό του γαστρεντερικού συστήματος με νέα παθογόνα είτε από την εκσεσημασμένη και ξαφνική υπερανάπτυξη ευκαιριακών παθογόνων, τα οποία ήδη είναι μέρος της εντερικής χλωρίδας(43). Παράδειγμα αποτελεί η διάρροια σχετιζόμενη με την λήψη αντιβιοτικών, με συχνότερα αίτια την *Klebsiella pneumonia*, *Staphylococcus aureus* και ειδικότερα το *Clostridium difficile*, το οποίο συχνά οδηγεί σε επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις έως και στην δυνητικά θανατηφόρο ψευδομεμβρανώδη κολίτιδα.

Επιπρόσθετα είναι σημαντική η αύξηση του κινδύνου μικροβιαμίας σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Ο αποικισμός της εντερικής χλωρίδας ανοσοκατεσταλμένων ασθενών από τον ανθεκτικό στην βανκομυκίνη *Enterococcus* (VRE) φαίνεται ότι προηγείται της εμφάνισης μικροβιαμίας που οφείλεται στο συγκεκριμένο βακτήριο(40). Ομοίως στα πρόωρα νεογνά, στα οποία συχνά χορηγούνται ευρέως φάσματος αντιβιοτικά, ο κίνδυνος εκδήλωσης σήψης σχετίζεται με την σύσταση του εντερικού μικροβιώματος και με την διάρκεια της αντιβιοτικής αγωγής(43, 49).

Καθώς με την χρήση αντιβιοτικών το εντερικό μικροβίωμα εμπλουτίζεται με ανθεκτικούς μικροοργανισμούς επικρατεί πια η άποψη ότι αποτελεί μια δεξαμενή μικροβίων ανθεκτικών στα αντιβιοτικά. Στην μελέτη των Forslund et al., 2013, όπου μελετήθηκε το μικροβίωμα από 252 δείγματα κοπράνων ανθρώπων από διαφορετικές χώρες, ταυτοποιήθηκαν γονίδια αντοχής για 50 από τις 68 κατηγορίες και υποκατηγορίες αντιβιοτικών για τα οποία εξετάστηκαν, ενώ ο μέσος όρος γονιδίων αντοχής ανά δείγμα έφτανε τα 21 αντιβιοτικά(50).

Επίσης στην μελέτη αυτή φάνηκε ότι η ποικιλία στα γονίδια αντοχής ήταν μεγαλύτερη για αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται συχνότερα και για αυτά που έχουν εγκριθεί και χορηγούνται σε ζώα, όπως οι τετρακυκλίνες, η βακιτρακίνη και οι κεφαλοσπορίνες(50). Διαφορές υπήρχαν επίσης στα δείγματα των διαφορετικών χωρών ανάλογα με το είδος των αντιβιοτικών που χορηγούνται στην κτηνοτροφία/γεωργία της κάθε χώρας.

Αυτό που ανησυχεί περισσότερο την επιστημονική κοινότητα είναι το γεγονός πως δεν ανευρίσκονται γονίδια αντοχής μόνο σε ενήλικες αλλά και σε παιδιά και βρέφη, είτε έχουν λάβει είτε όχι προηγουμένως κάποια αντιβιοτική αγωγή. Υποστηρίζεται ότι στα βρέφη η

μεταφορά των γονιδίων αντοχής γίνεται μέσω της επαφής με την εντερική χλωρίδα της μητέρας κατά τον τοκετό (κάθετη μεταφορά).

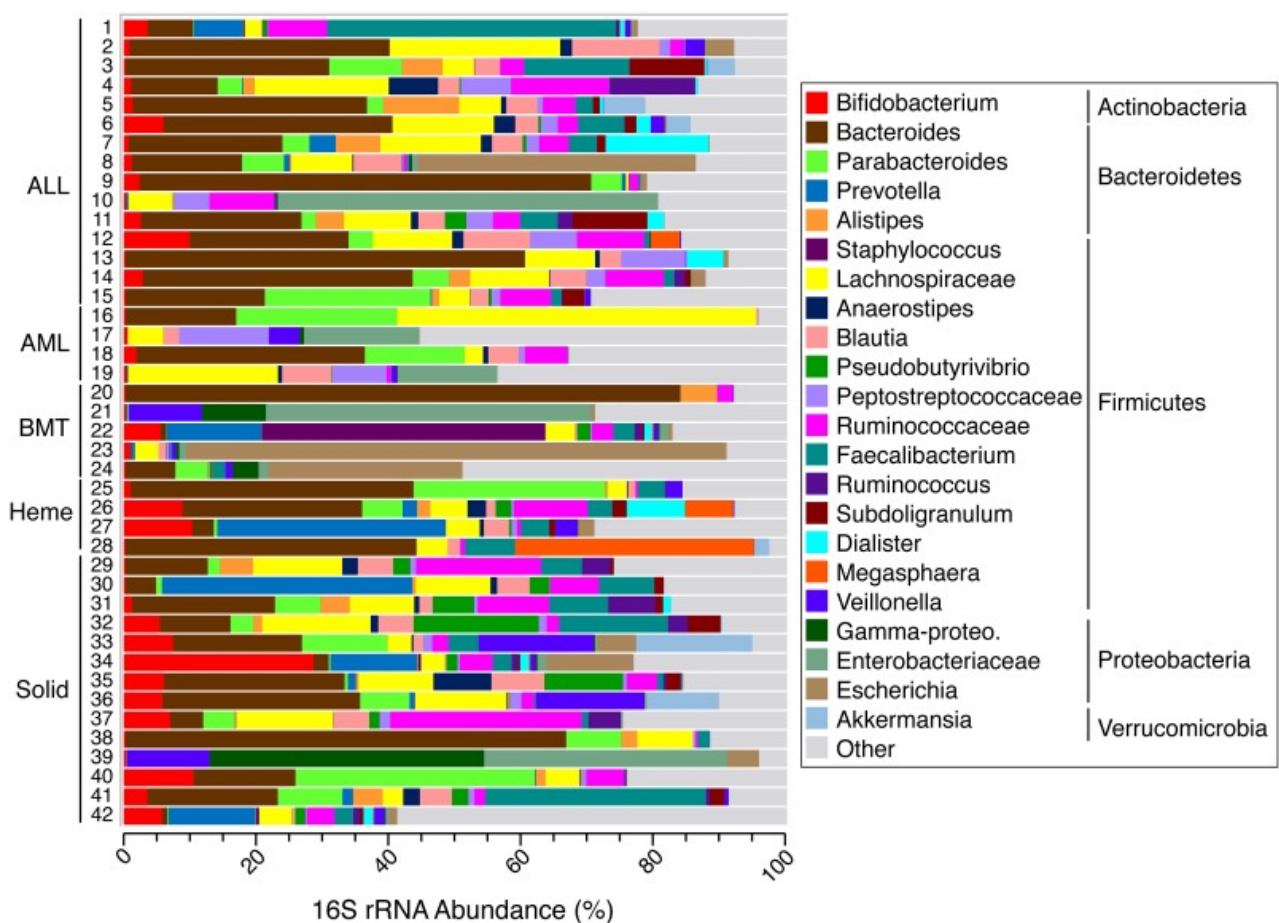
Σημαντική είναι ωστόσο και η οριζόντια μεταφορά των γονιδίων από βακτήριο σε βακτήριο, καθώς υπάρχουν αναφορές για ταυτοποίηση ίδιων γονιδίων αντοχής μεταξύ *Bacteroides* και Gram θετικών βακτηρίων(51).

Εκ των ανωτέρω συμπεραίνουμε ότι η αυξημένη έκθεση στα αντιβιοτικά όχι μόνο διαταράσσει την σύσταση και λειτουργία του ανθρώπινου μικροβιώματος αλλά οδηγεί σε μία απειλητική για την δημόσια υγεία κατάσταση με το μικροβίωμα να παίζει πια τον ρόλο δεξαμενής γονιδίων αντοχής και πολυανθεκτικών μικροβίων. Άγνωστος παραμένει ο ρόλος των υπολοίπων στοιχείων του μικροβιώματος (ίωμα, μυκοβίωμα).

3.4. Το μικροβίωμα στα παιδιά με καρκίνο

Θεωρείται ότι η πιο συχνή αιτία μικροβαιμίας στα παιδιά με καρκίνο υπό θεραπεία είναι τα μικρόβια της χλωρίδας τους. Αυτός είναι και ο λόγος που στην βιβλιογραφία υπάρχουν όλο και περισσότερες μελέτες που αφορούν πλέον στο μικροβίωμα, στις αλλαγές στις οποίες υπόκειται και στην συσχέτιση ή μη αυτού με τις μικροβαιμίες των παιδιατρικών ογκολογικών ασθενών. Σε μελέτη των Nycz et al. που δημοσιεύτηκε τον Ιανουάριο του 2018 φάνηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της σύνδεσης του εντερικού μικροβιώματος και της ανάπτυξης μικροβαιμίας, της νόσου του ασθενή (ΟΑΛ, ΟΜΛ, συμπαγείς όγκοι, μεταμόσχευση μυελού των οστών) και του είδους της χημειοθεραπείας(17). Παρ'όλο που στην περίπτωση των ογκολογικών ασθενών δεν είναι εφικτό να αξιολογηθεί κατά πόσο οι αλλαγές στο μικροβίωμα οφείλονται στην ίδια την νόσο και την θεραπεία της και κατά πόσο στην συχνή χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής (το 95% των ασθενών της μελέτης είχε λάβει αντιβιοτική αγωγή έως και 3 μήνες πριν την συλλογή των κοπράνων – δειγμάτων προς μελέτη)(17). Οι μελετητές προτείνουν ότι οι αλλαγές που παρατηρήθηκαν στο εντερικό μικροβίωμα κατά την διάρκεια θεραπείας των ασθενών και το οποίο μελετήθηκε με PCR (16S RNA), μπορούν να αποτελέσουν στο μέλλον παράγοντα πρόβλεψης μιας μικροβαιμίας. Η υπόθεση αυτή βασίζεται και στην διαδικασία της μετάδοσης/μετακίνησης των μικροοργανισμών μέσω του διαταραγμένου εντερικού βλεννογόνου στην κυκλοφορία

του αίματος. Ένα ακόμα σημαντικό στοιχείο είναι η χρονική απόσταση του ελέγχου της εντερικής μικροβιακής σύνδεσης από την εκδήλωση της μικροβιαμίας, όπου φαίνεται πως όσο πιο κοντά στην μικροβιαμία γίνεται ο έλεγχος τόσο πιο στενή είναι η συσχέτισή τους(17). Τονίζεται επίσης πως οι μικροβιαμίες δεν οφείλονται όλες σε οργανισμούς της εντερικής χλωρίδας και πως επίσης υπάρχουν μικρόβια μη καλλιεργήσιμα με τις απλές μεθόδους καλλιέργειας των βιολογικών δειγμάτων, γεγονός που δημιουργεί περιορισμούς στην υπόθεση πρόβλεψης μιας μικροβιαμίας μέσω του εντερικού μικροβιώματος(24).



Εικόνα 2. Η πολυπλοκότητα του εντερικού μικροβιώματος σε παιδιατρικούς ογκολογικούς ασθενείς(17).

Σε μελέτη ασθενών, οι οποίοι είναι σε διαδικασία αλλογενούς μεταμόσχευσης μυελού των οστών από το Πανεπιστημιακό νοσοκομείο του Ελσίνκι της Φινλανδίας, το 2013(52), φάνηκε ότι από τους 57 παιδιατρικούς ασθενείς ελήφθησαν εβδομαδιαίως 2594 δείγματα αποικισμού εκ των οποίων 24% ήταν θετικά (υπήρχε ανάπτυξη παθογόνου). Τα *Enterobacteria* και οι *enterococci* ήταν τα πιο συνήδη μικρόβια της εντερικής χλωρίδας, ενώ οι σταφυλόκοκκοι και στρεπτόκοκκοι της στοματοφαρυγγικής κοιλότητας. Από 170 περιπτώσεις λοίμωξης μόλις σε 12 περιπτώσεις υπήρχε θετική καλλιέργεια αίματος και εξ αυτών σε 4 περιπτώσεις ταύτιση του μικροβίου με το αποτέλεσμα των καλλιιεργειών επιτήρησης. Τα δεδομένα αυτά έδειξαν ότι η ευαισθησία και ειδικότητα της ανωτέρω τακτικής έφτασε μόλις το 33,3% και 47,4% αντίστοιχα, ενώ η θετική προγνωστική αξία ήταν 0,9%. Η αντιμικροβιακή αγωγή άλλαξε μόνο σε 5 περιπτώσεις βασιζόμενη στις καλλιέργειες αποικισμού. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο ότι ο εβδομαδιαίος έλεγχος με καλλιέργειες επιτήρησης σπάνια χρησιμεύει στην κλινική πράξη ενώ ταυτόχρονα χαρακτηρίζεται ως δαπανηρή διαδικασία(52).

Γ. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Αποτελεί συνήδη τακτική για τα ογκολογικά τμήματα να αντιμετωπίζονται οι ασθενείς με εμπύρετο νόσημα χωρίς εστία λοίμωξης με αντιμικροβιακό σχήμα βασισμένο στα χαρακτηριστικά της χλωρίδας τους. Με αυτό το δεδομένο, βασικός σκοπός της μελέτης αυτής ήταν να εξετάσουμε κατά πόσο υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της αντιβιοτικής κάλυψης ογκολογικών ασθενών με επιβεβαιωμένη βακτηριαιμία με αυτή της εντερικής τους χλωρίδας. Δευτερεύον σκοπός ήταν να εξετάσουμε εάν η εμπειρική αντιβιοτική κάλυψη, η οποία βασίζεται συχνά στην μικροβιακή τους χλωρίδα αποτελεί την πιο αποτελεσματική προσέγγιση για αυτή την ευαίσθητη ομάδα ασθενών.

2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Μελετήσαμε αναδρομικά τα ιστορικά από τους φακέλους και το ηλεκτρονικό αρχείο (όπου ήταν εφικτό) όλων των παιδιών με καρκίνο που παρουσίασαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο αληθούς μικροβιαιμίας και νοσηλεύτηκαν στην Παιδιατρική Ογκολογική Κλινική του νοσοκομείου παιδων ΜΗΤΕΡΑ από τον Φεβρουάριο 2014 έως τον Δεκέμβριο 2018 και στο Ογκολογικό Τμήμα του νοσοκομείου παιδων «Π.&Α. Κυριακού» από τον Ιανουάριο 2015 έως και τον Φεβρουάριο του 2018.

Η μελέτη έλαβε έγκριση από την Αρχή Προστασίας Προσωπικών Δεδομένων και διατηρήθηκε η ανωνυμία των δεδομένων καθ'όλη την διαδικασία δειξαγωγής της έρευνας.

Από την μελέτη των ιστορικών καταγράφηκαν δημογραφικά χαρακτηριστικά, κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα καθώς και τα αντιβιογράμματα των καλλιιεργειών αίματος, ο αποικισμός της εντερικής χλωρίδας με τα αντίστοιχα αντιβιογράμματα, η εμπειρική αντιβιοτική αγωγή και οι εκάστοτε αλλαγές αυτής.

Στις περιπτώσεις όπου υπήρξε δυσκολία εύρεσης κυρίως των καλλιέργειών επιτήρησης, η συλλογή των δεδομένων αυτών έγινε σε συνεργασία με το μικροβιολογικό εργαστήριο του νοσοκομείου Παίδων «Π&Α Κυριακού».

Ως επεισόδιο μικροβιαϊμίας χαρακτηρίστηκε 1/ κάθε περίπτωση καλλιέργειας αίματος με ανάπτυξη αναγνωρισμένου παθογόνου (*Escherichia Coli*, *Staphylococcus aureus* κ.λ.π.), 2/ σε περίπτωση εργαστηριακής ανεύρεσης μικροοργανισμών της χλωρίδας του δέρματος (*Coagulase Negative Staphylococcus* κλπ.) απαιτήθηκε επιπρόσθετα η συνύπαρξη κλινικών συμπτωμάτων ενδεικτικών λοίμωξης, δηλαδή πυρετού ή/ και ρίγους ή φρικίων ή/ και υπότασης ή δεύτερη καλλιέργεια αίματος με ανεύρεση του ίδιου μικροοργανισμού από άλλη πηγή εντός 48 ωρών από την διενέργεια της πρώτης.

Για τον σκοπό της συγκεκριμένης μελέτης, πολλαπλές θετικές καλλιέργειες με ανεύρεση του ίδιου μικροοργανισμού, που ελήφθησαν από παιδιά με επίμονα ή επαναλαμβανόμενα συμπτώματα κατά τη διάρκεια μίας εβδομάδας θεωρήθηκαν ότι ανήκουν στο ίδιο επεισόδιο. Ως διακριτά, ανεξάρτητα επεισόδια μικροβιαϊμίας στον ίδιο ασθενή θεωρήθηκαν τα επεισόδια, τα οποία εμφανίστηκαν σε διάστημα μεγαλύτερο από 7 ημέρες από την έναρξη του προηγούμενου επεισοδίου λοίμωξης και με την προϋπόθεση ότι είχε σημειωθεί κλινική βελτίωση του ασθενούς. Κάθε τέτοιο ανεξάρτητο επεισόδιο μικροβιαϊμίας στον ίδιο ασθενή καταγράφηκε και αναλύθηκε στη μελέτη ως ξεχωριστό επεισόδιο.

Όταν κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου λοίμωξης και μέσα σε χρονικό διάστημα 1 εβδομάδας ανευρέθησαν περισσότερα του ενός παθογόνα σε διαφορετικές καλλιέργειες αίματος, τότε αυτό το επεισόδιο μικροβιαϊμίας θεωρήθηκε ως πολυμικροβιακής αιτιολογίας. Επιπλέον, ως πολυμικροβιακής αιτιολογίας μικροβιαϊμία χαρακτηρίστηκε και κάθε περίπτωση, στην οποία αναπτύχθηκαν περισσότερα του ενός αναγνωρισμένα παθογόνα στην ίδια καλλιέργεια αίματος.

Για κάθε παιδί με επεισόδιο επιβεβαιωμένης μικροβιαϊμίας καταγράφηκαν:

1. Τα χαρακτηριστικά του παθογόνου που απομονώθηκε στην καλλιέργεια αίματος (Gram, ESBL, CPB).
2. Τα χαρακτηριστικά των παθογόνων της χλωρίδας του ασθενούς τους προηγηθέντες 3 μήνες από την εμφάνιση του επεισοδίου της μικροβιαϊμίας.

3. Η χορηγηθείσα εμπειρική αντιβιοτική αγωγή πριν το αποτέλεσμα της καλλιέργειας αίματος.
4. Οι τροποποιήσεις στην αγωγή με τη γνώση του αποτελέσματος της καλλιέργειας αίματος.

Εν συνεχεία ακολούθησε συσχέτιση και στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων με βασικούς στόχους:

1. Την συσχέτιση του παθογόνου που ταυτοποιήθηκε στην καλλιέργεια αίματος με τα παθογόνα των καλλιιεργειών επιτήρησης.
2. Την συχνότητα τροποποίησης της εμπειρικής αγωγής.
3. Την έκβαση των επεισοδίων.

Κριτήριο αποτελεσματικότητας της συγκεκριμένης πολιτικής διενέργειας καλλιιεργειών επιτήρησης είναι ο βαθμός σύμπτωσης του φαινοτύπου των μικροοργανισμών που εντοπίσθηκαν στις καλλιιεργειες επιτήρησης με εκείνον του επεισοδίου λοίμωξης καθώς και ο δείκτης (rate) αλλαγής της εμπειρικής (βασιζόμενης στις καλλιιεργειες επιτήρησης) αντιβιοτικής αγωγής μετά την ταυτοποίηση του παθογόνου στην καλλιιεργεια αίματος.

3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων και οι απαιτούμενες συσχετίσεις έγιναν με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος SPSS (25.0). Για όλους τους ελέγχους σημαντικότητες μικρότερες του 0.05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

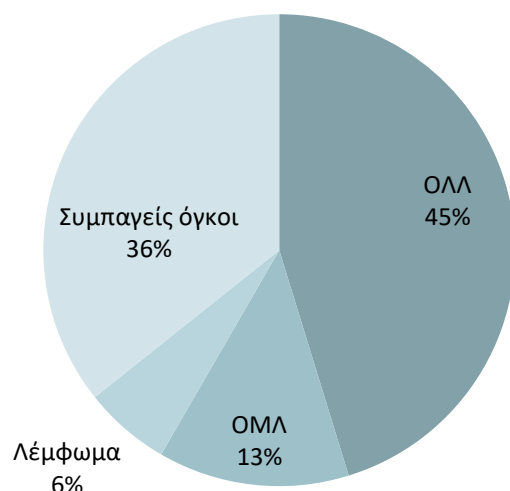
4.1 Περιγραφικά αποτελέσματα

Συνολικά κατά τα ανωτέρω χρονικά διαστήματα αντίστοιχα για τα δύο παιδιατρικά ογκολογικά τμήματα του νοσοκομείου ΜΗΤΕΡΑ και του νοσοκομείου Παίδων «Π&Α Κυριακού» καταγράφηκαν **129 μικροβιαίμιες σε 84 ασθενείς** (1.54 επεισόδια ανά ασθενή). Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών περιγράφονται στον Πίνακα 4.

		Επεισόδια μικροβαιμίας
Ασθενείς	84	129
Φύλο	62% (Α) 38% (Κ)	
Διάγνωση		
	45% ΟΛΛ	57 (44.2%)
	13% ΟΜΛ	22 (17%)
	6% Λέμφωμα	12 (9.3%)
	36% Συμπαγείς όγκοι	38 (29.5%)
Μέση ηλικία(έτη)	10,06 (ηλικιακό εύρος : 0,12-18,65έτη)	

Πίνακας 4.

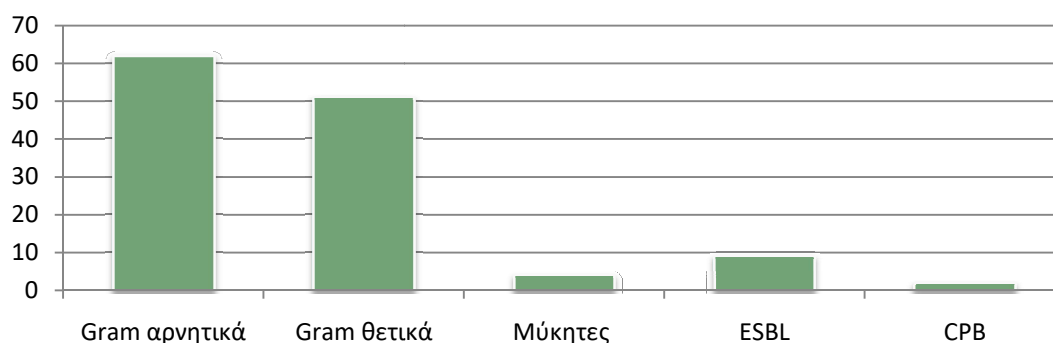
Ασθενείς ανά νόσημα



Από τις 129 περιπτώσεις αληθούς μικροβαιμία που καταγράφηκαν, οι 117 ήταν μονομικροβιακές και οι 12 πολυμικροβιακές ενώ στο σύνολο των μικροβαιμιών διαπιστώθηκαν 11 (8.5%) περιπτώσεις που οφείλονται σε πολυανθεκτικά (MultiDrugResistant) παθογόνα.

Από τις 117 μονομικροβιακές μικροβαιμίες διαπιστώθηκαν 62 περιπτώσεις που εφεύλονταν σε Gram αρνητικά μικρόβια (53%), 51 σε Gram θετικά (43.6%) και 4 περιπτώσεις σε μύκητες (3.4%). Από τα 62 Gram αρνητικά μικρόβια τα 9 βρέθηκαν να είναι ESBL (extended spectrum beta lactamase) μικρόβια και μόλις 2 CPB (carbapenemase-producing enterobacteriaceae).

Αίτια μικροβαιμιών



4.2 Μικροβιολογικά αποτελέσματα καλλιιεργειών αίματος

Το συχνότερο αίτιο των μονομικροβιακών μικροβιαϊμών είναι ο *Coagulase negative staphylococci* (CoNS), ενώ ακολουθούν το *E.coli*, *Klebsiella sp.* και *Pseudomonas aeruginosa*. Μεταξύ των 62 μικροβιαϊμών από Gram αρνητικά μικρόβια καταγράφηκαν 9 ESBL και 2 CPB, οπότε συνολικά (11/62) το ποσοστό των πολυανθεκτικών Gram - μικροβίων ανέρχεται στο 17,7%.

Αναλυτικά για τις 117 μονομικροβιακές μικροβιαϊμές φαίνονται τα αποτελέσματα στους παρακάτω πίνακες 5 και 6.

BSIPATHOGENSPECIES.CODED

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Total	117	100,0	100,0	
Staphylococcus coagulase negative	32	27,4	27,4	27,4
Escherichia coli	18	15,4	15,4	49,6
Klebsiella sp.	17	14,5	14,5	64,1
Pseudomonas sp.	14	12,0	12,0	76,1
Staphylococcus aureus	8	6,8	6,8	84,2
Micrococcus sp.	6	5,1	5,1	89,5
Enterobacter sp.	5	4,3	4,3	93,8
Candida sp.	4	3,4	3,4	97,2
Prevotella sp.	2	1,7	1,7	98,9
Streptococcus pneumoniae	2	1,7	1,7	100,0
Campylobacter jejuni	1	,9	,9	100,0
Streptococcus a-hem(except for Streptococcus pneumoniae)	1	,9	,9	100,0
Bacillus sp.	1	,9	,9	100,0
Acinetobacter sp.	1	,9	,9	100,0
Corynebacterium sp.	1	,9	,9	100,0
Neisseria sp.	1	,9	,9	100,0
Pantoea sp.	1	,9	,9	100,0
Salmonella sp.	1	,9	,9	100,0
Brevibacterium casei	1	,9	,9	100,0

Πίνακας 5.

BSITYPEOFPATHOGEN1

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	GRAM-	62	53,0	53,0	53,0
	GRAM+	51	43,6	43,6	96,6
	FUNGI	4	3,4	3,4	100,0
	Total	117	100,0	100,0	

Πίνακας 6.

Ανάλογα δεδομένα καταγράφηκαν και για τις 12 πολυμικροβιακής αιτιολογίας μικροβιαίμιες, όπου φαίνεται ότι εδώ υπερέχουν τα Gram θετικά μικρόβια. Το ποσοστό των πολυανθεκτικών μικροβίων σε αυτές τις περιπτώσεις είναι 0%.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	GRAM-	4	33,3	33,3	33,3
	GRAM+	6	50,0	50,0	83,3
	ΜΕΙΚΤΑ	2	16,7	16,7	100,0
	Total	12	100,0	100,0	

Πίνακας 7.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	CoNS1 + CoNS2	1	8,3	8,3	8,3
	CoNS + S.Aureus	1	8,3	8,3	16,7
	CoNS + Micrococcus sp.	2	16,7	16,7	33,3
	E.coli + Enterobacter sp.	1	8,3	8,3	41,7
	Klebsiella sp + Enterobacter sp.	1	8,3	8,3	50,0
	Klebsiella sp. + Citrobacter sp.	1	8,3	8,3	58,3
	CoNS + Corynebacterium sp.	1	8,3	8,3	66,7
	Pseudomonas sp. + Actinomyces sp.	1	8,3	8,3	75,0
	S. Aureus + Enterococcus sp.	1	8,3	8,3	83,3
	Pseudomonas sp. + Serratia marcescens + Rhizobium radiobacter	1	8,3	8,3	91,7
	Enterococcus sp. + Pseudomonas sp. + Klebsiella sp.	1	8,3	8,3	100,0
	Total	12	100,0	100,0	

Πίνακας 8.

4.3 Μικροβιολογικά αποτελέσματα καλλιιεργειών αποικισμού

Όσον αφορά στην εντερική χλωρίδα βλέπουμε όπως ήταν αναμενόμενο να υπερέχουν τα Gram αρνητικά μικρόβια σε ποσοστό 66%. Το *E. coli* είναι το πιο συχνό μικρόβιο της εντερικής χλωρίδας σε ποσοστό 22% και ακολουθούν η *Klebsiella* sp. και το *Enterobacter* sp., ενώ ταυτόχρονα σε ένα σημαντικό ποσοστό 26% έχουμε έναν μεικτό πληθυσμό μικροβίων ως αποτέλεσμα των καλλιιεργειών επιτήρησης.

Τα αποτελέσματα φαίνονται αναλυτικά στους Πίνακες 9 και 10.

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	GRAM-	66	57,4	66,0	66,0
	GRAM+	8	7,0	8,0	74,0
	ΜΕΙΚΤΑ	26	22,6	26,0	100,0
	Total	100	87,0	100,0	
Missing	System	15	13,0		
Total		115	100,0		

Πίνακας 9.

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Total	100	87,0	100,0	
E.coli	22	19,1	22,0	27,0
Klebsiella sp.	8	7,0	8,0	35,0
Enterobacter sp.	7	6,1	7,0	43,0
E.coli + Klebsiella sp.	7	6,1	7,0	51,0
CoNS	4	3,5	4,0	4,0
Enterococcus sp.	4	3,5	4,0	61,0
E.coli + Klebsiella sp. + Enterococcus sp.	4	3,5	4,0	82,0
E.coli + Pseudomonas sp. + Enterococcus sp.	3	2,6	3,0	86,0
E.coli + Klebsiella sp. + Proteus sp.	2	1,7	2,0	78,0
E.coli + Proteus sp.	2	1,7	2,0	68,0
E.coli + Enterococcus sp.	2	1,7	2,0	70,0
Klebsiella sp. + Enterobacter sp. + Enterococcus sp.	2	1,7	2,0	89,0
E.coli + Klebsiella sp. + Enterobacter sp. + Enterococcus sp.	2	1,7	2,0	94,0
E.coli + Klebsiella sp. + Proteus sp. + Enterococcus sp.	1	,9	1,0	100,0
S.aureus	1	,9	1,0	5,0
Pseudomonas sp.	1	,9	1,0	36,0
Citrobacter sp.	1	,9	1,0	44,0
Klebsiella sp. + Citrobacter sp.	1	,9	1,0	57,0
E.coli + Klebsiella sp. + Morganella morganii	1	,9	1,0	83,0
E.coli + Klebsiella sp. + Citrobacter sp.	1	,9	1,0	66,0
Citrobacter sp. + Proteus sp.	1	,9	1,0	76,0
E.coli + Citrobacter sp. + Proteus sp.	1	,9	1,0	87,0
E.coli (1) + E.coli (2) + E.coli (3) + Enterococcus sp.	1	,9	1,0	92,0
E.coli + Pseudomonas sp.	1	,9	1,0	52,0
E.coli + Enterobacter sp.	1	,9	1,0	53,0
Klebsiella sp. + Pseudomonas sp.	1	,9	1,0	54,0
Klebsiella sp. + Enterobacter sp.	1	,9	1,0	55,0
Pantoea sp.	1	,9	1,0	56,0
S.Aureus + E.coli + Enterobacter sp.	1	,9	1,0	62,0
E.coli (1) + E.coli (2) + Klebsiella sp.	1	,9	1,0	63,0
E.coli (1) + E.coli (2) + Enterobacter sp.	1	,9	1,0	64,0
Klebsiella sp. + Enterobacter sp. (1) + Enterobacter sp. (2)	1	,9	1,0	65,0
Klebsiella sp. + Morganella morganii	1	,9	1,0	71,0
Klebsiella sp. + Candida sp. + Citrobacter sp.	1	,9	1,0	72,0
Klebsiella sp. + Citrobacter sp. (1) + Citrobacter sp. (2)	1	,9	1,0	73,0
Pseudomonas sp. + Enterococcus sp.	1	,9	1,0	74,0
Enterobacter sp. + Enterococcus sp.	1	,9	1,0	75,0
Pseudomonas sp. + Enterobacter sp. + Enterococcus sp.	1	,9	1,0	90,0
Klebsiella sp. + Citrobacter sp. + Enterococcus sp.	1	,9	1,0	91,0
Pseudomonas sp. + Enterobacter sp. (1) + Enterobacter sp. (2) + Enterococcus sp.	1	,9	1,0	95,0
Klebsiella sp. + Enterococcus sp. + Citrobacter sp. +	1	,9	1,0	96,0
Klebsiella sp. + Enterobacter sp. + Enterococcus sp. + Candida sp.	1	,9	1,0	97,0
E.coli + Enterococcus sp. + Morganella morganii	1	,9	1,0	98,0
E.coli + Klebsiella sp. + Acinetobacter sp. + Citrobacter sp. + Enterococcus sp.	1	,9	1,0	99,0
System	15	13,0		
	115	100,0		

Πίνακας 10.

4.4 Συσχέτιση αποτελεσμάτων καλλιέργειών αίματος και καλλιέργειών αποικισμού

Σε 97 περιπτώσεις υπήρχε διαθέσιμη καλλιέργεια επιτήρησης **προ** της μικροβιαμίας, σε 18 περιπτώσεις βρέθηκαν δεδομένα για τον αποικισμό **μετά** την μικροβιαμία, ενώ σε 14 περιπτώσεις μικροβιαμιών δεν βρέθηκαν καθόλου δεδομένα για καλλιέργειες επιτήρησης.

Ειδικότερα, από τις 97 περιπτώσεις όπου ήταν γνωστό το αποτέλεσμα της καλλιέργειας επιτήρησης πριν από την εμφάνιση της μικροβιαμίας, διαπιστώθηκαν **ταυτόσημα βακτήρια** σε 22 περιπτώσεις (ποσοστό **22.7%**). Στις 97 αυτές περιπτώσεις καταγράφηκαν επίσης 4 περιπτώσεις πολυμικροβιακής αιτιολογίας.

Από τις 22 περιπτώσεις με ταυτόσημα βακτήρια σε καλλιέργεια αίματος και προηγηθείσα καλλιέργεια επιτήρησης διαπιστώθηκαν 20 περιπτώσεις Gram αρνητικών (90.9%), 1 με Gram θετικό βακτήριο (4.5%) και 1 περίπτωση με μεικτά μικρόβια (2 Gram- και 1 Gram+).

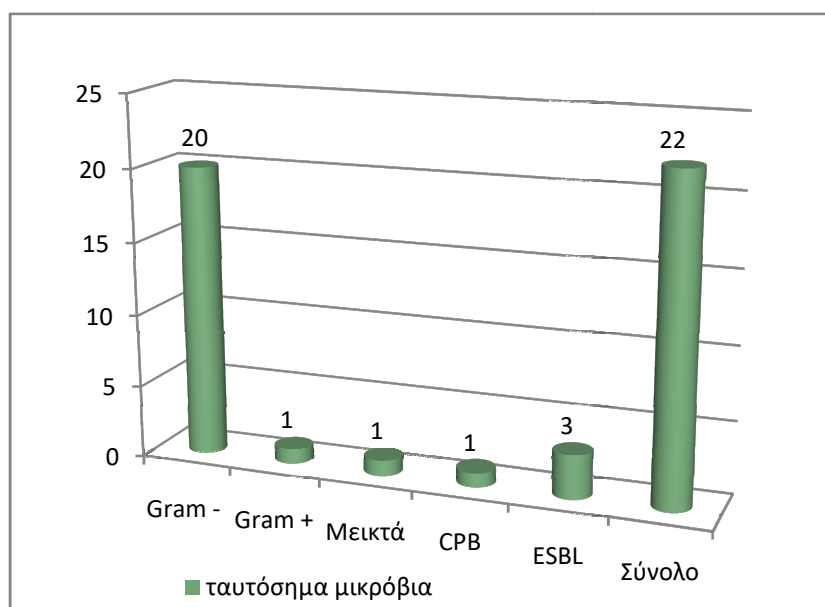
Μεταξύ των 20 Gram- βακτηρίων των καλλιεργιών αίματος καταγράφηκαν 3 ESBL βακτήρια (15%) και 1 CPB (5%), δηλαδή στο σύνολο βρέθηκαν 4 MDR παθογόνα (18.2%) **ταυτόσημα** με αυτά των καλλιεργιών επιτήρησης.

Αναλυτικά:

- ✓ **Μεταξύ των 50 Gram αρνητικών (είτε μονομικροβιακών, είτε πολυμικροβιακών):**

Ταυτόσημα παθογόνα σε 20/50 (40%)

[μεταξύ των 46 μονομικροβιακών περιπτώσεων σε 17/46 (37%)]



- ✓ **Μεταξύ των 42 Gram θετικών (είτε μονομικροβιακών, είτε πολυμικροβιακών):**

Ταυτόσημα παθογόνα σε 1/42 (2.4%)

[μεταξύ των 37 μονομικροβιακών περιπτώσεων σε 1/37 (2.7%)]

- ✓ Μεταξύ των 3 μυκηταιμιών: 0/3 (0%) ταυτόσημα παθογόνα
- ✓ Μεταξύ των μεικτών μικροβιαμιών (π.χ. Gram- και Gram+):
Ταυτόσημα παθογόνα σε 1/2 περιπτώσεις (50%)

	Καλλιέργειες αποικισμού	Καλλιέργειες αίματος με το <u>ίδιο</u> παθογόνο	
Gram (-)	50	20	40%
Gram (+)	42	1	2,4%
Μύκητες	3	0	0

Πίνακας 11.

Από τις 115 περιπτώσεις όπου έχουμε δεδομένα για τον εντερικό αποικισμό (είτε προ είτε μετά του επεισοδίου), σε 112 περιπτώσεις είχαμε επαρκή δεδομένα τόσο για την ύπαρξη MDR παθογόνων στην καλλιέργεια αίματος όσο και στην καλλιέργεια επιτήρησης. Μεταξύ αυτών των 112 επεισοδίων, διαπιστώθηκαν MDR σε 28/112 στην εντερική χλωρίδα (21.7%).

Από σύνολο 112 περιπτώσεων όπου έχουμε δεδομένα για την αντοχή στα αντιβιοτικά των παθογόνων στην καλλιέργεια αίματος και στην εντερική χλωρίδα (είτε πριν είτε μετά το επεισόδιο μικροβιαμίας):

Σε 6/28 (21.4%) με αποικισμό από MDR διαπιστώθηκε μικροβιαμία από MDR έναντι 4/84 (4.8%) χωρίς αποικισμό από MDR όπου καταγράφηκε μικροβιαμία από MDR , $p=0.007$.

Επομένως, ο εντερικός αποικισμός από MDR συσχετίζεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με την εμφάνιση μικροβιαμίας από MDR, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 12.

		Καλλιέργειες	επιτήρησης	
Μικροβιαιμίες	MDR		NO MDR	Σύνολο
		28	84	112
	MDR	6	4	10
	%	21,4%	4,8%	
	p Value	0.007 (< 0.05)		

Πίνακας 12.

Όταν μελετήσουμε αποκλειστικά μόνο τις περιπτώσεις μικροβιαιμίας που εμπλέκονται Gram (-) βακτήρια (και για 50 επεισόδια έχουμε δεδομένα για MDR σε καλλιέργεια αίματος και εντερική χλωρίδα) με γνωστό προηγούμενο αποικισμό:

Σε 4/13 (30.8%) με αποικισμό από MDR διαπιστώθηκε μικροβιαιμία από MDR έναντι 4/37 (10.8%) χωρίς αποικισμό από MDR όπου καταγράφηκε μικροβιαιμία από MDR, $p=0.091$. Επομένως, ο εντερικός αποικισμός από MDR φαίνεται να συσχετίζεται πιθανόν με την εμφάνιση Gram (-) μικροβιαιμίας από MDR, χωρίς ωστόσο η διαφορά αυτή να είναι στατιστικά σημαντική στη συγκεκριμένη μελέτη.

Η διάμεση χρονική απόσταση μεταξύ μικροβιαιμίας και καλλιέργειας επιτήρησης ήταν 22 ημέρες. Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του μικρότερου χρονικού διαστήματος μεταξύ καλλιέργειας αίματος και καλλιέργειας επιτήρησης με την εμφάνιση μικροβιαιμίας από ταυτόσημα βακτήρια (διάμεση τιμή 9 ημέρες έναντι 18 ημέρες αντίστοιχα, $p=0.021$).

Η ουδετεροπενία, οι παράμετροι της γενικής αίματος, η παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα καθώς και ο τύπος της νόσου δεν συσχετίστηκαν με την εμφάνιση ή μη ταυτόσημου με την εντερική χλωρίδα παθογόνου στην καλλιέργεια αίματος.

Σε 6/22 (27.3%) περιπτώσεις με ταυτόσημα παθογόνα στην καλλιέργεια αίματος και καλλιέργεια επιτήρησης καταγράφηκε πρόσφατη χρήση (εντός του προηγούμενου μήνα) αντιβιοτικής αγωγής έναντι 42 περιπτώσεων χωρίς ταυτόσημα παθογόνα (56%) $p=0.018$. Επομένως, η προηγηθείσα χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής συσχετίζεται σημαντικά με την μη εμφάνιση μικροβιαμίας από τα ίδια παθογόνα με την εντερική χλωρίδα.

Ωστόσο, όταν μελετήσαμε μόνο τις 50/97 περιπτώσεις που οφείλονταν αποκλειστικά σε Gram αρνητικά μικρόβια (είτε μονομικροβιακές είτε πολυμικροβιακές μικροβιαμίες):

Σε 6 (20%) περιπτώσεις με ταυτόσημα παθογόνα στην καλλιέργεια αίματος και καλλιέργεια επιτήρησης καταγράφηκε πρόσφατη χρήση αντιβιοτικής αγωγής έναντι 14 χωρίς ταυτόσημα παθογόνα (46.7%), $p=0.239$.

4.5 Τροποποίηση εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής

Στις 75 μικροβιαμίες με μη ταυτόσημα βακτήρια έχουμε 29 μονομικροβιακές από Gram αρνητικά μικρόβια. Από αυτές στις 25/29 (86.2%) δόθηκε κατάλληλη εμπειρική αντιβιοτική αγωγή βάσει αντιβιογράμματος. Ενώ σε 2/29 (6.9%) η εμπειρική αντιβιοτική αγωγή δεν θεωρήθηκε κατάλληλη. Σε ακόμα 2 περιπτώσεις έχουμε ελλιπή στοιχεία ως προς την θεραπεία που ακολουθήθηκε.

Από κλινικής άποψης ωστόσο,

-Σε 9/29 (31%) περιπτώσεις άλλαξε η αρχική εμπειρική αγωγή (λόγω κλινικής εικόνας/μη ανταπόκρισης του ασθενούς), ενώ στις υπόλοιπες

-Σε 20/29 (69%) διατηρήθηκε η εμπειρική αντιβιοτική αγωγή.

Στις 36 μονομικροβιακές Gram + περιπτώσεις βρέθηκε ότι σε 20 (55.6%) χορηγήθηκε η κατάλληλη εμπειρική αντιβιοτική αγωγή, ενώ σε 15/36 (41.7%) μη κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή βάσει αντιβιογράμματος της καλλιέργειας αίματος. Σε 1/36 (2.7%) έχουμε ελλιπή στοιχεία.

-Σε 22/36 (61.1%) άλλαξε τελικά η αντιβιοτική αγωγή (σε 1 μόλις από αυτές για **stepdown** και στις υπόλοιπες 21 για προσθήκη αντιβιοτικού ή αλλαγή λόγω κλινικής εικόνας).

-Σε 14/36 (38.9%) έμεινε η ίδια αντιβιοτική αγωγή.

Στις περιπτώσεις των 3 μυκηταιμιών δεν δόθηκε εξ αρχής αντιμυκητιασική εμπειρική αγωγή, παρά προστέθηκε η κατάλληλη αγωγή με το αποτέλεσμα της καλλιέργειας αίματος.

Από τις 7 πολυμικροβιακής αιτιολογίας μικροβιαιμίες:

Σε 4/7 (57.1%) δόθηκε κατάλληλη αντιβιοτική εμπειρική αγωγή και σε 3/7 (42.9%) μη κατάλληλη βάσει αντιβιογράμματος. Από κλινικής πλευράς έγινε τροποποίηση της εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής σε 5/7 περιπτώσεις (71,4%) , σε 1/5 από αυτές για **step down** και στις υπόλοιπες 4/5 περιπτώσεις για προσθήκη αντιβιοτικού λόγω μη ανταπόκρισης του ασθενούς στην αρχική θεραπεία. Σε 2/7 (28.6%) μικροβιαιμίες δεν απαιτήθηκε αλλαγή της εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής.

Στο σύνολο των 75 μικροβιαιμιών με μη ταυτόσημο μικρόβιο, παρά το γεγονός ότι στις 49 περιπτώσεις (65,3%) δόθηκε βάσει αντιβιογράμματος η κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή, απαιτήθηκε τελικά αλλαγή/προσαρμογή αυτής βάσει κλινικής εικόνας/ ιατρικής εκτίμησης σε 39 περιπτώσεις (52%), ενώ διατηρήθηκε η εμπειρική αγωγή ως έχει στις υπόλοιπες 36/75 (48%). Σε 2/75 (2,6%) μόλις περιπτώσεις μικροβιαιμίας έγινε τελικά **stepdown** της εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής σύμφωνα με το αντιβιογράμμα της καλλιέργειας αίματος.

4.6 Έκβαση επεισοδίων μικροβιαιμίας

Στις 29 περιπτώσεις μικροβιαιμίας με μη ταυτόσημο Gram αρνητικό μικρόβιο καταγράφηκε ένας θάνατος ασθενούς, ο οποίος ωστόσο δεν ήταν συνέπεια της λοίμωξης αλλά του σταδίου της νόσου του (τελικό στάδιο). Σε όλες τις υπόλοιπες περιπτώσεις η έκβαση των περιστατικών μικροβιαιμίας ήταν καλή, χωρίς συμβάματα απειλητικά για την ζωή των ασθενών.

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα μελέτη επιχειρήσαμε να συσχετίσουμε τη μικροβιακή χλωρίδα με το παθογόνο που απομονώνεται σε αιμοκαλλιέργειες ογκολογικών παιδιατρικών ασθενών. Καταγράφηκαν 129 μικροβιαμίες σε 84 παιδιά με ογκολογικό νόσημα. Σε 97 περιπτώσεις από αυτές είχαμε στοιχεία για την καλλιέργεια κοπράνων πριν από την εκδήλωση μικροβιαμίας και σε 22 από αυτές βρέθηκε ταυτόσημο μικρόβιο (φαινοτυπικά και βάσει αντιβιογράμματος) στην καλλιέργεια αίματος, ποσοστό που φτάνει το 22,7%.

Τα αίτια των μικροβιαμιών των ασθενών μας αφορούν σε Gram αρνητικά μικρόβια στο 53%, Gram θετικά στο 44% και σε μύκητες στο 3% των περιπτώσεων. Από τα Gram θετικά μικρόβια οι *Coagulase negative Staphylococci* είναι οι περισσότεροι συχνοί, ενώ ακολουθούν από τα Gram αρνητικά το *E.coli*, *Klebsiella sp.* και *Pseudomonas sp.*.

Η ουδετεροπενία, οι παράμετροι της γενικής αίματος, η παρουσία κεντρικού καθετήρα καθώς και ο τύπος της νόσου δεν συσχετίστηκαν τελικά με την εμφάνιση ταυτόσημου με την εντερική χλωρίδα παθογόνου στην καλλιέργεια αίματος.

Στατιστικά σημαντική συσχέτιση βρέθηκε ότι υπάρχει μεταξύ του μικρότερου χρονικού διαστήματος μεταξύ καλλιέργειας αίματος και καλλιέργειας επιτήρησης με την εμφάνιση μικροβιαμίας από ταυτόσημα βακτήρια. Γεγονός που υποδηλώνει ότι ο σωστός χρόνος λήψης της καλλιέργειας επιτήρησης μπορεί να παίξει σημαντικό ρόλο στην πρόβλεψη του είδους του παθογόνου της επερχόμενης μικροβιαμίας. Ωστόσο να τονίσουμε ότι είναι μία τακτική, μέσω της οποίας μπορούν ενδεχομένως να προβλεφθούν Gram αρνητικά μικρόβια, αλλά δεν φάνηκε να έχει αξία στην πρόβλεψη των Gram θετικών βακτηρίων και των μυκήτων.

Στο σύνολο των μικροβιαμιών καταγράφηκαν 11 περιπτώσεις MDR παθογόνων, ενώ μεταξύ των 22 ταυτόσημων περιπτώσεων 4 MDR παθογόνα ήταν ίδια στην καλλιέργεια κοπράνων και στην καλλιέργεια αίματος (18,2%). Ο εντερικός αποικισμός από MDR παθογόνα φάνηκε ότι συσχετίζεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με την εμφάνιση μικροβιαμίας από MDR μικρόβια επίσης.

Η προηγούμενη χρήση αντιβιοτικής αγωγής σχετίζεται τελικά σημαντικά με την μη δυνατότητα ανίχνευσης ταυτόσημων παθογόνων στην χλωρίδα και στην καλλιέργεια αίματος. Όσον αφορά την εμπειρική αντιβιοτική αγωγή στις περιπτώσεις της μικροβιαμίας που δεν είχαν ταυτόσημο μικρόβιο με την εντερική χλωρίδα, είδαμε ότι σε 2 μόλις περιπτώσεις προέβησαν οι κλινικοί γιατροί σε stepdown της θεραπείας. Αλλαγές σε ποσοστό 52% έγιναν για λόγους κλινικής κατάστασης/ μη ανταπόκρισης του ασθενή στην θεραπεία, παρά το γεγονός ότι βάσει αντιβιογράμματος είχε δοθεί εξ 'αρχής η κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή.

Τα ανωτέρω δεδομένα υποδηλώνουν ότι η συσχέτιση μεταξύ μικροβιακής χλωρίδας και επιβεβαιωμένης μικροβιαμίας ανέρχεται σε ποσοστό 22,7%. Η επιλογή της εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής σε ποσοστό 65,3% κάλυπτε τα παθογόνα των αιμοκαλλιιεργειών. Ταυτόχρονα φάνηκε από την μελέτη ότι σε σημαντικό βαθμό η κλινική εικόνα του ασθενή και η κρίση του κλινικού γιατρού, οι οποίοι είναι παράγοντες άλλοτε αντικειμενικοί και άλλοτε υποκειμενικοί, καθορίζουν εν τέλει τις όποιες αλλαγές στην αντιβιοτική θεραπεία.

Η μελέτη επίσης έδειξε ότι υπάρχει χαμηλή συσχέτιση μεταξύ αποικισμού από Gram (+) μικροοργανισμούς οπότε και δεν πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν στην έναρξη της αγωγής. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι Gram (-) μικροοργανισμοί και κυρίως αυτοί με MDR χαρακτηριστικά καθώς εκεί η συσχέτιση ήταν έως 22%, ποσοστό το οποίο δεν είναι υψηλό αλλά στατιστικά σημαντικό στην ανάλυση. Σε τέτοια περίπτωση άλλοι παράγοντες όπως το είδος της ογκολογικής νόσου, το στάδιο αυτής και ο βαθμός της απλασίας πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν.

Οι λοιμώξεις αποτελούν ένα σημαντικό κεφάλαιο της παιδιατρικής αιματολογίας ογκολογίας. Ο αγώνας για την επιβίωση του ασθενή καθιστά τις λοιμώξεις, μετά από την ίδια την νόσο, πρωταρχικής σημασίας σε όλη την διάρκεια της θεραπευτικής αντιμετώπισής του. Τα παιδιά με καρκίνο κινδυνεύουν σημαντικά από την ανάπτυξη σοβαρών και διεισδυτικών λοιμώξεων τόσο λόγω της ανοσοκαταστολής που είναι συνέπεια της νόσου τους, κυρίως στα αιματολογικά κακοήγη νοσήματα, όσο και της ανοσοκαταστολής ως αποτέλεσμα της θεραπευτικής τους προσέγγισης με χημειοθεραπευτικά φάρμακα και ακτινοθεραπεία(3, 5,

7). Οι συχνές και για μακρό χρονικό διάστημα νοσηλείες στο νοσοκομείο, η χρήση αντιβιοτικών ευρέως φάσματος, οι κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες, οι μεταγγίσεις παραγώγων αίματος, η παρεντερική διατροφή και η ίδια η καχεξία του καρκίνου καθιστούν τους ασθενείς μας ιδιαίτερος ευάλωτους σε λοιμώξεις από ευκαιριακά ή μη παθογόνα.

Η αγωνία του γιατρού και της οικογένειας να μην χάσει τον ασθενή από λοίμωξη κατά την διάρκεια της θεραπείας του είναι τεράστια. Το δεδομένο αυτό οδήγησε την ιατρική κοινότητα από τις αρχές του 1980 να αναζητά τα αίτια των λοιμώξεων και τους τρόπους πρόβλεψης αυτών, με στόχο πάντα την γρήγορη και άμεση αντιμετώπισή τους με τις λιγότερες δυνατές επιπλοκές(53).

Επιπρόσθετα αναπτύχθηκαν στρατηγικές παρακολούθησης, πρόβλεψης και αντιμετώπισης των λοιμώξεων κατηγοριοποιώντας τους ασθενείς με ουδετεροπενία σε υψηλού, μέτριου και χαμηλού κινδύνου. Ομοίως οι καλλιέργειες επιτήρησης (στοματοφάρυγγα, ρινικής κοιλότητας, ορθού ή κοπράνων) αποτέλεσαν και αποτελούν ακόμα μια τακτική παρακολούθησης και πιθανής πρόβλεψης της ανάπτυξης σοβαρών λοιμώξεων στα παιδιά με καρκίνο, ενώ ταυτόχρονα έχουν αναπτυχθεί και ανανεώνονται τακτικά κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της εμπύρετης ουδετεροπενίας με την χρήση της κατάλληλης εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής.

Τα τελευταία χρόνια, βασιζόμενοι στην γνώση ότι τα παθογόνα των λοιμώξεων μπορεί να προέρχονται από την χλωρίδα του ασθενή, όλο και περισσότερες είναι οι μελέτες αυτές που ασχολούνται με την συσχέτιση της εντερικής κυρίως χλωρίδας και των λοιμώξεων στα παιδιά με καρκίνο. Η μελέτη του μικροβιώματος, ιδίως του εντερικού, με νέες τεχνικές ανάλυσης, όπως η τεχνική 16S RNA, οδήγησε στην καλύτερη και λεπτομερέστερη ανάλυση αυτού, παρακολουθώντας τις αλλαγές του κατά την διάρκεια της θεραπείας των ασθενών. Οι νέες τεχνολογίες επέτρεψαν όχι μόνο τη μελέτη της σύνδεσης της χλωρίδας, δηλαδή από ποια είδη μικροβίων αποτελείται, αλλά και τη μελέτη μεταβολικών λειτουργιών, την αλληλεπίδραση των μικροβίων μεταξύ τους, την αλληλεπίδραση μικροβίων με τον ξενιστή, καθώς και παραγόντων που επιδρούν στη διατήρηση της σύστασης του μικροβιώματος(17).

Η δυσβίωση του μικροβιώματος είναι το κοινό στοιχείο στο οποίο καταλήγουν οι περισσότερες μελέτες, η οποία αφορά στην αλλοίωση της σύνθεσής του, επηρεάζοντας την προστατευτική του δράση απέναντι στον ξενιστή(24).

Διαφένεται επομένως ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ αυτών των αλλαγών του μικροβιώματος και της πιθανότητας ανάπτυξης μικροβιαϊμίας, χωρίς ωστόσο να μπορούν οι ερευνητές ακόμα να γενικεύσουν τα συμπεράσματά τους και κυρίως χωρίς να μπορούν να δοθούν ανάλογες οδηγίες ελέγχου και πρόβλεψης των λοιμώξεων.

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε παιδιατρική μονάδα μεταμόσχευσης του μυελού των οστών στο Ελσίνκι το 2013 (52), οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι καλλιέργειες επιτήρησης δεν αποδείχθηκαν χρήσιμη τακτική ως προς την πρόβλεψη του παθογόνου μιας επερχόμενης μικροβιαϊμίας. Αντίστοιχα οι Nycz et. al (17) καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της σύνθεσης του εντερικού μικροβιώματος και της ανάπτυξης βακτηριαϊμίας και ταυτόχρονα συσχέτιση με το είδος του ογκολογικού νοσήματος και το είδος της χημειοθεραπείας. Τονίζεται ότι η μικρότερη χρονική απόσταση ελέγχου του αποικισμού από την μικροβιαϊμία που ακολουθεί είναι σημαντικός παράγοντας για την πρόβλεψη του αιτίου και την καλύτερη αντιμετώπιση της μικροβιαϊμίας(17) , ανάλογα προς τα αποτελέσματα που προκύπτουν και από την παρούσα μελέτη.

Η μελέτη ωστόσο παρουσιάζει αδυναμίες που πιθανόν να έχουν επηρεάσει τα αποτελέσματα. Πρόκειται για αναδρομική μελέτη και τα στοιχεία κυρίως των αποικισμών δεν ήταν πάντα διαθέσιμα. Ο αριθμός των περιστατικών είναι μικρός όταν γίνεται πολυπαραγοντική ανάλυση, οπότε τα συμπεράσματα πρέπει να εξεταστούν και να επιβεβαιωθούν με μεγαλύτερες μελέτες.

Με την παρούσα μελέτη καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι οι καλλιέργειες επιτήρησης με τον τρόπο που τις χρησιμοποιούμε έως σήμερα, μάλλον δεν αποτελούν χρήσιμο εργαλείο στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων στους ασθενείς με καρκίνο. Το κόστος των καλλιιεργειών επιτήρησης δεν αξιολογήθηκε στην συγκεκριμένη μελέτη.

Πιθανά ο στοχευμένος έλεγχος της χλωρίδας του ασθενή είτε σε χρονική συσχέτιση με την απλασία του και άλλους παράγοντες κινδύνου, είτε η μελέτη του αποικισμού με πιο σύγχρονες τεχνικές, όπως η PCR, να βοηθήσουν στο μέλλον στον εντοπισμό των ασθενών που είναι αυξημένου κινδύνου για την εμφάνιση μικροβιαμίας και να είναι περισσότερο αποτελεσματικές στην ανίχνευση / πρόβλεψη του εκάστοτε παθογόνου μιας επικείμενης μικροβιαμίας.

Η επιλογή της εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής κατευθύνεται συχνά από διεθνείς οδηγίες χωρίς όμως αυτό να λαμβάνει υπόψιν τις τοπικές ιδιαιτερότητες του πληθυσμού και τη χλωρίδα του κάθε ογκολογικού τμήματος αλλά και της χώρας. Η Ελλάδα συχνά παρουσιάζει αυξημένα ποσοστά ανθεκτικών μικροοργανισμών, γεγονός που συχνά οδηγεί στην χρήση προωδημένων αντιβιοτικών. Η παρούσα μελέτη έδωσε τα ερωτήματα και έδωσε κάποιες βασικές απαντήσεις ως προς το ποιό θα είναι το κριτήριο επιλογής αντιβιοτικού επί γνωστής μικροβιακής χλωρίδας.

Σκοπός μας είναι να συνεχίσουμε αυτή την προσπάθεια με την καλύτερη καταγραφή των αποτελεσμάτων σε προοπτικό επίπεδο και με τη συμμετοχή και άλλων κέντρων, ώστε να ακολουθούμε πρακτικές βασισμένες σε καλύτερες ενδείξεις.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(6):719-31.
2. Global Initiative for Childhood Cancer 2019. Available from: <https://www.who.int/cancer/childhood-cancer/en/>.
3. Δογάνης Δ. ΠΑ, Λεμπέση Ε., Μπουχούτσου Δ., Μπάκα Μ., Βαρβουτσή Μ., Φουστούκου Μ., Κοσμίδη Ε. Κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά της μικροβιαμίας στα παιδιά με καρκίνο. Επταετής εμπειρία ενός ογκολογικού τμήματος. *ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ*. 2011;74(4):48-59.
4. Gyarmati P, Kjellander C, Aust C, Kalin M, Ohrmalm L, Giske CG. Bacterial Landscape of Bloodstream Infections in Neutropenic Patients via High Throughput Sequencing. *PloS one*. 2015;10(8):e0135756.
5. Δ Δ. Λοιμώσεις στα παιδιά με καρκίνο - Πρόληψη και αντιμετώπιση αυτών. Τόμος πρακτικών 8ου σεμιναρίου του ογκολογικού τμήματος του νοσοκομείου Παίδων Π&Α Κυριακού. 2014.
6. Murono K, Hirano Y, Koyano S, Ito K, Fujieda K. Molecular comparison of bacterial isolates from blood with strains colonizing pharynx and intestine in immunocompromised patients with sepsis. *Journal of medical microbiology*. 2003;52(Pt 6):527-30.
7. Doganis D, Asmar B, Yankelevich M, Thomas R, Ravindranath Y. Predictive factors for blood stream infections in children with cancer. *Pediatric hematology and oncology*. 2013;30(5):403-15.
8. Galloway-Pena J, Brumlow C, Shelburne S. Impact of the Microbiota on Bacterial Infections during Cancer Treatment. *Trends in microbiology*. 2017;25(12):992-1004.
9. van Vliet MJ, Harmsen HJ, de Bont ES, Tissing WJ. The role of intestinal microbiota in the development and severity of chemotherapy-induced mucositis. *PLoS pathogens*. 2010;6(5):e1000879.
10. Yao J, Carter RA, Vuagniaux G, Barbier M, Rosch JW, Rock CO. A Pathogen-Selective Antibiotic Minimizes Disturbance to the Microbiome. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2016;60(7):4264-73.
11. Torres D, Gonzalez ML, Loera A, Aguilera M, Relyea G, Aristizabal P, et al. The Centers for Disease Control and Prevention definition of mucosal barrier injury-associated bloodstream infection improves accurate detection of preventable bacteremia rates at a pediatric cancer center in a low- to middle-income country. *American journal of infection control*. 2016;44(4):432-7.
12. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2009;31(9):623-9.
13. Nassawee Vathana ST, Jassada Buaboonnam, Kamon Phuakpet, Kleebsabai Sanpakit. Prevalence of pathogenes in pediatric cancer patients with febrile neutropenia. *Southeast Asian Journal*. 2017;48:151-60.
14. Βασιλάτου-Κοσμίδη Ε. Λοιμώσεις στην οξεία λευχαιμία των παιδιών: WAYNE STATE UNIVERSITY, DETROIT, MICHIGAN 1979.
15. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;39 Suppl 1:S32-7.
16. Steele RW. Managing infection in cancer patients and other immunocompromised children. *The Ochsner journal*. 2012;12(3):202-10.
17. Nycz BT, Dominguez SR, Friedman D, Hilden JM, Ir D, Robertson CE, et al. Evaluation of bloodstream infections, *Clostridium difficile* infections, and gut microbiota in pediatric oncology patients. *PloS one*. 2018;13(1):e0191232.
18. Caselli D, Paolicchi O. Empiric antibiotic therapy in a child with cancer and suspected septicemia. *Pediatric reports*. 2012;4(1):e2.
19. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης Κ, Λέκκου, Λεωνίδου, Μαλτέζος, Παπαδογεωργάκη, Πλαχούρας, Πρεκατές. Κατευθυντήριες οδηγίες για την διάγνωση και αντιμετώπιση της σοβαρής σήψης 2017.
20. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell

- Transplantation Recipients: 2017 Update. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(18):2082-94.
21. Robinson PD, Lehrnbecher T, Phillips R, Dupuis LL, Sung L. Strategies for Empiric Management of Pediatric Fever and Neutropenia in Patients With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: A Systematic Review of Randomized Trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(17):2054-60.
 22. Bai J, Behera M, Bruner DW. The gut microbiome, symptoms, and targeted interventions in children with cancer: a systematic review. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2018;26(2):427-39.
 23. Society M. Archaea 2019. Available from: <https://microbiologyonline.org/about-microbiology/introducing-microbes/archaea>
 24. Rashidi A, Kaiser T, Graiziger C, Holtan SG, Rehman TU, Weisdorf DJ, et al. Specific gut microbiota changes heralding bloodstream infection and neutropenic fever during intensive chemotherapy. *Leukemia*. 2019.
 25. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiological reviews*. 2010;90(3):859-904.
 26. Yang L NC, Pei Z. . Microbial Dysbiosis and Esophageal Diseases. *Encyclopedia of Metagenomics: Environmental Metagenomics*. Highlander SK R-VF, White BA, editor. Boston, MA: Springer US; 2015.
 27. Frank DN, Zhu W, Sartor RB, Li E. Investigating the biological and clinical significance of human dysbioses. *Trends in microbiology*. 2011;19(9):427-34.
 28. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1489-99.
 29. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *European journal of nutrition*. 2018;57(1):1-24.
 30. Σ. B. ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΕΝΤΕΡΟΥ 2018.
 31. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Scientific reports*. 2016;6:23129.
 32. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Science translational medicine*. 2014;6(237):237ra65.
 33. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(26):11971-5.
 34. Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, Harris K, Quince C, Jernberg C, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed Bacteroidetes colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by caesarean section. *Gut*. 2014;63(4):559-66.
 35. Dogra S, Sakwinska O, Soh SE, Ngom-Bru C, Bruck WM, Berger B, et al. Dynamics of infant gut microbiota are influenced by delivery mode and gestational duration and are associated with subsequent adiposity. *mBio*. 2015;6(1).
 36. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, Cox LM, Amir A, Gonzalez A, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nature medicine*. 2016;22(3):250-3.
 37. Cong X, Xu W, Janton S, Henderson WA, Matson A, McGrath JM, et al. Gut Microbiome Developmental Patterns in Early Life of Preterm Infants: Impacts of Feeding and Gender. *PloS one*. 2016;11(4):e0152751.
 38. Backhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell host & microbe*. 2015;17(6):852.
 39. Yatsunencko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486(7402):222-7.

40. Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D. Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. *Cell host & microbe*. 2015;17(5):553-64.
41. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*. 2012;148(6):1258-70.
42. Dore J, Blottiere H. The influence of diet on the gut microbiota and its consequences for health. *Current opinion in biotechnology*. 2015;32:195-9.
43. Francino MP. Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbioses and Accumulation of Resistances. *Frontiers in microbiology*. 2015;6:1543.
44. Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*. 2017;66(4):515-22.
45. Dethlefsen L, Relman DA. Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2011;108 Suppl 1:4554-61.
46. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS biology*. 2008;6(11):e280.
47. Franzosa EA, Hsu T, Sirota-Madi A, Shafquat A, Abu-Ali G, Morgan XC, et al. Sequencing and beyond: integrating molecular 'omics' for microbial community profiling. *Nature reviews Microbiology*. 2015;13(6):360-72.
48. Hernandez E, Bargiela R, Diez MS, Friedrichs A, Perez-Cobas AE, Gosalbes MJ, et al. Functional consequences of microbial shifts in the human gastrointestinal tract linked to antibiotic treatment and obesity. *Gut microbes*. 2013;4(4):306-15.
49. Madan JC, Salari RC, Saxena D, Davidson L, O'Toole GA, Moore JH, et al. Gut microbial colonisation in premature neonates predicts neonatal sepsis. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*. 2012;97(6):F456-62.
50. Forslund K, Sunagawa S, Kultima JR, Mende DR, Arumugam M, Typas A, et al. Country-specific antibiotic use practices impact the human gut resistome. *Genome research*. 2013;23(7):1163-9.
51. Shoemaker NB, Vlamakis H, Hayes K, Salyers AA. Evidence for extensive resistance gene transfer among *Bacteroides* spp. and among *Bacteroides* and other genera in the human colon. *Applied and environmental microbiology*. 2001;67(2):561-8.
52. Simojoki ST, Kirjavainen V, Rahiala J, Kanerva J. Surveillance cultures in pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatric transplantation*. 2014;18(1):87-93.
53. Kosmidis HV, Lusher JM, Shope TC, Ravindranath Y, Dajani AS. Infections in leukemic children: a prospective analysis. *The Journal of pediatrics*. 1980;96(5):814-9.