

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ  
ДЕРЖАВНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
«НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ РАКУ»  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ  
У ДОРΟΣЛИХ ПАЦІЄНТІВ З ОНКОЛОГІЧНИМИ ТА  
ОНКОГЕМАТОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ**

**КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

**2024 рік**

## **ЗМІСТ**

**Склад мультидисциплінарної робочої групи**

**Скорочення**

**Передмова мультидисциплінарної робочої групи**

**Вступ**

Критерії літературного пошуку та методологія

Фактори організму, що обумовлюють схильність пацієнта до інфекційних ускладнень

Імунодефіцити, пов'язані з первинними злоякісними захворюваннями

Нейтропенія

Гіпогамаглобулінемія (666)

Порушення слизових бар'єрів

Спленектомія та функціональна аспленія

Кортикостероїди та інші імуносупресуючі агенти

Трансплантація гемопоетичних клітин

Рекомендації щодо визначення ступеня інфекційного ризику

Профілактика інфекційних ускладнень

Антибактеріальна профілактика

Протигрибкова профілактика

Профілактика *Pneumocystis jirovecii*

Противірусна профілактика та превентивна противірусна терапія

Імуноглобулін (666)

Вакцинація

Захисне оточення

Ведення пацієнтів з фебрильною нейтропенією

Початкова оцінка

Мікробіологічні дослідження (посіви)

Початкова емпірична терапія антибіотиками

Амбулаторне ведення пацієнтів з фебрильною нейтропенією

Емпірична протигрибкова терапія при персистуючій фебрильній нейтропенії

Спостереження за пацієнтами з фебрильною нейтропенією

Оцінка ризику та лікування локальних інфекцій

Інфекції рота і стравоходу

Сино-назальні інфекції

Інфекції абдомінальні, ректальні та інфекції печінки

Пульмональні інфекції

Інфекції шкіри та м'яких тканин

Інфекції, пов'язані з центральним венозним катетером (ЦВК-інфекції)

Інфекції центральної нервової системи (ЦНС-інфекції)

Терапія інвазивних кандидозів

Інвазивний кандидоз

Інвазивний аспергільоз

Мукормікоз та інші інвазивні кандидози

Рання діагностика інвазивного кандидозу

Імуноглобулін в лікуванні інфекційних ускладнень у імуноскомпрометованих пацієнтів (664, 665, 666, 667, 749, 750, 751, 752)

Підсумок

Алгоритми профілактики, оцінки ступеня ризику та лікування інфекційних ускладнень

Антимікробна профілактика, що базується на загальному ризику виникнення інфекцій

Попередження грибкових інфекцій

Попередження реактивації вірусів простого (ВПГ) та оперезуючого (ВОГ) герпесу/вітрянки

---

Попередження реактивації цитомегаловірусу (ЦМВ)

---

Попередження реактивації вірусів гепатиту в (ВГВ), гепатиту с (ВГС) та вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ)

---

Попередження інфекції *pneumocystis jirovecii* (*pneumocystis carinii*)

---

Загальні рекомендації щодо вакцинації у пацієнтів з онкологічними захворюваннями

---

Рекомендації щодо графіку вакцинації після аутологічної та аlogenної ТСКК

---

Імунна і таргетна терапія

---

Оцінка ступеня ризику та лікування фебрильної нейтропенії

---

Початкова оцінка ризику у пацієнтів з фебрильною нейтропенією

---

Амбулаторне ведення пацієнтів з низьким ризиком

---

Початкова емпірична терапія фебрильної нейтропенії в умовах стаціонару

---

Особливості оцінки ступеня ризику та терапії, відповідно до локалізації вогнища інфекції

---

Лікування інфекції *clostridium difficile* (кді)

---

Результати щоденного моніторингу, подальша терапія

---

Мінімальна тривалість терапії інфекції, що відповідає на лікування

---

Шкала оцінки ризику

---

Таблиці

---

Антибактеріальні препарати:

---

Противірибкові препарати:

---

Противірусні препарати

---

Внутрішньовенний імуноглобулін (в/в Ig) (4, 663, 664, 665, 667, 668, 749, 750, 751, 752)

---

Загальні посилання

---

### **Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови**

Дубров Сергій Олександрович	перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи
Климнюк Григорій Іванович	завідувач науково-дослідного відділення дитячої онкології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку», заступник голови робочої групи
Лісний Іван Іванович	завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку», заступник голови робочої групи
Безносенко Андрій Петрович	завідувач науково-дослідного відділення пухлин органів черевної порожнини державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»
Горобець Анастасія Олександрівна	доцент кафедри педіатрії № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
Земсков Сергій Володимирович	проректор закладу вищої освіти з наукової роботи та інновацій Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
Зуб Валерій Олексійович	народний депутат України (за згодою)
Кондрацький Юрій Миколайович	завідувач відділення пухлин стравоходу і шлунку державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»
Крячок Ірина Анатоліївна	завідувач науково-дослідного відділення онкогематології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»
Павлик Сергій Володимирович	завідувач відділення дитячої онкології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»
Солодяннікова Оксана Іванівна	завідувач науково-дослідного відділення ядерної медицини державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»
Швець Олег Віталійович	президент Всеукраїнської громадської організації «Асоціація дієтологів України» (за згодою)

### **Методичний супровід та інформаційне забезпечення**

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу
Шилкіна Олена Олександрівна	заступник начальника відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України».

Електронну версію документа можна завантажити з Реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги, що розміщений на сайті Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» (<https://www.dec.gov.ua/mtd/home/>).

**Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом**

Guidelines International Network  
(Міжнародна мережа настанов)



### **Рецензенти**

Клименко Сергій Вікторович	керівник Центру гематології, хіміотерапії гемобластозів та трансплантації кісткового мозку клінічної лікарні «Феофанія» Державного управління справами, завідувач кафедри клінічної лабораторної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика;
Дягіль Ірина Сергіївна	завідувач відділу радіаційної гематології Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України».

**Перегляд клінічної настанови заплановано на 2029 рік**

## СКОРОЧЕННЯ

AAAAI	Американська академія алергії, астми та імунології
AASLD	Американська асоціація вивчення захворювання печінки
ABCD	Колоїдна дисперсія амфотерицину В
ABLС	Ліпідний комплекс амфотерицину В
ADC	AIDS-визначений рак
ANBA	Австралійський національний банк крові
ASCO	Американська асоціація клінічної онкології
ATS	Американське торакальне товариство
BCSH	Британський комітет стандартів у гематології
BHPR	Британські медичні працівники з ревматології
BSR	Британське товариство ревматології
COVID-19	Коронавірусна хвороба 2019
EORTC	Європейська організація з дослідження та лікування раку
ERA	Європейська ниркова асоціація
ESMO	Європейське товариство медичної онкології
EULAR	Європейська ліга проти ревматизму
EUVAS	Європейське товариство васкулітів
FDA	Управління з контролю за продуктами й ліками США
Hib	Гемофільна паличка типу b
HICPAC	Консультативний комітет контролю за госпітальними інфекціями
IgG-3T	Замісна терапія IgG
L-AmB	Ліпосомальний амфотерицин В
MASCC	Мультинаціональна асоціація підтримки лікування раку
MCV4	Кон'югована менінгококова вакцина
MMF	Мікофенолат
NADC	Не-AIDS-визначений рак
NCCN	Національна загальна онкологічна мережа
NCI	Національний інститут раку
NICE	Національний інститут здоров'я та клінічної досконалості
QT	Інтервал QT в електрокардіограмі
RCEC	Консенсусний експертний комітет ритуксимабу
ТМП /СМК	Триметоприм-сульфаметаксазол
ТМЛ	Терапевтичний моніторинг ліків
АКН	Абсолютна кількість нейтрофілів
АЛТ	Аланінамінотрансфераза
АНЦА	Антинейтрофільні цитоплазматичні антитіла
АСІР	Консультативний комітет з практики імунізації
АСТ	Аспаратамінотрансфераза
БАЛ	Бронхоальвеолярний лаваж
в/в	Внутрішньовенне введення
в/в Ig	Внутрішньовенний імуноглобулін

ВААРТ	Високоактивна антиретровірусна терапія
ВБ	Втрата білка
ВВВ	Вірус вітряної віспи
ВГВ	Вірус гепатиту В
ВГГГ	Вторинна гіпогамаглобулінемія
ВГС	Вірус гепатиту С
ВЕФЧП	Високоєфективна фільтрація частинок повітря
В-КТТ	В-клітинна таргетна терапія
ВОГ	Вірус оперізуючого герпесу
ВПГ	Вірус простого герпесу
ВПІ	Вроджена помилка імунітету
ВПЛ	Вірус папіломи людини
ВР	Відносний ризик
ВРЕ	Резистентний до ванкоміцину ентерокок
ГГГ	Гіпогамаглобулінемія
ГІ	Гастроінтестинальний
Г-КСФ	Гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор росту
ГМ-КСФ	Гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор
ГМЛ	Гострий мієлолейкоз
ДІ	Довірчий інтервал
ДЧПР	Диференціальний час до позитивного результату
ЕВБ	Ентеропатія з втратою білка
ЖКТ	Шлунково-кишковий тракт
ЖОВПГ	Жива ослаблена вакцина проти грипу
ІПП	Інгібітори протонної помпи
ІСТ	Інтенсивна імуносупресивна терапія
КН	Клінічна настанова
КНБ	Коефіцієнт небезпеки
КСФ	Колоніє-стимулюючий фактор
КТ	Комп'ютерна томографія
МВ	Муковісцидоз
МДС	Мієлодиспластичний синдром
МІК	Мінімальна інгібіторна концентрація
ММ	Множинна мієлома
МРЗС	Метицилінрезистентний золотистий стафілокок
Н FcR	Неонатальний Fc-рецептор
НХЛ	Неходжкінська лімфома
п/ш Ig	Підшкірний імуноглобулін
ПГГГ	Первинна гіпогаммаглобулінемія
ПІ	Первинний імунодефіцит
ПІД	Первинні імунодефіцити
ПКВ13	Пневмококова 13-валентна кон'югована вакцина
ПКПСВ23	Пневмококова полісахаридна вакцина

ППЗ	Позитивне прогностичне значення
ПФ / ТПО	Плазмаферез/ терапевтичний плазмообмін
ПЦП	Причина пневмоцистної пневмонії
РА	Ревматоїдний артрит
РЗСН	Розлад зорового спектра нейромієліту
РКД	Рандомізоване клінічне дослідження
РПЗЗК	Дуже ранній початок запального захворювання кишечника
РС	Розсіяний склероз
РСВ	Респіраторно-синцитіальний вірус
РТКМ	Ритуксимаб
РТПГ	Реакція «трансплантат проти господаря»
РТПХ	
СЧВ	Системний червоний вовчак
ТГК	Трансплантація гемопоетичних клітин
ТГСК	Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин
ТЛ	Трансплантація легені
ТН	Трансплантація нирки
ТП	Трансплантація печінки
ТПО	Терапевтичний плазмообмін
ТС	Трансплантація серця
ТСГК	Трансплантація стовбурових гемопоетичних клітин
ТСО	Трансплантація солідних органів
ТТО	Трансплантація твердих органів
ТФМ	трансплантація фекальної мікробіоти
ХЛЛ	Хронічний лімфолейкоз
ХМЛ	Хронічний мієлолейкоз
ХОЗЛ	Хронічне обструктивне захворювання легень
ЦВК	Центральний венозний катетер
ЦКПЗ	Центри контролю та профілактики захворювань
ЦМВ	Цитомегаловірус
ШКТ	Шлунково-кишковий тракт



## ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Дана клінічна настанова (КН) розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313 (зі змінами) та адаптована для системи охорони здоров'я України на основі **NCCN Guidelines Version 3.2022 Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections/ Рекомендації NCCN Версія 3.2022 Профілактика та лікування інфекцій, пов'язаних з раком**, що була обрана мультидисциплінарною робочою групою як приклад найкращої медичної практики для профілактики та лікування інфекційних ускладнень у дорослих пацієнтів з онкологічними, в тому числі – онкогематологічними захворюваннями та ґрунтується на доступних до цього часу даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки діагностичних та лікувальних втручань, фармакоterapiї та організаційних принципів її надання. Також, члени робочої групи вирішили розширити деякі розділи поточної настанови даними з інших джерел, де на думку експертів питання не було розкрито в достатній мірі. До написання настанови були долучені дані з документу **Practical guidance for the diagnosis and management of secondary hypogammaglobulinemia: A Work Group Report of the AAAAI Primary Immunodeficiency and Altered Immune Response Committees. J Allergy Clin Immunol 2022; V149; N5:1525-1559. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.01.025.**

Члени мультидисциплінарної робочої групи визначили, що ці документи є найбільш прийнятними для системи охорони здоров'я України з точки зору доступності діагностичних та лікувальних заходів, доступності викладення рекомендацій та можливості їх використання у реальних умовах. З повним текстом документу, методологією його створення, інструментами для впровадження та доказовою базою, на підставі якої сформовані ключові рекомендації.

Адаптація КН передбачає внесення до незмінного тексту оригінальної Настанови, коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень КН в реальних умовах системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені в КН, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги.

При створенні даної КН усі розглянуті документи були оцінені з метою вибору прототипу найкращої методологічної якості за допомогою міжнародного опитувальника з експертизи та оцінки настанов AGREE II.

Пропонована КН не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування у кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає усі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. КН не відміння індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття

*належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану кожного окремого пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у конкретному медичному закладі.*

*КН щодо профілактики та лікування інфекційних та імунних ускладнень, що пов'язані з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями та їх сучасним лікуванням, включно з таргетною імунотерапією має на меті допомогти лікарю та пацієнту у прийнятті раціонального рішення щодо ведення пацієнта, є інформаційною підтримкою для підвищення якості клінічної практики на основі доступних до цього часу доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних ресурсів медичної допомоги. Це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, призначений, в першу чергу, для практикуючих лікарів, які надають як первинну, так і спеціалізовану медичну допомогу.*

## *NCCN Guidelines Version 3.2022 Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections*

### **Вступ**

У пацієнтів з онкологічними захворюваннями існує підвищений ризик інфекцій, що призводить до підвищення захворюваності та смертності. В деяких ситуаціях саме по собі злоякісне захворювання може робити пацієнта більш схильним до тяжких або рецидивуючих інфекцій. Нейтропенія була визначена як основний фактор ризику для розвитку інфекцій у пацієнтів, що отримують хіміотерапію. Імплементация у клінічну практику ефективних стратегій щодо прогнозування, попередження та ведення цих інфекційних ускладнень призвели до поліпшення кінцевих результатів лікування (1-4). Завдяки досягненням в області антимікробної терапії пацієнти з гострою лейкемією або пацієнти після трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин (ТСГК), рідше помирають від інфекцій під час періоду нейтропенії.

Хоча нейтропенія лишається ключовим фактором ризику щодо інфекцій, інші стани імунної компрометації несуть як мінімум рівнозначний ризик. Реципієнти аlogenної ТСГК з нейтрофільним відновленням, що потребують інтенсивної імуносупресивної терапії (ІСТ) з приводу реакції «трансплантат проти господаря (РТПГ)» є прикладом пацієнтів без нейтропенії з високим ризиком розвитку поширення бактеріальних, вірусних та інших опортуністичних інфекцій (5-8). Спектр інфекційних захворювань у реципієнтів аlogenної ТСГК з РТПГ відрізняється від такого при нейтропенії. Практичні рекомендації викладені в настанові «Профілактика та лікування інфекційних ускладнень у дорослих пацієнтів з онкологічними, в тому числі – онкогематологічними захворюваннями» (надалі – Настанова) обумовлюють профілактику та лікування інфекцій у нейтропенічних та імунокомпрометованих не нейтропенічних пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Додатково до кортикостероїдів і пуринових аналогів збільшення використання моноклональних антитіл, інгібіторів протеасом та інших новітніх різновидів терапії злоякісних пухлин створило більш складну оцінку ризику для імунокомпрометованого пацієнта, щодо інфекційних ускладнень. Цільовою групою Настанови є інфекційні ускладнення, що можуть спостерігатись в усіх, вказаних вище групах імунокомпрометованих пацієнтів.

Настанова характеризує основні патогени, до яких пацієнти з раком є чутливими, з фокусом на попередженні, діагностиці та лікуванні основних звичайних та опортуністичних інфекцій. Настанова в основному складається з 4-х розділів, які відображають обговорення наступного: 1) фактори ризику щодо інфекції (основні фактори організму, які обумовлюють схильність пацієнта до інфекційних захворювань); 2) попередження інфекційних ускладнень (включно з використанням антимікробної профілактики та превентивної терапії); 3) ведення фебрильної нейтропенії; а також 4) ведення специфічних за місцем інфекцій (наприклад, пневмонія, абдомінальні інфекції, катетер-пов'язані інфекції). Дана Настанова забезпечує основу для попередження та лікування інфекцій, яка має застосовуватись разом з ретельною індивідуальною оцінкою

пацієнта та з розумінням не тільки факторів організму, які обумовлюють схильність пацієнта до специфічних інфекційних ускладнень, але й чутливість виділених зразків мікрофлори до антибактеріальних препаратів. Окрім того, Настанова первинно базується на дослідженнях у дорослих пацієнтів і застосування цих рекомендацій до онкологічних хворих дитячого віку може відрізнятись. З огляду на це, у складних випадках нагально рекомендуються консультації експертів з інфекційних захворювань.

### **Критерії літературного пошуку та методологія**

Дана Настанова була розроблена на основі Настанови NCCN Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections/ Профілактика і лікування інфекцій, пов'язаних з раком. Не обмежуючись цим, було проведено електронний пошук у базі даних PubMed для отримання ключових літературних джерел, що були опубліковані між 29 серпня 2016 року та 1 червня 2017 року з використанням наступних термінів для пошуку: пов'язані з раком інфекції, або ракові інфекції, або індуковані раком інфекції, або попередження пов'язаних з раком інфекцій, або рак і вірусні, або рак і бактеріальні, або рак і грибові, або рак і мікробні, або рак і гепатити, або рак і грип, або рак і кандиди, або рак і аспергільоз, або рак і клостридії, або рак і стафілокок, або рак і псевдомонас, або рак і пневмоциста, або рак і герпес, або рак і варіцела зостер, або рак і ВІЧ. База даних PubMed була обрана, з огляду на те, що вона включає найбільш широко вживані ресурси медичної літератури (9).

Результати пошуку були звужені за рахунок обраних досліджень на людях, що були опубліковані англійською. Результати було обмежено наступними типами категорій: клінічне дослідження, настанова, метааналіз, рандомізоване контрольоване дослідження, систематизовані огляди, дослідження з валідації та практичні настанови.

Пошук у PubMed призвів до 246 потенційно цінних цитувань. Дані від ключових статей PubMed як і статей з додаткових джерел, які було визначено як значущі для даної Настанови та обговорені робочою групою з його підготовки, було включено у цю версію. Рекомендації, для яких немає доказовості високого ступеня, базуються на результатах розгляду робочої групи та думці експертів.

Повна інформація про розробку та оновлення NCCN доступні на веб-сторінці NCCN.

### **Фактори, що обумовлюють схильність пацієнта до інфекційних ускладнень.**

#### **Імунодефіцити, пов'язані з первинними злоякісними захворюваннями**

Ряд злоякісних новоутворення за своєю суттю пов'язані з імунними дефектами. Пацієнти з гематологічними онкологічними захворюваннями (наприклад, хронічні та гострі лейкози, неходжкінські лімфоми (НХЛ), мієлодиспластичний синдром (МДС)), можуть мати нейтропенію внаслідок інфільтрації кісткового мозку злоякісними клітинами або за рахунок дисфункції кісткового мозку. Пацієнти з хронічною лімфоцитарною лейкемією (ХЛЛ) часто мають гіпогамаглобулінемію, яка призводить до збільшення чутливості до інкапсульованих бактерій, особливо *Streptococcus pneumoniae* (10). Такі пацієнти

можуть мати рецидивуючі сино-пульмональні інфекції та септицемію. Пацієнти з множинною мієломою (ММ) є часто функціонально гіпогамаглобулінемічними: загальний рівень продукції імуноглобуліну може бути підвищеним, однак спектр антитіл, що продукуються є звуженим. Savage et al (11) відмітили двофазну природу інфекцій у пацієнтів з множинною мієломою. Інфекції, викликані *Streptococcus pneumoniae* та *Haemophilus influenzae* виникла на ранніх стадіях захворювання та у пацієнтів, чиє захворювання відповідає на хіміотерапію, в той час як інфекції, викликані *Staphylococcus aureus* та грамнегативними патогенами зустрічалися частіше на запущених стадіях захворювання та під час нейтропенії.

Пацієнти із запущеними або рефрактерними злоякісними захворюваннями мають вищий ризик інфекційних ускладнень, ніж ті, що перебували раніше на терапії. Рефрактерні злоякісні гематологічні захворювання можуть бути пов'язані з кістково-мозковою недостатністю, викликаною основним захворюванням або від попередньої цитотоксичної терапії або ІСТ. Пацієнти з ХЛЛ, які отримують множинні хіміотерапевтичні режими, мають значно більший ризик розвитку тяжких інфекцій (12). Ретроспективні дослідження показали, що майже 90% важких попередньо пролікованих пацієнтів (середня кількість попередніх курсів – 3 з коливанням від 1 до 8) з рефрактерною до флударабіну ХЛЛ мали серйозні інфекційні ускладнення, які потребували госпіталізації (13). Ці інфекції були викликаними бактеріальними, вірусними, грибовими та іншими опортуністичними інфекціями, включно з *Pneumocystis jirovecii* (раніше мали назву *Pneumocystis carinii*) (13).

Солідні пухлини можуть спричиняти чутливість пацієнтів до інфекцій завдяки анатомічним факторам. Пухлини, в яких припиняється кровотік, стають некротичними, таким чином формуючи вогнище інфекції. Ендобронхіальні пухлини можуть викликати рецидивуючі постобструктивні пневмонії. Абдомінальні пухлини можуть викликати обструкцію генітоурінарного чи гепатобіліарного тракту, створюючи умови для розвитку пієлонефриту та холангіту, відповідно. Пряма інвазія через слизову товстої кишки асоціюється з формуванням локального абсцесу та сепсису за рахунок локальної мікрофлори. Пацієнти, яким проводиться операція з приводу злоякісного новоутворення, можуть мати високий ризик інфекційних ускладнень як результат типу хірургічного втручання (наприклад, езофагектомія, гепатобіліарна реконструкція), розповсюдженості пухлини, передопераційному статусу пацієнта та будь-якої попередньої хірургії, хіміотерапії чи опромінення. Пацієнти з запущеними злоякісними захворюваннями часто також є виснаженими, що ще підвищує ризик інфекцій.

### **Нейтропенія**

Фактори, що спричиняють чутливість пацієнтів з нейтропенією до інфекцій, включають відсутність гранулоцитів; порушення мукоциліарних бар'єрів, цілісності шкіри та слизових оболонок, а також притаманні мікробній флорі зміни, що супроводжують тяжкі захворювання та використання антибактеріальних препаратів. Ознаки та симптоми інфекції є часто відсутніми

або менш вираженими при відсутності нейтрофілів, однак ранньою хоча і неспецифічною, ознакою<sup>2</sup> є підвищення температури тіла. Приблизно 50 - 60% пацієнтів з підвищеною температурою тіла мають визначену або приховану інфекцію (14). Приблизно у 10-20% пацієнтів з рівнем нейтрофілів менше за 100 клітин/мкл буде зафіксовано бактеріємія (15). Основним осередком інфекції є шлунково-кишковий тракт (ШКТ) (рот, глотка, стравохід, тонка та товста кишка, пряма кишка), пазухи носа, легені та шкіра.

Інфікування на ранній стадії підвищення температури та нейтропенії - є бактеріальним, в той час як резистентні до антибіотиків бактерії, дріжджі, інші гриби та віруси є частою причиною наступних інфекцій (16,17). Коагулазо-негативні стафілококи, *S. aureus*, стрептококи групи *viridans* та ентерококи є основними грам-позитивними патогенами. Коліформи (наприклад, *Escherichia coli*, штами *Klebsiella*, штами *Enterobacter*) та *Pseudomonas aeruginosa* є найчастішими грам-негативними інфекціями, що ускладнюють нейтропенію (16). Вірус простого герпесу (ВПГ), респіраторно-синцитіальний вірус (РСВ), парагрип та грип А і В зрідка є початковими патогенами (17). Інфекції, викликані штамами *Candida* можуть виникати пізніше під час нейтропенії, особливо внаслідок мукозиту ШКТ. Штами *Aspergillus* та інші філаментозні гриби є важливими причинами хворобливості та смертності у пацієнтів з тяжкою та тривалою нейтропенією (16,18). Летальні наслідки внаслідок інфікування виявленого на початку при підвищенні температури тіла та при наявності нейтропенії, лишаються нечастими, а більшість смертей пов'язані внаслідок повторного інфікування та при наявності нейтропенії.

Основне дослідження показало, що при зниженні рівня нейтрофілів нижче за 500 клітин/мкл (визначене як *нейтропенія*) чутливість до інфекцій зростає (19). Частота та тяжкість інфекцій мають зворотне відношення до кількості нейтрофілів. Ризик важкого інфікування та бактеріємії є вищим при рівні нейтрофілів меншим за 100 клітин/мкл. Швидкість зниження нейтрофілів та тривалість нейтропенії є також критичними факторами - маркерами наявного кісткового-мозкового резерву та мають високу кореляцію з важкістю інфекції та кінцевим клінічним результатом.

***Practical guidance for the diagnosis and management of secondary hypogammaglobulinemia: A Work Group Report of the AAAAI Primary Immunodeficiency and Altered Immune Response Committees***

**Гіпогаммаглобулінемія (666)**

Вторинна гіпогаммаглобулінемія (ВГГГ) характеризується зниженням рівнів імуноглобулінів через медикаменти або перебіг захворювання, що призводить до зменшення продукції антитіл або підвищеної втрати антитіл (666). ВГГГ відрізняється від первинної гіпогаммаглобулінемії (ПГГГ) через вроджені помилки імунітету (ВПІ) або первинні імунодефіцити (ПІД), що охоплюють понад 400 спадкових розладів імунітету, як проявляються відхиленнями у нормальному розвитку імунітету та його функціонуванні (670). Слід зазначити, що відрізнити ПГГГ від ВГГГ може бути важко, тому ми радимо ретельно

розглядати як первинні, так і вторинні причини при оцінці гіпогамаглобулінемії (ГГГ).

Значна частка ВГГГ є наслідком збільшення використання імуносупресивних видів лікування, особливо при переважно націленій на В-клітини таргетної терапії (В-КТТ) при онкогематологічних/онкологічних станах. Кортикостероїди є іншою звичайною причиною ятрогенної ВГГГ, хоча це не є явно пов'язаним зі значним підвищенням частоти або тяжкості інфекційних ускладнень.

Дослідження показали, що дефекти антитіл спостерігаються також при аутоімунних та онкогематологічних/онкологічних станах до початку імуносупресивної терапії (671).

У даній Настанові використано термін ГГГ для позначення низького рівня IgG, яке має клінічне значення при лікуванні онкогематологічних/онкологічних захворювань. Ми використовуємо термін ВГГГ у розумінні ГГГ за рахунок лікарських засобів або не-ПД патофізіології, які спричиняють низьку продукцію IgG або підвищення втрати IgG, що відрізняється від первинної ГГГ внаслідок базової ВПІ або ПД. Ми використовуємо термін внутрішньовенний імуноглобулін (в/в IG – IVIG), коли обговорюємо замісну або імуномодулюючу чи пряму протиінфекційну терапію IgG (ЗТ-IgG). Існує все більш визнана категорія ВПІ/ПД, яка називається первинними імунорегуляторними розладами, яка проявляється в першу чергу аутоімунітетом і лімфопроліферацією, а не класичним проявом ПД важких, рецидивуючих та/або незвичних інфекцій.<sup>12</sup>

І навпаки, ВГГГ, що спостерігається при легневих захворюваннях, очевидно, здебільшого викликано імуносупресією, а не імунними абераціями через основне захворювання, хоча можуть існувати підгрупи хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) із частими гострими загостреннями<sup>13-17</sup> та муковісцидоз (МВ)<sup>18-22</sup> які мають дефіцит антитіл до імуносупресії. SHG, що спостерігається після трансплантації солідних органів (ТСО) для трансплантації легенів, серця та нирок (ТН), також виглядає значною мірою ятрогенним за своєю природою через імуносупресію, з додатковим внеском втрат білка, особливо для пацієнтів з ТН з нефротичним синдромом.<sup>23-25</sup>

Синдроми втрати білка, які можуть спричинити ВГГГ, включаючи нефротичний синдром, розглядаються в розділі Стани втрати білка. Хоча існує низка набутих причин ентеропатії з втратою білка (ВБ) (таблиця I) та кишкової фангіектазії (найчастіше структурне захворювання серця та його хірургічне відновлення), існує вплив між певними синдромами ВБ та ВПІ, оскільки існує з аутоімунними захворюваннями. Первинні причини, включаючи моногенні причини дуже раннього початку запального захворювання кишечника (РПЗК), такі як FOXP3, IL10RA та XIAP<sup>26, 27</sup> та мутації втрати функції в SLC02A1, CD55 та DGAT1, також існують, і багато іншого може бути розкрито.

У цьому звіті розглядається опублікована література щодо ВГГГ, яка спостерігалася у вищезазначених клінічних умовах, щоб створити основу для розробки клінічних рекомендацій щодо діагностики та лікування, а також

скерувати майбутні дослідницькі зусилля з розвитку галузі (таблиці II і III). Цей звіт зосереджений на IgG ГГГ, оскільки дані щодо ізольованих низьких рівнів IgA, низьких IgM і підкласів IgG обмежені та здебільшого повідомляються в контексті IgG ГГГ. Враховуючи відсутність ретельних досліджень і клінічних випробувань ВГГГ, цей звіт не має на меті служити формальним керівництвом, а є підсумком того, що було повідомлено на сьогоднішній день, і закликом до майбутніх досліджень. Якщо немає посилання на конкретну настанову національного суспільства (таблиці IV і таблиця V) або опубліковану статтю експерта, рекомендації відображають експертну думку авторів.

Граничні рівні IgG, які використовуються для визначення ГГГ у літературі різняться. Хоча цей звіт є підсумком, а не повторним аналізом того, що було опубліковано раніше, для допомоги у стандартизації майбутніх досліджень, ми пропонуємо визначення ГГГ у дорослих пацієнтів як рівень IgG у сироватці нижче 700 мг/дл з подальшою стратифікацією. Від 400 до 699 мг/дл, від 200 до 399 мг/дл і від 0 до 199 мг/дл. Необхідно враховувати вікові референтні діапазони для педіатричних пацієнтів і різницю між лабораторіями в референтних діапазонах імуноглобулінів. Щоб покращити клінічний фенотип транзиторного проти стійкого ВГГГ, ми пропонуємо стратифікацію тривалості ВГГГ на 3–6 місяців, 6–12 місяців, 12–24 місяці та більше 24 місяців.

Консенсусні визначення того, що розцінюється як «клінічно значуща» ВГГГ є складними з огляду на відсутність консенсусу відносно того, яка ступінь тяжкості інфекції розцінюється як «тяжка» та яка за частотою вважається «рекурентною». Однак ці визначення є інтегральними як для оцінки ВГГГ, так і для її ведення. Враховуючи варіабельність як цих визначень, так і предмету інтерпретації у контексті цілісної клінічної картини, клініцистам часто лишається референція літератури по ППД за відсутністю спеціальних досліджень з ВГГГ. Для стандартизації, щодо визначення клінічної значущості при ВГГГ, було запропоновано визнавати тяжкими інфекції, коли є потреба в госпіталізації та/або застосуванні внутрішньовенних антиінфекційних препаратів, саме для лікування, а не для профілактики (666).

**Коментар робочої групи:** за даними Європейського експертного консенсусу з лікування вторинного дефіциту антитіл у пацієнтів зі злоякісними гематологічними новоутвореннями «тяжкі» інфекції визначаються як такі, що потребують термінової в/в терапії, невідкладної або подовженої госпіталізації або невідкладного інтенсивного лікування; у свою чергу, «повторні/рецидивуючі/рекурентні» інфекції визначаються як такі, що трапляються щонайменше 3 рази за період у 12 місяців, незважаючи на адекватне антиінфекційне лікування. (джерело: *Jolles S, Michallet M, Agostini C, et al. Treating secondary antibody deficiency in patients with haematological malignancy: European expert consensus. Eur J Haematol. 2021;106:439–449*) (672).



Опубліковані настанови та рекомендації щодо ВГГГ розрізняються за їх підходом до діагностики та ведення. Це є 1) можливим відображенням гетерогенності популяцій пацієнтів та не-ПД станів, пов'язаних з ВГГГ, 2) відмінностей у лікувальних протоколах та супроводжуючій терапії та 3) відсутності уніфікованого консенсусу щодо визначень клінічного значення ВГГГ. Враховуючи ці складнощі, може бути важливим залучення до медичної мультидисциплінарної команди імунолога-клініциста, щоб клінічна картина та імунологічне тестування кожного пацієнта могли бути розглянуті для індивідуалізації оцінки та ведення. У ситуаціях, коли специфічних для ВГГГ рекомендацій не існує, клініцисти мають покладатись на літературу щодо ПД.

Коли ВГГГ виявлено, важливо по можливості встановити, чи є ГГГ первинною, або вторинною, оскільки ця різниця впливає на оцінку та ведення. Отримання імуносупресивних лікарських засобів та/або наявність пов'язаних з ВГГГ станів у анамнезі посилюють підозру на ВГГГ. Наприклад, розгляд анамнезу щодо попереднього використання терапевтичного плазмообміну (плазмаферезу) (ПФ) є важливим при оцінці ВГГГ у якості показання до ПФ, що охоплює широкий перелік станів включно з неврологічними (гостра запальна демієлінізуюча олірадидулонейропатія, гостре короткочасне лікування міастенії, хронічна запальна демієлінізуюча полірадидулонейропатія), онкогематологічними (симптоматична гіперв'язкість при парапротеїнемічній гіпергаммаглобулінемії), та ниркові (мікроскопічний поліангіїт/гранулематозний поліангіїт, хвороба базальної мембрани нирок, фокальний сегментарний гломерулосклероз). Часто неможливо чітко визначити, чи є ГГГ наслідком ПД або пов'язаною зі станом/медикаментами ГГГ, оскільки базові лабораторні імунологічні дані відсутні. Це висвітлює важливість скринінгу на ГГГ до початку імуносупресивного та цитостатичного лікування або коли діагностовані стани, що спричиняють ВГГГ.

Рекомендації професійних товариств щодо скринінгу і моніторингу рівнів імуноглобулінів існують для системного червоного вовчака (СЧВ), васкуліту, пов'язаного з антинейтрофільними цитоплазматичними антитілами (АНЦА), ревматоїдного артриту (РА), у сфері онкології, виключно для хронічної лімфоцитарної лейкемії (ХЛЛ). У відповідності до цих настанов, загально рекомендовано, у якості скринінгу визначення базових рівнів імуноглобулінів під час діагностики станів, пов'язаних з ВГГГ, та перед початком прийому імуносупресивних і цитостатичних лікарських засобів, особливо тих, що прицільно вражають В-лімфоїдні клітини. Включення перерахування В-клітин та периферичної В-клітинної проточної цитометрії у скринінг могло б поліпшити довготривалий моніторинг за рахунок забезпечення порівняння в динаміці, особливо у пацієнтів, які отримують В-КТТ. Додаткові дослідження необхідні для чіткого прояснення, які саме популяції пацієнтів мають переваги за рахунок скринінгу та моніторингу і чи є необхідним залучення додаткових лабораторних досліджень. Особливо важливо вивчити аргументи за і проти оцінки титрів специфічних антитіл як частини рутинного скринінгу. З одного боку клінічне значення детекції ізольованого дефіциту специфічних антитіл до імуносупресії є

неясним. Інтерпретація відповіді на вакцинацію є складною і найкраще проводиться клінічними імунологами. З іншого боку, оскільки імуносупресія, як відомо, знижує відповідь на вакцинацію, може бути доцільно підвищити рівень вакцинації пацієнтів до рівня імуносупресії.

У додаток до рекомендацій настанов професійних товариств, існують рекомендації експертів щодо специфічних станів захворювань. Наприклад, при ХЛЛ експерти рекомендували моніторинг імуноглобулінів та специфічних антитільних відповідей кожні 6 місяців або, за потреби - на основі інфекційного анамнезу пацієнта (674). Експерти також рекомендували, щоб базові рівні імуноглобулінів, титри специфічних антитіл та субкласи лімфоцитів оцінювались до початку CD19 CAR-T- клітинної терапії, а імунний моніторинг, включно з імуноглобулінами та титром специфічних антитіл або підкласами лімфоцитів здійснювався або через 3 місяці після початку терапії CD19 CAR-T- клітинної терапії або щомісяця у перші шість місяців після інфузії, надалі двічі на рік (675). Для популяцій пацієнтів із злоякісними захворюваннями, для яких допоки що не існує настанов або чітких рекомендацій, запропоновано періодичний лабораторний та клінічний моніторинг кожні 6 - 12 місяців та у будь-який час коли є значна або рецидивуюча інфекція для ідентифікації пацієнтів з персистенцією імунної дисфункції, які можуть отримати користь від IgG-3T (666).

### ***ВГГГ при В-КТТ***

Переважна частина літератури щодо пов'язаної з В-КТТ ВГГГ та інфекційних ускладнень при ній існує для Ритуксимабу (RTX), химерного анти-CD20 моноклонального антитіла (МкАТ). RTX має за ціль В-клітини з експресією CD20 на пре-/до-преплазмаклітинних стадіях і не поцілює по плазматичним клітинам, які продукують більшість антиген-специфічних IgG (676). Однак його використання асоціюється з розвитком ВГГГ, яка є персистуючою та призводить до серйозних та рецидивуючих інфекцій у різних підгрупах пацієнтів (677). Декілька генерацій другого рівня анти-CD20 МкАТ було розроблено для більшої ефективності та кращої переносимості з меншою імуногенністю, ніж RTX. Це включає гуманізовані МкАТ окрелізумаб, обінутузумаб та велтузумаб, а також повністю людське МкАТ офатумумаб. Є повідомлення про пацієнтів, у яких розвинулась ВГГГ після прийому цих лікарських засобів, що включає окрелізумаб (678) і обінутузумаб (679). Белімумаб, людське МкАТ інгібує В-клітинний активуючий фактор, не пов'язане з високим рівнем ВГГГ (680).

Декілька потенційних факторів ризику були пов'язані з розвитком ВГГГ після RTX-терапії. Злоякісні захворювання як здається були пов'язані з вищим ризиком пост-RTX ВГГГ (SHG) ніж незлоякісні (включно з аутоімунними) захворюваннями, з коливанням частоти від 14% до 50% при лімфомі у порівнянні з 3,5% при РА або 4,2% при АНЦА-пов'язаному васкуліті (681). Низький рівень IgG перед лікуванням був послідовно ідентифікованим як фактор ризику для розвитку пост-RTX ВГГГ (682). Збільшена експозиція щодо RTX була

ідентифікована як фактор ризику розвитку пост-RTX ВГГГ, однак ці знахідки не спостерігалися послідовно в усіх дослідженнях (683). Застосування мікофенолату та циклофосфаміду були пов'язані з підвищенням ризику щодо пост-RTX ГГГ (681), в той час як метотрексат не був (682). Клінічно пост-RTX ВГГГ асоціювалась з підвищенням кількості інфекцій (677).

Лікування ВГГГ включає усунення ятрогенних причин (тобто припинення прийому викликаючих її лікарських засобів) або лікування базового захворювання. Якщо ятрогенна причина не може бути усунена або базове захворювання потребує довготривалого лікування, як у пацієнтів із онкопатологією, варіанти ведення включають посилений моніторинг на рівень сироваткового IgG та клінічно значущі інфекції, антимікробну профілактику/лікування та, у визначених випадках - IgG-3Т (666).

При цьому, більшість пацієнтів з ВГГГ підпадають під CDC-категорію середнього ступеня чи тяжкої, тобто – клінічно значущої імуносупресії (наприклад - отримали трансплантацію органів, отримали трансплантацію стовбурових клітин протягом останніх 2 років, отримують активне протиракове лікування та приймають імуносупресивні медикаменти) і відповідно, потребують замісного лікування імуноглобуліном (IgG-3Т) (684).

**Коментар робочої групи:** станом на 01.03.2024р. лікарські засоби з міжнародною непатентованою назвою белімумаб та велтузумаб в Україні не зареєстровано.

### Імуносупресивні медичні препарати, що наразі доведено викликають ВГГГ

№ з/п	Медикамент	Механізм	Повідомлений імунний дефект
1.	Анти-CD20 терапія (В-КТТ) (685)	Антитіло-залежна клітинна цитотоксичність, комплемент-залежна цитотоксичність та пряма цитотоксична дія на В-клітини	В-клітинна деплеція ГГГ Ритуксимаб: пізній розвиток нейтропенії
2.	Анти-CD22 терапія (686)	Пригнічення BCR сигналіngu, що веде до зменшення активації В-клітин	Повідомлялось про відсутність змін рівнів IgG, IgA чи IgM у сироватці як при НХЛ, так і при дослідженні аутоімунних захворювань Синдром вивільнення цитокінів Нейротоксичність

№ з/п	Медикамент	Механізм	Повідомлений імунний дефект
3.	Анти-CD38 терапія (687)	Викликає апоптоз напряду через Fc-опосередковане сшивання, а також імунно-опосередкований пухлинний лізис через залежну від комплементу цитотоксичність, антитіло-залежну цитотоксичність та антитіло-залежний клітинний фагоцитоз	Зменшення кількості плазматичних клітин Лімфопенія ГГГ
4.	CD19 CAR-T-клітинна терапія (688)	Цільова елімінація CD19+ В-клітин з використанням одноланцюгового варіабельного фрагменту МАТ (mAB), приєднаного до сигнальних доменів Т-клітин	Імуноопосередковані побічні ефекти: синдром вивільнення цитокінів, нейротоксичність В-клітинна аплазія ГГГ
5.	Інгібітори ВТК (ВТК) (Ібрутиніб) (689)	Інгібіція BCR сигналіngu за рахунок незворотного приєднання до активної зони ВТК	Зниження рівню IgG починаються з 12 місяців, але підвищуються IgA >_50% від вихідного рівня, що пов'язано зі значно меншою кількістю інфекцій
6.	Бортезоміб (690)	Інгібіція протеасом, що веде до апоптозу плазматичних клітин	ГГГ (IgG < 500 мг/дл) у 42% (5 з 12) з вовчаковим нефритом спостерігається відсутність опортуністичних інфекцій
7.	Кортикостероїди (691)	Широкий вплив на генну транскрипцію включно з інгібіцією запальних цитокінів, таких як NF-κB	ГГГ (HG) у 12-56% на довготривалому лікуванні чи при високих дозах кортикостероїдів IgG більше страждає, ніж IgA чи IgM Специфічне утворення антитіл, як правило зберігається CD4 лімфопенія

### *NCCN Guidelines Version 3.2022 Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections.*

#### **Порушення слизових бар'єрів**

Слизова оболонка ШКТ, сино-пульмонального та геніто-уринального трактів є першою лінією захисту організму проти різноманітних патогенів. Імунітет слизових порушується хіміотерапією та радіотерапією. Коли є фізичний

захисний бар'єр, створений епітеліальною оболонкою скомпрометована місцева флора може проникнути. До того ж нейтропенія та втрата анатомічного бар'єру з епітеліальних клітин може створити схильність пацієнта до тифліту (нейтропенічний ентероколіт). Індукований хіміотерапією мукозит ШКТ створює схильність пацієнта до бактеріємії за рахунок бактерій групи *Streptococcus viridans* (20-23), грам-негативних паличок та штамів *Candida* (24,25).

### **Спленектомія та функціональна аспленія**

В селезінці відбувається швидка антиген-презентація, яка призводить до продукції опсонізуючих антитіл В-клітинами. Видалення неопсонізованих бактерій захищає від енкапсульованих бактерій, до яких пацієнт ще не має імунітету. Опромінення селезінки призводить до функціональної аспленії, яка обумовлює схильність пацієнта до пневмококового сепсису. Функціональна аспленія також є пізнім ускладненням тяжкої РТПГ (26). Таким чином, у реципієнтів алогенної ТСК температура тіла в пізньому післятрансплантаційному періоді повинна бути відповідно оцінена (подібно до пацієнтів з аспленією) у зв'язку з ризиком масивної інфекції енкапсульованими патогенами.

Масивний сепсис з енкапсульованими бактеріями є також основним ризиком інфікування у пацієнтів з аспленією. Найбільш частим патогеном є *Streptococcus pneumoniae*, однак іншими патогенами є також *H. influenzae* і *Neisseria meningitidis*. Настанова дає рекомендації щодо імунізації з пневмококовою полісахаридною та менінгококовою вакцинами (дивись *Вакцинація*).

### **Кортикостероїди та інші імуносупресуючі агенти**

Хоча багато агентів, що застосовуються у пацієнтів із онкологічними захворюваннями, можуть викликати імуносупресію певного ступеня, ряд агентів (деталізованих у цьому розділі) із більшою вірогідністю призводять пацієнтів до ризику серйозних інфекцій. Якщо оцінювати можливі інфекції, важливо відзначити, що багато новітніх видів імунотерапії (наприклад, - інгібітори ключових імунних точок, такі як ніволумаб, іпіліумаб, Панітумумаб) можуть викликати пов'язані з запаленням побічні ефекти, які можна сплутати з інфекцією.

### **Кортикостероїди**

Високі дози кортикостероїдів (> 20 мг преднізолону на добу) мають глибокий вплив на розподіл та функцію нейтрофілів, моноцитів та лімфоцитів. У пацієнтів з раком кортикостероїди лише зрідка використовуються як єдиний імуносупресивний препарат і, таким чином, важко відрізнити ступінь порушень захисту організму, які викликані виключно кортикостероїдним режимом. Ризик інфекцій залежить від дози та тривалості прийому кортикостероїдів, супутніх імунодефіцитів (таких як нейтропенія та використання інших імуносупресивних препаратів), а також стану злоякісного захворювання. Кортикостероїди маскують температуру і такі локальні ознаки інфекції, як перитоніт.

### ***Терапія аналогами пуринів***

Пуринові аналоги (включно з флударабіном, клофарабіном, неларабіном та кладрибіном) застосовують для лікування різноманітних гематологічних злоякісних захворювань. Це лікування є лімфоцитотоксичним, первинно впливаючи на CD4- лімфоцити. У раніше пролікованих пацієнтів з ХЛЛ, лікування флударабіном (особливо у комбінації з іншими типами ІСТ) асоціювалось з такими інфекціями як лістеріоз, мікобактеріальні інфекції та опортуністичні грибкові та вірусні інфекції (27). До того ж, флударабін асоціюється з інфекціями, викликаними *Pneumocystis jirovecii*, яка є причиною пневмоцистної пневмонії (ПЦП), також відомої як пневмоцистоз. При окремому використанні, пуринові аналоги також асоціюються з підвищеним ризиком інфекцій, який стає ще вищим, коли пуринові аналоги комбінуються з іншими імуносупресивними або цитостатичними агентами (28). Комбінація флударабіну з кортикостероїдами є більш імуносупресивною, ніж кожен з цих препаратів сам по собі (29). Флударабін з преднізолоном призводить до уніформної депресії CD4+клітин, яка може зберігатися протягом декількох місяців по закінченні терапії (30). У одній серії, 14 з 264 пацієнтів (5%) з ХЛЛ розвинули ПЦП чи лістеріоз і, у 3 випадках це трапилось більш ніж через 1 рік після терапії, коли пацієнти вже перебували у ремісії (30).

***Коментар робочої групи:*** станом на 01.03.2024р. лікарські засоби з міжнародною непатентованою назвою іпіліумаб, ніволумаб та неларабін в Україні не зареєстровано.

### ***Алемтузумаб***

Зростаюча кількість реципієнтів аlogenної ТСГК і пацієнтів зі злоякісними гематологічними захворюваннями лікуються новітніми препаратами моноклональних антитіл, які викликають деплецію лімфоцитарних підгруп. Алемтузумаб - це гуманізовані моноклональні антитіла, що спрямовані на CD52, що мають значну експресію на більшості нормальних та злоякісних В- та Т-лімфоцитів. Цей препарат було застосовано найбільш інтенсивно у пацієнтів з ХЛЛ, які мали захворювання, що не відповідало на терапію флударабіном. Алемтузумаб асоціювався з нейтропенією 3 чи 4 ступеня у приблизно 40% пацієнтів з первинно нелікованою ХЛЛ та у, від 56% до 78% пацієнтів з рефрактерним до флударабіну захворюванням (31-34). Алемтузумаб асоціюється з довготривалою та тяжкою лімфопенією у більшості пацієнтів. Інформація з призначення вказує, що через 4 тижні під початку лікування алемтузумабом середня кількість CD4+ клітин становила 0 клітин/мкл, а через 6 місяців після припинення терапії, їх кількість становила всього 238 клітин/мкл у первинно нелікованих пацієнтів (31). Рівні CD8+ клітин змінюються подібним чином. У раніше лікованих пацієнтів, що отримують алемтузумаб, кількість CD4+ та CD8+ клітин може не відновитись до початкових рівнів протягом більш ніж 1 року по закінченню терапії (31). Інфекції мають вплив на морбідність та/або смертність у реципієнтів алемтузумабу, особливо при високопедлікованому,

резистентному до флударабіну захворюванні (13,33,35). Після лікування алемтузумабом повідомлялось про бактеріальні, грибкові, мікобактеріальні та *Pneumocystis jirovecii* інфекції (33,35,36).

Антиінфекційна профілактика спрямована проти вірусів герпесу та ПЦП рекомендується пацієнтам, які отримують алемтузумаб (дивись *Антивірусна профілактика та превентивна противірусна терапія* та *Профілактика для Pneumocystis jirovecii*) (31). Ряд досліджень показали, що пацієнти, проліковані алемтузумабом мають підвищену схильність до реактивації цитомегаловірусу (ЦМВ) (31-33, 37-39). За відсутності великого рандомізованого контрольованого дослідження Робоча група з інфекційних захворювань у Німецькому товаристві гематології та клінічної онкології на сьогодні не рекомендує контроль ЦМВ у реципієнтів алемтузумабу (40). І навпаки, Робоча група з ХЛЛ Форуму Великобританії від імені Британського комітету зі стандартів у гематології, як і Міжнародна Робоча група з ХЛЛ від імені Національного інституту раку (NCI) рекомендує рутинний моніторинг ЦМВ у пацієнтів з ХЛЛ, які отримують лікування, пов'язане з потенційним ризиком реактивації ЦМВ (наприклад, алемтузумаб чи ТСГК) (41,42). Робоча група NCCN рекомендує проводити спостереження за ЦМВ-реактивацією щонайменше щотижня з використанням полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реципієнтів алемтузумабу (Дивись *Антивірусна профілактика та превентивна противірусна терапія. Цитомегаловірус*). Інші препарати, про які відомо, що вони викликають лімфопенію (наприклад, протеасомні інгібітори), асоціюються з підвищеним ризиком реактивації герпес зостер, тому рекомендується профілактика ацикловіром, фамцикловіом чи валацикловіром.

#### **Анти-CD20 моноклональні антитіла**

Анти-CD20 моноклональні антитіла (наприклад, ритуксимаб, офатумумаб) широко використовуються при лікуванні пацієнтів з В-клітинними неоплазіями (43,44). Використання цих моноклональних антитіл було пов'язане з підвищеним ризиком реактивації вірусу гепатиту В (ВГВ), що може призвести до фульмінантного гепатиту, печінкової недостатності та/або смерті (44-51). Антивірусна профілактика є загальнорекомендованою для пацієнтів, які є позитивними на HBs-антиген (дивись *Антивірусна профілактика та превентивна противірусна терапія. Вірус гепатиту В*).

Використання анти-CD20 моноклональних антитіл у пацієнтів з В-клітинними злоякісними захворюваннями було пов'язане з поодинокими випадками прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ) (44,45). ПМЛ є демієлінізуючим захворюванням центральної нервової системи (ЦНС), що виникає внаслідок реактивації вірусу Джона Каннінгема (JC) та трапляється у пацієнтів зі значною імунокомпрометацією. Хоча ПМЛ є рідкісною, однак вона також є переважно фатальною. У повідомленнях щодо ПМЛ, потенційно пов'язаною з лікуванням ритуксимабом у пацієнтів з В-клітинними неоплазіями, ритуксимаб зазвичай призначався у комбінації з хіміотерапевтичними препаратами, або ж у пацієнтів, які попередньо отримували інше імуносупресивне лікування (52-59). Більш того, у пацієнтів з розвиненою ПМЛ,

часто відмічався низький рівень CD4+ або аномально низьке співвідношення CD4+/CD8+ (52, 54,57,59), що вказує на критичну роль Т-клітинного імунітету у супресії реактивації JC-вірусу.

### ***Інші види імуносупресивної терапії***

У додаток до агентів, що вказані вище, існує й інше імуносупресивне лікування, пов'язане з більш високим ризиком інфекцій у онкологічних пацієнтів. Наприклад, темозоломід (що часто застосовується у комбінації з променевою терапією) асоціюється з підвищеним ризиком інфекцій, особливо з *Pneumocystis jirovecii*, причиною виникнення ПЦП (60). Так само, іделалізіб з, або без ритуксимабу, асоціюється з підвищеним ризиком інфекцій, включно з *Pneumocystis jirovecii* (61). Про лікування іншими імуносупресантами, включаючи ібрутиніб та бендамустин, також повідомлялось щодо підвищеного ризику інфекцій, включно з *Pneumocystis jirovecii* (62,63).

## **Трансплантація гемопоетичних клітин**

### ***Аутологічна ТСГК***

Загалом, реципієнти аутологічної ТСГК мають менше інфекційних ускладнень, ніж реципієнти алогенної ТСГК. Більшість інфекцій у реципієнтів аутологічної ТСГК трапляється під час нейтропенії або протягом перших декількох місяців після трансплантації до реконституції клітинного імунітету. Однак, у порівнянні з неманіпульованими аутологічними гемопоетичними стовбуровими клітинами (ГСК), збагачення CD34+ клітинами веде до значущого зниження Т-клітин, клітин-натуральних кілерів та моноцитів, що затримує імунну реконституцію (64). Реципієнти збагачених CD34+ клітинами трансплантатів при аутологічній ТСГК, як видається, мають подібний до реципієнтів алогенної ТСГК рівень ризику стосовно ЦМВ та інших опортуністичних інфекцій (64). Тяжкий або виразковий мукозит, який розвивається внаслідок мієлоаблятивної високодозової хіміотерапії, застосованої перед ТСГК, асоціюється з розвитком бактеріємії у реципієнтів аутологічної ТСГК (65-67).

Мультицентрове проспективне дослідження оцінило потенційну роль відповіді на гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (Г-КСФ), як предиктивну щодо розвитку інфекцій у пацієнтів з гематологічними злоякісними захворюваннями, що отримують високодозову хіміотерапію та аутологічну ТСГК (68). Відповідь на Г-КСФ визначалась шляхом введення однієї дози Г-КСФ по закінченні високодозової хіміотерапії (одна, перед ТСГК) та вимірюванням індукованого лейкоцитарного піку, що відмічається між 12 та 14 годиною після дози Г-КСФ. Відповідь на Г-КСФ показує значущу зворотну кореляцію між частотою фебрильної нейтропенії і інфекцій (тобто кращий ефект асоціюється з нижчим рівнем інфекцій) та було показано, що це є єдиним предиктивним фактором щодо інфекцій на основі мультиваріантного аналізу (68).



### ***Алогенна ТСГК***

Спектр патогенів, до яких реципієнти алогенної ТСГК є найбільш чутливими, відповідає часовим проміжкам, що співвідносяться з переважаючими імунними дефектами. У перший місяць після алогенної ТСГК (період до енграфту) нейтропенія та порушення шкірно-слизових бар'єрів обумовлюють принциповий дефект захисту організму, що створює схильність пацієнтів до бактеріальних та грибкових інфекцій (69,70). До того ж реактивація ВПГ часто трапляється у цей період. Після мієлоїдного енграфту якісна дисфункція фагоцитів персистує за рахунок кортикостероїдів та інших імуносупресивних агентів. Ризик інфекцій від опортуністичних вірусів та патогенних грибів під час цього періоду сильно асоціюється з тяжкістю РТПГ та з потребою у потенційно імуносупресивних режимах.

Чутливість до інфекцій, протягом раннього періоду після енграфту, обумовлена первинно дефектом клітинного імунітету, який може персистувати декілька місяців поспіль навіть у реципієнтів неускладненої алогенної ТСГК, що загалом створює схильність до бактеріальних і вірусних інфекцій та багатьох опортуністичних інфекцій (наприклад, грибів, вірусів, атипичних бактерій). Домінуючими патогенами під час раннього періоду після енграфту можуть бути віруси групи герпесу (особливо ЦМВ), *Pneumocystis jirovecii* та інвазивна грибкова інфекція, така як *Aspergillus* (69,70). Реципієнтам алогенної ТСГК рекомендується профілактика пневмококової інфекції (дивись *Профілактика пневмококової інфекції*).

Алографти від сумісних за лейкоцитарними антигенами людини (HLA) нерідких донорів, від частково сумісних родинних донорів та з кордової крові асоціюються з вищим ризиком РТПГ. Т-клітинна деплеція затримує імунну реконституцію та, внаслідок цього, призводить до вищого ризику інфекційних ускладнень, найбільш виразно - від опортуністичних вірусних (71) та грибкових (72-74) патогенів. Реципієнти трансплантації кордової крові можуть мати вищий ризик інфекцій, ніж інші реципієнти алографтів під час раннього трансплантаційного періоду внаслідок більш повільного мієлоїдного енграфту.

Настанови Центру контролю та профілактики хвороб (CDC) рекомендують реципієнтам алогенної ТСГК з тяжкою гіпогамаглобулінемією (IgG <400 мг/дкл) або неефективним антитілотворенням та з повторними інфекціями отримувати профілактику внутрішньовенним імуноглобуліном (в/в Ig); в/в Ig не є рутинно рекомендованим іншим групам пацієнтів та у реципієнтів аутологічної ТСГК (8). Настанова 2009 року з попередження інфекцій у реципієнтів ТСГК (розроблена сумісно CDC, Американським товариством з інфекційних захворювань [IDSA], Американським товариством трансплантації крові та кісткового мозку [ASBMT] та Європейським товариством з трансплантації крові та кісткового мозку [EBMT]) надала подібні рекомендації щодо використання в/в Ig (70).

### ***Хронічна РТПГ***

Хоча визрівання та кооперація функцій Т- та В-клітин зазвичай відновлюються за 1-2 роки після енграфту, хронічна РТПГ асоціюється з персистенцією депресії клітинно-опосередкованого та гуморального імунітету.

Дефективна реконституція гуморального імунітету є основним фактором, що сприяє підвищеній схильності до інфекцій у пізньому періоді після енграфту. Winston et al (75) відмітили високу частоту пневмококових інфекцій між 7 та 36 місяцями після трансплантації, пов'язаною з недостатністю сироватки щодо опсонізації *Streptococcus pneumoniae*. Kulkarni et al (76) повідомили, що пневмококовий сепсис трапляється в середньому через 10 місяців після трансплантації (коливання 3 – 187 місяців) та був значно частішим у пацієнтів з хронічною РТПГ.

#### **Рекомендації щодо визначення ступеня інфекційного ризику**

Наразі є загальноновизнаним, що існує багато визначень ступеня ризику інфекцій, пов'язаних з онкологічними захворюваннями (36,77,78). Цей розділ є специфічним, щодо загального ризику розвитку інфекцій та рекомендацій з профілактики, які базуються на визначенні ступеня ризику. Дана Настанова забезпечує узагальнення категорій ступеня інфекційного ризику (низький, проміжний та високий ризик) у онкологічних пацієнтів, що базується на факторах, таких як базове захворювання, статус по захворюванню (наприклад, - активне захворювання чи ремісія захворювання), тривалість нейтропенії, попереднє використання хіміотерапії та інтенсивність імуносупресивної терапії. Визначення категорій ступеня ризику у подальшому базувалося на точці зору експертів. Узагальнення антимікробних рекомендацій, основане на ризику інфекцій, надане нижче. Більш детально – див. розділи *Попередження інфекційних захворювань* у обговоренні та *Антимікробна профілактика* в алгоритмі.

Якщо коротко, пацієнти з солідними пухлинами, які отримують стандартні режими хіміотерапії та у яких очікується період нейтропенії коротший за 7 днів, загалом розглядаються у категорії низького ризику інфекційних ускладнень і, таким чином антимікробна профілактика не є рутинно рекомендованою для цих пацієнтів (16). Для пацієнтів з герпес-позитивною серологією, які відносяться до категорії низького ризику інфекцій, має проводитися профілактика протигерпетичними антивіротиками (ацикловір, фамцикловір, валацикловір).

Пацієнти з очікуваною тривалістю нейтропенії від 7 до 10 днів відносяться до категорії середнього ризику розвитку інфекційних ускладнень. До того ж, пацієнти з лімфомою, множинною мієломою, ХЛЛ, реципієнти аутологічної ТСГК або ті, які отримують лікування режимами, що включають пуринові аналоги (найчастіше - для гематологічних злоякісних захворювань таких як НХЛ чи ХЛЛ) також розцінюються як ті, що мають проміжний ризик. Для пацієнтів з середнім ризиком профілактика антибактеріальними засобами (такими як хінолони) має проводитися у період нейтропенії. Антивіротики мають призначатися на час нейтропенії та для реципієнтів аутологічної ТСГК щонайменше до Дня+30 ТСГК; при цьому, необхідно розглянути антивірусну профілактику стосовно вірусу varicella zoster [ВОГ] щонайменше протягом 6-12 місяців після ТСГК. Протигрибкові препарати мають призначатися на час періоду нейтропенії та при очікуваному мукозиті (останнє відноситься до

аутологічної ТСГК) у пацієнтів з проміжним ризиком. Профілактика ПЦП, у пацієнтів з проміжним ризиком також має проводитися.

Пацієнти з очікуваною тривалістю нейтропенії більше за 10 днів, ті, які отримують інтенсивну індукційну/консолідаційну хіміотерапію гострих лейкемій (тобто, гостра лімфобластна лейкемія [ГЛЛ] чи гостра мієлоїдна лейкемія [ГМЛ]), пацієнти, які отримують лікування режимами з включенням алектумабу, реципієнти аlogenної ТСГК та ті, що мають РТПГ після аlogenної ТСГК розцінюються як такі, що мають високий ризик інфекційних ускладнень. Пацієнти з НХЛ (особливо при Т-клітинних підтипах) або з ХЛЛ, які лікуються алектумаб-вмісними режимами розцінюються як ті, що мають високий ризик інфекцій. Для цих пацієнтів з високим ризиком має бути розглянута профілактика антибактеріальними препаратами (наприклад, - фторхінолонами) на час нейтропенії. Ці пацієнти мають отримувати антивірусну профілактику під час періоду нейтропенії та антивірусну профілактику для ВОГ щонайменше протягом 1 року після ТСГК. До того ж, профілактика протигрибковими препаратами має проводитися пацієнтам з ГЛЛ та пацієнтам з ГМЛ/МДС (16). Для реципієнтів аlogenної ТСГК або тих, які мають хронічну РТПГ і отримують ІСТ, протигрибкова профілактика також має проводитися під час періоду нейтропенії та до резолюції РТПГ. Профілактика ПЦП має проводитися у пацієнтів з високим ризиком.

### **Профілактика інфекційних ускладнень**

Превентивні заходи проти інфекцій у пацієнтів з раком включають попередню профілактику або превентивну терапію з використанням антимікробних препаратів широкого спектра, направлених на найбільш поширені інфекційні патогени (включаючи бактеріальні, вірусні та грибові) у пацієнтів з високим ризиком. Вакцинація та мінімізація потенційного впливу умовно-патогенних мікроорганізмів, які можуть бути небезпечними для пацієнтів з ослабленим імунітетом внаслідок раку, є додатковими компонентами профілактики інфекційних захворювань.

### **Антибактеріальна профілактика**

#### ***Під час нейтропенії***

Пацієнти з онкологічними захворюваннями та нейтропенією, індукованою хіміотерапією, мають ризик тяжких бактеріальних інфекцій. Фторхінолони є найчастіше використовуваними профілактичними антибактеріальними препаратами у дорослих з нейтропенією індукованою хіміотерапією. При метааналізі, який оцінював 18 досліджень (N=1408), в яких фторхінолони порівнювались або з плацебо, або з триметоприм-сульфаметаксазолом (ТМП/СМК), профілактика фторхінолоном значно знижувала частоту грам-негативних інфекцій до 80% у порівнянні з дослідженнями без профілактики (відносний ризик [RR] 0,21; 95% CI, 0,12-0,37), що призводить до загального зниження всіх інфекцій (79). Зниження фебрилітету було малим та у сліпих дослідженнях було незначущим. Профілактика хінолоном не впливала на рівень пов'язаної з інфекціями смертності у цьому метааналізі. Більш того, рівень грам-позитивних інфекцій та грибових інфекцій не змінювався значно при

профілактиці фторхінолонами (79). Це є важливим міркуванням щодо підвищеного рівня грам-позитивних інфекцій в ряді досліджень з профілактикою фторхінолонами (80). Розвиток бактеріємії з групи *Str.viridans* був пов'язаним з профілактикою фторхінолонами (20,81,82), що обумовлює ризик за рахунок потенційної значущої морбідності та летальності, пов'язаної з цим патогеном у нейтропенічних пацієнтів.

У одноцентровому рандомізованому дослідженні у пацієнтів, що отримують високодозову хіміотерапію з наступною аутологічною ТСГК (N=157), пацієнти були рандомізовані на отримання профілактики (з 500 мг перорального ципрофлоксацину двічі на добу та 1000 мг внутрішньовенного [в/в] ванкоміцину одноразово на добу) або на відсутність профілактики; всі пацієнти отримували протигрибкову профілактику флуконазолом (83). Емпірична терапія (складалась з амікацину, цефтазидиму та повної дози ванкоміцину) була ініційована при розвитку фебрильної нейтропенії. Використання антибактеріальної профілактики значно знижувала частоту фебрильної нейтропенії (56% проти 91%;  $P < 0,001$ ) та бактеріємії (6% проти 35%;  $P = 0,005$ ) у порівнянні з відсутністю профілактики, однак за рахунок зниження відповіді на першу лінію емпіричної терапії (66% проти 84%;  $P = 0,025$ ) (83). Серед пацієнтів, що отримували профілактику та розвивали фебрильну нейтропенію, 34% потребували другу лінію терапії, що включала карбапенеми, а це передбачає розвиток у цих пацієнтів резистентної до профілактичного режиму інфекції. Тривалість госпіталізації та загальний рівень виживання були подібними в обох гілках дослідження. Ці результати призводять дослідників до висновку, що рутинна антибактеріальна профілактика не рекомендується у пацієнтів, що отримують високодозову терапію з наступною аутологічною ТСГК (83). Однак, треба наголосити, що профілактичний режим у цьому дослідженні включав ванкоміцин (хоча і у нижчій дозі), що не підтримується панелями NCCN чи IDSA з використання або антимікробної профілактики, або початкової емпіричної терапії при фебрильній нейтропенії (16).

Gafter-Gvili et al (84) провели метааналіз 95 рандомізованих контрольованих досліджень, що порівнювали профілактику антибіотиками з плацебо, відсутністю інтервенції або з профілактикою іншим антибіотиком у афебрильних нейтропенічних пацієнтів (84). Профілактика антибіотиками значно знижувала ризик смертей від будь-яких причин у порівнянні з плацебо чи без лікування (BR, 0,67; 95% CI, 0,55-0,81); значне зниження ризику пов'язаної з інфекціями смертності, лихоманки, клінічно та мікробіологічно підтверджених інфекцій, грам-позитивних та грам-негативних інфекцій і бактеріємії, також спостерігалось. Подібний результат був отриманий, коли аналіз був звужений до профілактики фторхінолонами. Профілактика фторхінолонами значно знижувала ризик смертності від будь-яких причин (BR 0,52; 95% CI, 0,35-0,77), так само як і для всіх вторинних вимірів вказаних вище (84). Більшість досліджень включали госпіталізованих пацієнтів зі злоякісними гематологічними захворюваннями і дані не були адекватними для оцінки взаємозв'язку між тривалістю і ступенем нейтропенії та відносним ризиком

смертності. Не відмічалось значущого підвищення фторхінолон-резистентних бактеріальних інфекцій, хоча час спостереження можливо був занадто коротким для детекції виникнення резистентних бактерій (84).

Наступний систематичний огляд та метааналіз здійснений тією ж групою дослідників оцінював ризики, пов'язані з колонізацією та інфекціями з фторхінолон-резистентними бактеріями (85). Більшість досліджень (48 з 56 досліджень) включали пацієнтів зі злоякісними гематологічними захворюваннями або реципієнтів ТСГК. Результати аналізу (базовані на 56 дослідженнях, N=7878 пацієнтів; дані щодо колонізації резистентними бактеріями базувались на 27 дослідженнях) показали, що профілактика хінолонами асоціювалась з підвищенням (хоча не статистично достовірно) колонізації хінолон-резистентними організмами у порівнянні з плацебо чи відсутністю інтервенції (ВР 1,68; 95% ДІ, 0,71-4,00). Однак не спостерігалось різниці у частоті інфекцій, викликаних хінолон-резистентними організмами (ВР 1,04; 95% СІ, 0,73-1,5), незалежно від того, чи були ці резистентні бактерії грам-негативними, чи грам-позитивними (85). Більше того, у аналізі досліджень, що порівнювали хінолони з ТМП/СМК (11 досліджень), профілактика хінолонами асоціювалась з меншою кількістю випадків колонізації та інфекції від резистентних бактерій (тими, що були резистентні до профілактичних агентів) у порівнянні з використанням ТМП/СМК (85). Цей аналіз передбачає, що профілактика хінолонами не видається такою, що підвищує рівень інфекцій від резистентних організмів.

У систематичному огляді та метааналізі (базованому на 109 дослідженнях, N=13 579 пацієнтів), що порівнює антибактеріальну профілактику з плацебо, відсутністю інтервенції чи попередженням з іншим агентом у нефебрильних нейтропенічних пацієнтів, використання антибактеріальної профілактики було визначено, як значно знижуюче ризик смертності від усіх причин (співвідношення ризику 0,66; 95% СІ, 0,55-0,79), а також смертності від інфекцій (співвідношення ризику 0,61; 95% СІ, 0,48-0,77) у порівнянні з плацебо або відсутністю інтервенції (86). Використання профілактики також суттєво знижувало частоту температури та клінічно чи мікробіологічно документованих інфекцій. Хоча не відмічена достовірна різниця щодо смертності від усіх причин між профілактикою хінолонами або ТМП/СМК, використання хінолонів було пов'язане зі зниженням резистентності до лікарських засобів та меншими побічними ефектами, що наступним чином знижувало частоту припинення медикаментозного лікування (86).

Два великих, рандомізованих, плацебо-контрольованих дослідження показали перевагу профілактики левофлоксацином у нейтропенічних пацієнтів з різним рівнем ризику щодо інфекційних ускладнень (87,88). Левофлоксацин має подібну активність проти грам-негативних патогенів у порівнянні з ципрофлоксацином та офлоксацином; однак, левофлоксацин має поліпшену активність проти ряду грам-позитивних патогенів, включно зі стрептококами. Vucanave et al (87) оцінювали профілактику левофлоксацином у дорослих онкологічних пацієнтів, в яких очікувалась викликана хіміотерапією

нейтропенія (менш ніж 1000 нейтрофілів/мкл) протягом більш ніж 7 днів. До даної Настанови завбачливо не внесено інформацію щодо пацієнтів, у яких передбачалась короткочасна нейтропенія, котрі могли загалом бути кандидатами на амбулаторне ведення нейтропенічної лихоманки. Реципієнти левофлоксацину мали нижчий рівень мікробіологічно документованих інфекцій, бактеріємій (включаючи викликані одним грам-негативним агентом), ніж реципієнти плацебо (87). Ефекти профілактики також були подібними у пацієнтів з гострою лейкемією та такими, що мали солідну пухлину чи лімфому. Смертність та переносимість були подібними у обох групах (87).

Навпаки, Cullen et al (88) оцінювали профілактику левофлоксацином після хіміотерапії у пацієнтів з солідними пухлинами та лімфомами, у яких очікувалася короткочасна нетропенія. Первинним результатом була частота клінічно документованих епізодів лихоманки (температура понад 38 С), віднесених до інфекції. Вторинні результати включали частоту всіх вірогідних інфекцій, тяжких інфекцій та госпіталізації. Загалом 1565 пацієнтів, 87% з солідними пухлинами та 13% з лімфомами, були рандомізовані на отримання левофлоксацину або плацебо. Під час всього курсу хіміотерапії 10,8% реципієнтів левофлоксацину мали щонайменше один епізод лихоманки у порівнянні з 15,2% отримувачів плацебо ( $P=0,01$ ) (88). Госпіталізації для лікування інфекцій (підозрілих чи документованих) потребували 15,7% пацієнтів у групі левофлоксацину та 21,6% пацієнтів у групі плацебо ( $P=0,004$ ). Частота тяжких інфекцій, смертність, пов'язана з інфекцією та загальна смертність були подібними у обох групах (88).

Основною перевагою профілактики левофлоксацином у пацієнтів з проміжним та високим ризиком нейтропенії, спричиненої хіміотерапією, було зниження клінічно значущих бактеріальних інфекцій, включно з бактеріємією з грам-негативними паличками (87). За контрастом, основною перевагою профілактики у нейтропенічних пацієнтів з низьким ризиком було невелике, однак статистично достовірне зниження температури та госпіталізації внаслідок фебрильної нейтропенії (88). Не проводилось досліджень щодо систематичного довготривалого оцінювання антимікробної резистентності. Група експертів NCCN вважає, що зниження частоти значущих інфекцій є більш клінічно вагомим пунктом, ніж скорочення частоти фебрильної нейтропенії (4). Використовуючи попередження фебрильної нейтропенії як первинний кінцевий пункт, у цьому дослідженні Cullen et al (88) 1000 гіпотетичних пацієнтів з низьким ризиком мали б отримувати профілактику під час кожного циклу індукованої хіміотерапією нейтропенії для користі лише 44 пацієнтів.

Важливим значенням для пацієнтів з низьким ризиком з короткотривалою нейтропенією є те, чи є профілактика фторхінолонами більш корисною, ніж амбулаторне лікування фторхінолонами при фебрильній нейтропенії, якщо буде потрібно. Як настанови NCCN, так і панелі IDSA (16) рекомендують схеми на основі перорального прийому фторхінолонів у якості амбулаторної емпіричної терапії фебрильної нейтропенії у дорослих, що відповідає критеріям низького ризику ускладнень. Профілактика фторхінолонами не призначається повторно у

якості емпіричної терапії фебрильної нейтропенії у одного і того ж пацієнта. Невелика різниця у частоті госпіталізації у зв'язку з підозрою на інфекцію у пацієнтів з прийомом левофлоксацину у порівнянні з тими, що отримували плацебо (15,7% проти 21,6% , відповідно) може бути недостатньою для виключення амбулаторної пероральної емпіричної терапії у пацієнтів, що отримують профілактику фторхінолонами. Для обмеження використання антибіотиків Cullen et al (89) запропонували профілактику левофлоксацином на 1 циклі міелосупресивної хіміотерапії та у наступних циклах лише, якщо трапляється епізод лихоманки (89).

Група експертів NCCN (4), рекомендує пероральні схеми на основі фторхінолонів у якості амбулаторної емпіричної терапії фебрильної нейтропенії у дорослих, що мають низький рівень ризику ускладнень, як монопрепарат або у комбінації із щоденним внутрішньовенним препаратом тривалої дії. Внутрішньовенні антибіотики також можна використовувати як монотерапію (*дивись Амбулаторна терапія для пацієнтів з низьким ризиком* у алгоритмі). Рішення про застосування антибактеріальної профілактики та вибір конкретного засобу вимагає балансу між очікуваною користю та ризиком. Поняття ризику стосується безпосередніх побічних ефектів препарату (наприклад, висипання, непереносимість ШКТ), потенціалу щодо селекції резистентних патогенів, що може зашкодити людині, яка отримує профілактичне лікування, та ризик розвитку резистентності організмів для певної групи пацієнтів (тобто тих, що лікуються в онкологічному центрі). Зв'язок між використанням фторхінолонів і тяжкими інфекціями спричиненими *Clostridium difficile*, а також метицилін-резистентного *S. aureus* (МРЗС) дають додаткове застереження щодо поширеного використання фторхінолонів (90-93).

#### ***Рекомендації щодо антибактеріальної профілактики***

Антибактеріальна профілактика загалом не рекомендується пацієнтам з низьким ризиком інфекційних ускладнень. У пацієнтів з очікуваною нейтропенією тривалістю менш ніж 7 днів у пацієнтів, які не отримують імуносупресивних схем (наприклад, системних кортикостероїдів), антибактеріальна профілактика не проводиться (16). У пацієнтів з проміжним або високим ризиком, група експертів NCCN радить, що профілактика фторхінолонами (перевага надається левофлоксацину) має бути розглянута у пацієнтів з очікуваною тривалістю нейтропенії (абсолютна кількість нейтрофілів [ANC] < 1000 нейтрофілів/мкл) понад 7 днів. Це є узгодженим з рекомендаціями IDSA щодо використання антимікробних агентів у пацієнтів з раком (16). У пацієнтів, які не переносять фторхінолони, може бути розглянутий ТМП/СМК чи пероральний цефалоспорин третьої генерації.

#### ***Профілактика пневмококової інфекції***

Профілактика пневмококової інфекції рекомендована реципієнтам алогенної ТСГК. Пацієнти, яким проводиться алогенна ТСГК, мають високий ризик пневмококового сепсису внаслідок функціональної аспленії та порушеного В-клітинного імунітету. Пневмококовий сепсис є частішим у пізньому трансплантаційному періоді – від 3 місяців до 1 року після ТСГК (76,

94). ІСТ при РТПГ затримує реконституцію В-клітинного імунітету та значно підвищує ризик післятрансплантаційного пневмококового сепсису (76, 95).

Настанова NCCN рекомендує починати пеніцилінову профілактику на 3-му місяці після ТСГК та продовжувати щонайменше до 1 року після трансплантації. Пацієнти мають отримувати профілактику незалежно від попереднього застосування пневмококової вакцини (96). Профілактика має продовжуватись у пацієнтів з хронічною РТПГ до припинення ІСТ. Післятрансплантаційна пневмококова інфекція як правило є позалікарняною, а частота резистентності до антибіотиків відображає чутливість регіональних зразків. У ряді регіонів навіть до 35% пневмококових штамів мають проміжну або високого рівня резистентність до пеніциліну (97) і перехресна резистентність до інших класів антибіотиків є звичайною. «Проривний» пневмококовий сепсис у реципієнтів ТСГК, які отримують профілактику пеніциліном, є детально описаним (98). Таким чином, у регіонах зі значно підвищеною частотою резистентних до пеніциліну штамів, мають бути розглянуті альтернативні агенти на основі чутливості локальних зразків. Щоденний ТМП/СМК, що використовується як профілактика ПЦП, є вірогідним протектором проти пневмококової хвороби. У пацієнтів з високим ризиком (наприклад, реципієнти алогенної ТСГК з РТПГ) має бути розглянута профілактика з пеніциліном та ТМП/СМК. Вакцинація з полісахаридною пневмококовою вакциною також є нагально рекомендованою (дивись *Вакцинація*) у термін від 6 до 12 місяців після припинення ІСТ у реципієнтів алогенної ТСГК, з ревакцинацією через 5 років (96, 99).

### **Противірибкова профілактика**

Противірибкова профілактика не має проводитися рутинно в усіх пацієнтів з нейтропенією. Обґрунтуванням противірибкової профілактики є попередження грибкових інфекцій у групі пацієнтів високого ризику, особливо тих, хто має довготривалу нейтропенію або РТПГ після алогенної ТСГК (16). Вибір противірибкового препарату визначається захворюванням або терапією та включає азоли, препарати амфотерицину В та ехінокандини.

**Азоли:** Азоли є серед найбільш вживаних лікарських засобів для попередження та лікування грибкових інфекцій. Азоли ранніх генерацій, такі як кетоконазол та ітраконазол, тепер використовуються не так часто внаслідок їх токсичності, медикаментозного впливу та обмеженого спектру дії. Тріазоли «першої генерації» (наприклад, флуконазол) широко використовуються завдяки їх низькій вартості та мінімальній токсичності, однак є обмеженими внаслідок зростаючої резистентності серед штамів *Candida* та відсутності активності проти більшості цвілевих грибів. За останні роки було розроблено декілька тріазолів «другої генерації». Ці препарати мають розширений спектр дії тріазолів включно з потужною дією проти багатьох видів цвілевих грибів (важливо, що активність розрізняється всередині класу), однак також можуть мати вплив при одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами та різну токсичність, лишаються надзвичайно дороговартісними при тривалому використанні.



У плацебо-контрольованих дослідженнях було показано, що профілактика флуконазолом ефективно знижує колонізацію грибків, інвазивні інфекції та пов'язану з грибами смертність у пацієнтів з лейкемією, яким не проводилась трансплантація та у реципієнтів аутологічної ТСГК (100). Найбільшою була користь профілактики флуконазолом у реципієнтів аутологічної ТСГК, які не отримують підтримку Г-КСФ та у пацієнтів з лейкемією, які отримують мукотоксичні схеми, що складаються з цитарабіну та антрациклінів (100). У нейтропенічних реципієнтів алогенної ТСГК профілактика флуконазолом контролює колонізацію дріжджами і також знижує рівень кандидозу слизових та інвазивних інфекцій, спричинених *Candida* (101,102). Зниження смертності було відмічене в одному дослідженні, у якому більшість пацієнтів були реципієнтами алографтів (102). Флуконазол забезпечує значне довготривале покращення виживаності, можливо, за рахунок зниження РТПГ, індукованої антигеном *Candida* (103). Інші дослідження у пацієнтів з гострою лейкемією, які не перенесли трансплантацію, не показали значної користі від флуконазолу для попередження інвазивного кандидозу, зниження смертності або зменшенні потреби у амфотерицині В (104,105).

Профілактика вориконазолом була порівнянна з флуконазолом у великому рандомізованому подвійно-сліпому дослідженні, яке включало спостереження за галактомананом сироватки у реципієнтів алогенної ТСГК (N=600)(106). Пацієнти рандомізовано отримували досліджувані препарати протягом 100 днів або протягом 180 днів у когорті пацієнтів з високим ризиком. Не було відмічено різниці у первинному кінцевому пункті (рівень виживання без інвазивного кандидозу протягом 180 днів) між групами профілактики флуконазолом та вориконазолом (75% проти 78% відповідно), але спостерігається тенденція до зниження інфікування спричинених *Aspergillus* (17% проти 9%), зниження частоти інвазивних кандидозів (11% проти 7%) та менш часте використання емпіричного протигрибкового лікування (30% проти 24%) відзначена у групі вориконазолу, хоча різниця була статистично не вагома. Не було також видно різниці у показниках безрецидивної та загальної виживаності, а також у частоті тяжких побічних ефектів між двома групами лікування (106).

Посаконазол однаково ефективний у порівнянні з флуконазолом, як основна терапія орофарингеального кандидозу (107), однак не було оцінено у якості первинного лікування при інвазивному кандидозі. У мультицентровому рандомізованому дослідженні профілактика з посаконазолом у нейтропенічних пацієнтів з ГМЛ або МДС, які отримували індукційну або реіндукційну хіміотерапію, значно знижувала рівень інвазивного кандидозу під час періоду лікування (2% проти 8%;  $P < 0,001$ ) та протягом 100 днів після рандомізації (5% проти 11%;  $P = 0,003$ ). Профілактика посаконазолом також знижувала частоту інвазивного аспергільозу (1% проти 7%;  $P < 0,001$ ) і асоціювалася зі значними перевагами у виживанні ( $P = 0,04$ ) у порівнянні з гілками флуконазолу/ітраконазолу (108). Дані проспективного, рандомізованого дослідження показали, що посаконазол був ефективним для профілактики у реципієнтів алогенної ТСГК з тяжкою РТПГ і повідомили про знижену частоту

інвазивного аспергільозу та загального рівня інвазивного кандидозу у порівнянні з пацієнтами, які отримували флуконазол (109).

Ізавуконазолу сульфат є другою генерацією азолів, який був зареєстровано у березні 2015 року для лікування інвазивного аспергільозу та інвазивного мукомікозу (110) (дивись *Інвазивний Аспергільоз та Мукомікоз і Інші інвазивні грибкові інфекції*). Ізавуконазолу сульфат наразі не є рекомендованим для профілактики.

**Коментар робочої групи:** станом на 01.03.2024 лікарський засіб за міжнародною непатентованою назвою ізавуконазол в Україні не зареєстровано.

### ***Токсичність та вплив азолів при одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами***

Наразі досвід показує, що флуконазол та посаконазол загалом гарно переносяться і серйозні побічні ефекти, в першу чергу гепатотоксичність зустрічається рідко. Токсичність вориконазолу включає неврологічні та офтальмологічні порушення внаслідок ураження нирок через накопичення носія розчинного сульфобутилефіру бета циклодекстрину натрію, який міститься у формі для внутрішньовенного застосування. Дані свідчать, що довготривале використання вориконазолу може бути пов'язане з вираженою фоточутливістю та іншими побічними явищами включно із злоякісними новоутвореннями шкіри, підвищеним рівнем фтору у сироватці крові та періоститом (111-115). Ітраконазол може асоціюватись з гепатотоксичністю та непереносимістю з боку ШКТ (116) і протипоказаний пацієнтам із зниженням фракції серцевого викиду або хронічною серцевою недостатністю у анамнезі у зв'язку з його негативними інотропними властивостями. Це також може збільшувати рівень метаболітів циклофосфаміду, які в свою чергу пов'язані з гіпербілірубінемією та нефротоксичністю у ранньому післятрансплантаційному періоді (117). Флуконазол, ітраконазол, посаконазол і вориконазол можуть викликати подовження інтервалу QT в ЕКГ (QT). На противагу цьому ізавуконазолу сульфат був пов'язаний із дозозалежним скороченням QT у здорових осіб (110). У клінічному дослідженні лікування пацієнтів з інвазивним кандидозом ізавуконазолом сульфатом 7,5% (17 з 257) пацієнтів показали скорочення QT (118).

Вплив азолів є поширеним клінічним явищем. Як додавання, так і відміна азолів може призвести до збільшення концентрації інших лікарських засобів або до субтерапевтичного впливу і можливого відторгнення трансплантату або РТПГ. Декілька досліджень демонструють вплив азолів на ферментні шляхи печінки. При застосуванні ітраконазолу з медикаментами, які метаболізуються ізоферментом 3A4, може підвищуватись їх концентрація у плазмі, спричиняючи подовження QT та вентрикулярні тахіаритмії (119,120). Ці дані застерігають щодо призначення ітраконазолу (а також флуконазолу, вориконазолу, ізавуконазолу сульфату та посаконазолу) в зв'язку із підвищенням впливу при одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами через зниження

цитохрому P450 ізоферменту 3A4. До того ж флуконазол і вориконазол продемонстрували інгібіцію CYP2C9 і CYP2C19 ферментів і високу варіабельність між пацієнтами генетичного поліморфізму CYP2C19, що також може впливати на дозування.

Потенціал пролонгації QT є небезпекою, яка посилюється комбінацією азолів з іншими медикаментами (наприклад, фторхінолонами, макролідами, ондансетроном) та деякими хіміопрепаратами (наприклад, нілотинібом при ХМЛ, панобіноостатом при ММ). Ітраконазол і посаконазол є інгібіторами Р-глікопротеїну, які посилюють дію ліків, що засвоюються через ШКТ. Перелік впливу при одночасному призначенні з іншими лікарськими засобами є широким і продовжує зростати. Хоча азоли можуть бути потрібними для протигрибкової терапії, вони мають бути додані до лікування лише після консультації з спеціалістом.

***Коментар робочої групи:** станом на 01.03.2024 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою панобіноостат в Україні не зареєстровано*

#### **Терапевтичний моніторинг ліків для азолів**

Терапевтичний моніторинг ліків (ТМЛ) - це кількісна оцінка і інтерпретація концентрації протигрибкових препаратів в крові при зниженні токсичності. Це є зоною активних наукових досліджень, хоча клінічне використання є обмеженим потребою в оптимізації методів і підготовкою персоналу щодо інтерпретації результатів. У результаті ці тести зазвичай вимагають надсилання зразків до референтної лабораторії і тим самим збільшується час отримання результатів. Інфекціоністам слід звернути увагу на численні зміни, які впливають на ТМЛ.

ТМЛ має розглядатись у пацієнтів, які отримують триазоли; наразі немає доказів на підтримку використання ТМЛ для оцінки полієнів або ехінокандинів. Флуконазол і ізавуконазол сульфат є триазолами, які не потребують ТМЛ. Флуконазол має лінійну фармакокінетику, що виключає потребу у ТМЛ (121-125), хоча пацієнти з нирковою недостатністю мають отримувати модифіковану дозу (126). Дослідження з метою визначення терапевтичних рівнів для ізавуконазолу сульфату не були проведені; таким чином ТМЛ наразі не рекомендується. ТМЛ має розглядатись для посаконазолу, ітраконазолу і вориконазолу. На рівень концентрації може впливати шлях введення, час моніторингу, локалізація інфекції та внутрішні фактори пацієнта (тобто - вік, маса тіла).

Існують 3 форми введення посаконазолу: пероральна суспензія, таблетка з повільним вивільненням та в/в розчин. Фармакокінетичні дослідження пероральної суспензії посаконазолу у здорових людей показали, що застосування з або після їжі з високим вмістом жиру, або з будь-якою їжею або харчовою добавкою значно підвищує його всмоктування до 400% (127,128). Плазматична концентрація посаконазолу може знижуватись інгібіторами протонної

помпи (ППП) через підвищення рН у шлунку, при пероральному прийомі (127). Є повідомлення щодо субтерапевтичної концентрації інфікування грибками (129,130). За оглядом Bruggemann et al.(131) значний перелік впливу при одночасному призначенні з протигрибковими азолами може призводити до субтерапевтичних ефектів або токсичності. Схвалена у 2013 році таблетована форма посаконазолу покращує всмоктування і демонструє більш прогнозовану біодоступність (128). рН у шлунку не впливає на концентрацію посаконазолу з повільним вивільненням у плазмі (132) і при цьому немає такого впливу з ППП або метоклопрамідом (133). В/в форма введення також продемонструвала подібну фармакокінетику і безпечність у порівнянні із таблеткою з повільним вивільненням (134). Цільова концентрація посаконазолу для профілактики при ТМЛ більше за 0,7 мкг/мл підтверджена окремими дослідженнями (130,135,136), а також двома дослідженнями III фази (108,109), проте доза 0,5 мкг/мл вважається ефективною (130,136-140). ТМЛ може бути непотрібним, якщо використовуються таблетки з повільним вивільненням або в/в форми введення в профілактичних цілях, оскільки дані показують, що доза у 300 мг/добу призводить до щонайменше 0,5 мкг/мл у понад 95% пацієнтів. Для лікування встановленої інфекції рекомендується досягнення концентрації понад 1 мкг/мл з потенційно вищими дозами при резистентності збудника (141,142).

Дослідження ітраконазолу продемонстрували значний рівень «проривних» інфекцій, коли концентрація препарату в плазмі є нижчою за 1 мкг/мл (143,144); однак, підвищення смертності спостерігалось при концентрації препарату в плазмі понад 0,5 мкг/мл (145,146). Досягнення нижчої концентрації ітраконазолу в плазмі для профілактики та вищої дози при лікуванні активної інфекції, може бути корисним. Дослідження показують, що мінімальна концентрація ітраконазолу від 1 до 2 мкг/мл мають найкращий терапевтичний ефект на інвазивні інфекції (147-150), тоді як мінімальна концентрація вища за 0,5 мкг/мл може бути достатньою для профілактики. Наразі запропоновано верхню межу 17 мкг/мл, виміряну за допомогою біологічного аналізу (151), але дані дослідження не були широкими. Ітраконазол слід призначати або за 1 годину до або через 1 годину після їжі, враховуючи 43% збільшення біодоступності у пацієнтів, які приймають препарат натще (152).

В клінічних дослідженнях було запропоновано мінімальний рівень вориконазолу від 0,5 до 2 мкг/мл (153-160). Хоча доза 0,5 мкг/мл запропонована для профілактики, тоді як від 1 до 2 мкг/мл - при активному захворюванні та у пацієнтів із захворюванням, яке має поганий прогноз. Вища концентрація може також бути корисною для пацієнтів з ослабленим імунітетом, зменшуючи цим частоту інфікування (161,162). У різних дослідженнях мінімальна концентрація понад, або є еквівалентними 4 мкг/мл мали взаємозв'язок з токсичністю (153,157,160,163-167). Біодоступність вориконазолу знижується приблизно на 22% при прийомі з їжею та на 34% при вживанні жирної їжі (168,169). Таким чином, вориконазол слід приймати за 1 годину до або через 1 годину після їжі.

Дослідження показали загальний консенсус щодо мінімального рівня концентрації в плазмі, який потрібен для триазолів, хоча відсутність

проспективних досліджень обмежує прийняття стандартів моніторингу різних форм. Британське товариство медичної мікології опублікувало свої настанови щодо використання ТМЛ протигрибкових препаратів на основі доступної літератури (170). Ці настанови надають рекомендації запропоновані у попередньому огляді Andes et al. (171). Застосування ТМЛ також рекомендується комісією NCCN також із залученням лікаря-інфекціоніста.

### ***Амфотерицин В***

Амфотерицин В є протигрибковим препаратом широкого спектру дії, механізм дії якого пов'язаний з порушенням синтезу клітинної стінки грибків в результаті чого утворюються пори у мембрані, що призводить до смерті клітини. Дезоксихолат Амфотерицину В пов'язаний з токсичністю, що обмежує дозу включно з реакціями на інфузію та нефротоксичність. Для зниження токсичності були розроблені три ліпідні склади амфотерицину В: ліпідний комплекс амфотерицину В (ABLC), ліпосомальний амфотерицин В (L-AmB) і колоїдна дисперсія (ABCD).

Низькі дози амфотерицину В вивчалися у пацієнтів з високим ризиком і виявили, що вони забезпечують захист від інвазивних грибкових інфекцій, хоча в рандомізованих дослідженнях не було переваг у відношенні виживання у порівнянні з флуконазолом (116,172,173). Базуючись на токсичності препаратів амфотерицину В та доступності більш безпечних та рівно ефективних альтернативних препаратів, препарати амфотерицину В для профілактики розцінюються у категорії 2В. При використанні препаратів амфотерицину В, перевага надається ліпідній формі через меншу інфузійну та ниркову токсичність у порівнянні із звичайним амфотерицином В. Використання ліпідної форми є особливо важливим у пацієнтів з високим ризиком ниркової недостатності, у пацієнтів із захворюванням нирок в анамнезі, у реципієнтів ТСГК та пацієнтів, які одночасно отримують інші нефротоксичні препарати (174,175).

Препарати амфотерицину В, які вводяться аерозольно, розглядалися протягом декількох років з урахуванням переваги локального потрапляння у легені з одночасним запобіганням системної токсичності. Рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження показало, що аерозольний L-AmB був корисним для попередження інвазивного пульмонального аспергільозу у пацієнтів з тривалою нейтропенією (176). Обмеження щодо використання аерозольного амфотерицину В для профілактики пов'язане з варіабельністю цього лікування через різні види небулайзерів і форм амфотерицину В, відсутність оптимізації дозування та брак даних прямого порівняння із системним застосуванням азолів або ехінокандинів, активними протигрибковими препаратами (177).

### ***Ехінокандини***

Ехінокандини – це клас протигрибкових препаратів, які порушують цілісність клітинної стінки грибів, механізм дії полягає в інгібуванні ферменту 1,3- $\beta$ -глюкан-синтази, що призводить до гальмування синтезу (1,3)- $\beta$ -D-глюкану[3][4], що є важливим компонентом клітинної стінки багатьох патогенних грибків, та приводить до її руйнування. Ехінокандини мають

фунгіцидну дію проти штамів *Candida* та фунгістатичну проти штамів *Aspergillus*. Комбінована терапія амфотерицином В або триазолами була запропонована для покращення активності проти грибків; однак, клінічна доказовість щодо цього залишається досить обмеженою.

Перевагами є відносно низька токсичність та відсутність суттєвого впливу при одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами. Хоча ехінокандини демонструють активність проти штамів *Candida*, які є резистентними до інших протигрибкових препаратів (178), є обмежена або відсутня активність проти диморфних грибів. Три ехінокандини є схваленими для використання: каспофунгін, мікафунгін та анідулафунгін. Усі три ехінокандини схвалені для лікування езофагіального кандидозу. Каспофунгін і анідулафунгін мають додаткові показання для лікування кандидемії та інших інфекцій, викликаних штамами *Candida*. Каспофунгін є показаним для лікування кандидозних інфекцій плевральної порожнини, емпіричного лікування грибкових інфекцій у нейтропенічних пацієнтів та лікування інвазивного аспергільозу у пацієнтів, які є рефрактерними або не переносять інші протигрибкові препарати. Мікафунгін має додаткові показання для профілактики кандидозних інфекцій у пацієнтів після ТСГК.

Каспофунгін оцінювали у подвійному сліпому дослідженні, яке включало 128 пацієнтів з кандидозом стравоходу (179). Пацієнти отримували або каспофунгін, або амфотерицин В дезоксихолат. Оцінювались дві дози каспофунгіну (50 мг або 70 мг в/в один раз на день) - кращий ефект у пацієнтів, які отримували вищу дозу (96% проти 85%). Обидві групи, проліковані каспофунгіном, мали кращий ефект, ніж пацієнти, які отримували амфотерицин В (78%). Під час двотижневого спостереження більший відсоток пацієнтів на кандидоз був з низьким ефектом при лікуванні каспофунгіном (89% у групі з 70 мг, 74% у групі з 50 мг і 63% у групі з амфотерицином В). Більше того, побічні дії пов'язані з лікарським засобом були менші з каспофунгіном (7%, 4% і 24% відповідно). Декілька досліджень оцінювали роль каспофунгіну у лікуванні інвазивного аспергільозу у резистентних пацієнтів або тих, які не переносять інші протигрибкові препарати, що підтверджується рекомендаціями у цій якості (180,181).

Мікафунгін – це ехінокандин, схвалений для профілактики інфекцій *Candida* у пацієнтів після ТСГК (182). У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні на реципієнтах аутологічної та алогенної ТСГК ефективність прийому мікафунгіну була вищою ніж при прийомі флуконазолу (80% проти 73,5%; абсолютна різниця +6,5%; 95% СІ. 0,9-12%,  $P = 0,03$ ) на основі попередньо визначених критеріїв щодо успіху лікування (відсутність підозрілих, підтверджених або ймовірно інфікованих інвазивною грибковою інфекцією під час лікування та відсутність доведеного або ймовірного інфікування у 4-тижневий період після лікування) (183). Тривалість цього дослідження охоплювала період нейтропенії, але не період після відновлення нейтрофілів, коли РТПГ є можливою. Частота «проривної» кандидемії була подібною в обох групах, але спостерігалася тенденція до меншої кількості епізодів інвазивного

аспергільозу у реципієнтів аlogenної ТСГК, які отримували мікафунгін. Вживання та токсичність, пов'язана з прийомом препарату були подібними в обох групах лікування (183). Мікафунгін показав активність у лікуванні аспергільозу у резистентних пацієнтів, або тих, що мають непереносимість до інших протигрибкових препаратів (184-186).

Анідулафунгін є ефективним протигрибковим препаратом у декількох дослідженнях. Рандомізоване контрольоване подвійне сліпе дослідження за участю 601 пацієнта з кандидозом стравоходу продемонстрували не нижчу ефективність в/в анідулафунгіну порівняно з пероральним введенням флуконазолу (97,2% проти 98,8% відповідно), меншу кількість побічних ефектів (9,3% проти 12,0%) та рецидивів протягом 2-х тижнів спостереження (64,4% проти 89,5%) (187). У меншому дослідженні, яке включало 19 пацієнтів із резистентним до триазолу кандидозом слизових оболонок, лікування анідулафунгіном було ефективним у 18 пацієнтів (188). Більше дослідження III фази так само показало перевагу анідулафунгіну у порівнянні з флуконазолом при лікуванні кандидемії та інвазивного кандидозу (75,6% проти 60,2%) (189). Ефективність при 2-тижневому спостереженні була 64,6% у групі анідулафунгіну проти 49,2% у групі флуконазолу.

#### ***Рекомендації щодо протигрибкової профілактики***

Інгібування СУР3А4 азолами може призвести до токсичності при одночасному застосуванні з декількома класами препаратів, що використовуються при лікуванні онкозахворювання, включно з інгібіторами протеасом, інгібіторами тирозинкінази та вінкристину (190). Таким чином, прийом активних протигрибкових азолів має бути припинений за декілька днів до прийому медичного препарату, який впливає на них. Ці азоли, також не повинні прийматися до того, як інший препарат буде припинений і достатній час пройде для його виведення. Через варіації у фармакокінетиці неможливо дати чітких рекомендацій відносно мінімального часу від припинення прийому препарату до введення азолу, хоча деякі установи розглядають очікування до 10 днів після застосування медичних препаратів цих класів. Замість азолів можна розглянути профілактичне використання хінокандину. Рекомендовано проконсультуватись із фармакологом та інфекціоністом.

Робоча група NCCN рекомендує посаконазол (категорія 1) для протигрибкової профілактики у пацієнтів з нейтропенією, ГМЛ і МДС, які отримують індукційну або повторну хіміотерапію (дивись *Загальний інфекційний ризик у пацієнтів з раком* у алгоритмі) (16). Роль протигрибкової профілактики у пацієнтів з гострою лейкемією, які отримують консолідовану хіміотерапію, не була адекватно оцінена. Вориконазол, флуконазол, мікафунгін або препарати амфотерицину В є рекомендованими препаратами в категорії 2В. Протигрибкова профілактика має продовжуватись до зникнення нейтропенії.

Пацієнтам з мукозитом, що отримують аутологічну ТСГК, рекомендується до зникнення нейтропенії протигрибкова профілактика флуконазолом або мікафунгіном (обидва - категорії 1). Не рекомендується протигрибкова профілактика реципієнтам аутологічної ТСГК без мукозиту.

Групою експертів NCCN доведено, що використання флуконазолу або мікафунгіну у якості профілактики реципієнтів алогенної ТСГК з нейтропенією (категорія 1) (дивись *Загальний інфекційний ризик у пацієнтів з раком у алгоритмі*) (16). Однак слід зазначити, що використання флуконазолу може створити умови до колонізації та інфікування кровотоку штамми *Candida* стійкими до флуконазолу (73,191). У реципієнтів алогенної ТСГК при нейтропенії використання посаконазолу для профілактики не оцінювалося; таким чином, безпечність невідома. Вплив при одночасному застосуванні з іншими лікарськими засобами під час кондиціонування для ТСГК, особливо для посаконазолу або вориконазолу, ускладнює лікування грибкових інфекцій у цих пацієнтів. Посаконазол, вориконазол і препарати амфотерицину усі є рекомендаціями категорії 2В. Протигрибкова профілактика має розглядатись принаймні до 75-го дня після алогенної ТСГК (дивись *Загальний інфекційний ризик у пацієнтів з раком у алгоритмі*) (16,103).

У реципієнтів алогенної ТСГК без нейтропенії з РТПГ обґрунтовано протигрибкову профілактику використовують багато центрів, але оцінена лише у одному належним чином розробленому дослідженні. Для профілактики у реципієнтів алогенної ТСГК з тяжкою РТПГ, які потребують інтенсивної ІСТ посаконазол порівнювали з флуконазолом у проспективному рандомізованому подвійному сліпому дослідженні (109). Для включення пацієнтів критеріями були: гостра РТПГ від II до IV ступеня, хронічна екстенсивна РТПГ або інтенсивна ІСТ, яка включала або високі дози кортикостероїдів, антитимоцитарний глобулін, або комбінацію 2 чи більше імуносупресивних препаратів чи типів терапії. Профілактика посаконазолом призводила до зниження частоти інвазивного аспергільозу, загальних інвазивних грибкових інфекцій під час лікування та летальних випадків, пов'язаних з грибковою інфекцією (109). Посаконазол рекомендується (категорія 1) як профілактика у пацієнтів з РТПГ, які отримують інтенсивну ІСТ, як визначено критеріями включення до цього дослідження. Профілактичне застосування посаконазолу може розглядатись в усіх пацієнтів з РТПГ, які отримують ІСТ (категорія 1), хоча співвідношення користь/ризик активної протигрибкової профілактики у пацієнтів, які отримують менш інтенсивну ІСТ не встановлено. Вориконазол, ехінокандини і препарати амфотерицину В рекомендовані до категорії 2В.

Пацієнти з хронічною тяжкою нейтропенією ( $ANC < 500$  нейтрофілів/мкл) через базове захворювання (таке як апластична анемія) мають значний ризик розвитку інвазивного аспергільозу (192). Хоча ця популяція не була оцінена у клінічних дослідженнях з протигрибкової профілактики, деякі експерти радять використовувати профілактичний протигрибковий препарат (наприклад, посаконазол або вориконазол).

Вторинна протигрибкова профілактика визначається як застосування протигрибкової терапії у пацієнтів з попередньою грибковою інфекцією для попередження рецидиву. Робоча група рекомендує вторинну профілактику за допомогою відповідного протигрибкового препарату у пацієнтів з попереднім хронічним дисемінованим кандидозом (193) або з інвазивною грибковою



інфекцією нитчастими грибами (194) під час наступних циклів хіміотерапії або ТСГК. У пацієнтів з інвазивним аспергільозом перед ТСГК, протигрибкова терапія понад 1 місяць та зникнення радіологічних аномалій корелює з менш вірогідністю післятрансплантаційною рецидиву інфекції (195). Вторинна профілактика за допомогою агента, що активує розмноження грибів, протягом усього періоду імуносупресії.

### **Профілактика *Pneumocystis jirovecii***

Профілактика *Pneumocystis jirovecii* з ТМП/СМК є високо ефективною для профілактики ПЦП (196-199). У систематичному огляді і метааналізі 12 рандомізованих досліджень (N=1245; переважно у пацієнтів з гострими лейкеміями або у реципієнтів ТСГК) профілактика ТМП/СМК призвела до значного зниження частоти виникнення ПЦП на 91% порівняно з плацебо, відсутність лікування або лікуванням не ПЦП-антибіотиками (ВР, 0,09; 95% ДІ, 0,02-0,32). Крім того ж профілактика ТМП/СМК значно знизила пов'язану з ПЦП смертність (ВР, 0,17; 95% ДІ, 0,03-0,94) (196). ТМП/СМК має потенційну перевагу щодо активності проти інших інфекційних ускладнень (таких як поширені бактеріальні інфекції, лістеріоз, нокардіоз та токсоплазмоз), які можуть вражати пацієнтів із серйозним виснаженням або порушенням взаємодії Т-клітин (200). ТМП/СМК вважається лікуванням вибору для профілактики ПЦП (надається перевага, категорія 1; дивись *Антипневмоцистна профілактика* у алгоритмі). У випадках непереносимості слід розглянути можливість десенсибілізації ТМП/СМК. Щоденний прийом дапсону і аерозольного пентамідину є альтернативою ТМП/СМК. Хоча ранні дані свідчать про те, що ці препарати можуть бути менш ефективними при вживаються для профілактики у реципієнтів алогенної ТСГК (201-204) новіші дослідження показали, що ці препарати є безпечною та ефективною альтернативою (205-207). Пацієнтам, які отримують дапсон, рекомендується вимірювати рівні G6PD до початку терапії. Пацієнти з дефіцитом G6PD можуть мати підвищений ризик гемолітичних побічних реакцій (208). Атоваквон виявляється еквівалентним дапсону у пацієнтів з ВІЛ, які не переносять ТМП/СМК (209). Про ефективну стратегію профілактики ПЦП атоваквоном повідомлялось у педіатричних пацієнтів з гострими лейкеміями та непереносимістю ТМП/СМК (210).

Профілактика ПЦП має проводитися у реципієнтів алогенної ТСГК (категорія 1) протягом 6 місяців і під час ІСТ, а також у пацієнтів з ГЛЛ (категорія 1) протягом усієї протилейкемічної терапії (211,212). Пацієнти повинні отримувати профілактику ПЦП протягом мінімум 2 місяців після введення алемтузумабу та поки рівень CD4 не перевищить 200 клітин/мкл (31). Інші пацієнти, які мають отримувати профілактику ПЦП принаймні на час активного лікування включають: 1) тих, хто отримує лікування іделалізибом +/- ритуксимаб; 2) пацієнти з неопластичними захворюваннями, які отримують інтенсивне лікування кортикостероїдами (наприклад, еквівалент 20 мг або більше преднізолону щодня протягом 4 тижнів або більше, що також залежить від загального імунологічного статусу пацієнта); 3) пацієнти, які одночасно отримують темозоломід і променеви терапію (див. - *Антипневмоцистна*

профілактика в алгоритмі) (61,212-215). Члени групи експертів NCCN радять проводити профілактику ПЦП (категорія 2B) для пацієнтів, які отримують терапію пуриновими аналогами (наприклад, флударабін, кладрибін [2-CdA] і інші, що виснажують Т-клітини, доки кількість CD4 стане вищою 200 клітин/мкл, а також для аутологічних препаратів ТСГК до 3 - 6 місяців після трансплантації.

**Коментар робочої групи:** станом на 01.03.2024р. лікарські засоби з міжнародною непатентованою назвою пентамідин, атоваквон та дансон в Україні не зареєстровано.

### **Противірусна профілактика та превентивна противірусна терапія Вірус простого герпесу**

ВПГ є важливим збудником у пацієнтів, у яких розвивається нейтропенія і мукозит. ВПГ - інфекція в першу чергу є результатом реактивації латентного вірусу. Наявність латентного ВПГ можна визначати перед лікуванням за допомогою серологічного дослідження ВПГ. Реактивація та інфікування ВПГ відбувається у 60% - 80% реципієнтів ТСГК та у пацієнтів (без профілактики) з гострим лейкозом на індукційній або реіндукційній терапії, які є серопозитивними щодо ВПГ (216-218). Серед реципієнтів алогенної ТСГК інфікування ВПГ найімовірніше виникне протягом першого місяця після трансплантації, але можуть виникнути на пізніших стадіях під час інтенсивної імуносупресії (69,70). Хоча дисемінована ВПГ інфекція є рідкістю, інфекція внаслідок реактивації вірусу часто пов'язана із збільшенням пошкодження слизових оболонок, що призводить до посилення болю, обмеженої здатності підтримувати пероральну гідратацію та харчування, а також з підвищеним ризиком бактеріальних та грибкових супреінфекцій.

#### **Рекомендації щодо профілактики ВПГ**

Противірусна профілактика ВПГ рекомендована протягом періоду нейтропенії у ВПГ-серопозитивних пацієнтів, які отримують хіміотерапію (індукційну або консолідаційну) при гострій лейкемії та під час нейтропенії та, можливо, довше у реципієнтів алогенної та аутологічної ТСГК в залежності від ступеня імуносупресії (дивись *Загальний інфекційний ризик у пацієнтів з онкозахворюванням у алгоритмі*). Довший період профілактики є рекомендованим у реципієнтів алогенної ТСГК з РТПГ або з частими реактиваціями ВПГ перед трансплантацією (8). Ацикловір, фамцикловір або валацикловір є початковими препаратами вибору для профілактики ВПГ (16,219). Фоскарнет зазвичай призначається пацієнтам із резистентною ВПГ-інфекції до ацикловіру (16,219). У пацієнтів, які отримують противірусну профілактику ганцикловіром або фоскарнетом задля попередження реактивації ЦМВ додаткова профілактика ацикловіром не потрібна, оскільки ці препарати активні проти ВПГ (219).

Інфекції ВПГ та герпес зостер є поширеним у пацієнтів з ХЛЛ, які отримують алектумаб із моноклональним антитілом CD52. У цих пацієнтів

рекомендується протівірусна профілактика до, щонайменше через 2 місяці після закінчення терапії алетузумабом та поки рівень CD4+ клітин не досягне 200 клітин/мкл або більше (31,220).

Профілактика проти ВПГ слід розглянути в інших пацієнтів із проміжним ризиком реактивації ВПГ, включно з тими, хто має гематологічні злоякісні захворювання з тривалою нейтропенією або отримуючими високі дози кортикостероїдів або препарати, що виснажують Т-клітини (наприклад, флударабін). Після реактивації ВПГ у пацієнта, що потребує лікування, комісія рекомендує для цього пацієнта профілактику ВПГ протягом усіх майбутніх епізодів нейтропенії, викликаної цитотоксичною терапією. Профілактика ВПГ показана тільки серопозитивним дітям.

**Коментар робочої групи:** станом на 01.03.2024 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою фоскарнет в Україні не зареєстровано.

### ***Вірус оперізуючого герпесу***

Порушення клітинного імунітету є основним фактором ризику реактивації вірусу оперізуючого герпесу (ВОГ). Реципієнти аlogenної ТСГК з інфекцією ВОГ у анамнезі, у яких не проводилась протівірусна профілактика, біля 30% мали реактивацію захворювання ВОГ (221). У пацієнтів з вітряною віспою у анамнезі після аlogenної ТСГК, прийом ацикловіру перорально протягом від 1 - 2 місяців до 1 року значно знижує частоту активації ВОГ у порівнянні з плацебо (5% проти 26% відповідно) (221). Частота реактивації ВОГ у посттрансплантаційному періоді була подібною між двома групами та переважно траплялась у пацієнтів, які потребували системної імуносупресії. Такий тривалий курс профілактики ацикловіром, ймовірно, також запобігає реактивацію ВПГ. Наступні дослідження у реципієнтів аlogenної ТСГК послідовно продемонстрували перевагу довготривалої протівірусної профілактики ВОГ. Пацієнти, які отримували анти-ВОГ-профілактику ацикловіром або валацикловіром протягом 1 року після трансплантації, мали значне зниження реактивації ВОГ у порівнянні з тими, хто не отримував довготривалої профілактики (9% проти 25%;  $P < 0,001$ ); жодних доказів щодо «синдрому відміни» не спостерігалось (222). Тривала (1 рік після аlogenної ТСГК) профілактика з нижчими дозами ацикловіру або валацикловіру була пов'язана з кумулятивною частотою реактивації ВОГ від 19% до 35%, але успішно запобігала виникненню реактивації ВОГ з ураженням внутрішніх органів та із важкими ускладненнями (223,224).

### ***Рекомендації щодо ВОГ профілактики***

NCCN рекомендує у пацієнтів із серопозитивним результатом щодо ВОГ перед аlogenною ТСГК проводити профілактику проти ВОГ щонайменше протягом 1 року після трансплантації (дивись *Загальний інфекційний ризик у пацієнтів з онкозахворюваннями* у алгоритмі) і рекомендує розглянути можливість поширення профілактики на пацієнтів, які продовжують отримувати системну ІСТ. Активними проти ВОГ є також препарати для профілактики ВПГ

але в більш високих дозах. Дітям не слід регулярно проводити профілактику ВОГ, якщо в анамнезі небуло реінфекцій ВОГ або випадків первинного інфекування під час мієлосупресивної терапії, навіть якщо вони є серопозитивними або вакцинованими.

Серед реципієнтів аутологічної ТСГК реактивація ВПГ більш ймовірна на ранній фазі нейтропенії, в той час як ризик реактивації ВОГ поширюється протягом першого року (225). Тому, у реципієнтів аутологічної ТСГК профілактика ВОГ має розглядатись щонайменше 6-12 місяців після трансплантації. У інших пацієнтів з проміжним ризиком реактивації вірусу, включно з пацієнтами із гематологічними злоякісними захворюваннями з тривалою нейтропенією або тих, хто отримує препарати, що виснажують Т-клітини (наприклад, флударабін, алемтузумаб). Бортезоміб асоціюється з підвищеним ризиком реактивації ВОГ під час активної терапії (226-229), карфілзоміб також може бути пов'язаний з реактивацією ВОГ (230). Профілактика ацикловіром, валацикловіром або фамцикловіром має бути захисною та може розглядатись у цих випадках (230-232). Як раніше обговорювалось, серед пацієнтів з ХЛЛ, які отримують алемтузумаб, противірусна профілактика рекомендується до 2 місяців після завершення лікування та поки кількість CD4+ клітин досягне 200 клітин/мкл або більше (дивись *Загальний інфекційний ризик у пацієнтів з онкозахворюванням у алгоритмі*) (31,220).

#### ***Цитомегаловірус (ЦМВ)***

ЦМВ інфекція найчастіше виникає у хворих на рак, які проходять алогенну ТСГК або отримують терапію алемтузумабом. ЦМВ є поширеною причиною опортуністичних інфекцій на ранній посттрансплантаційній фазі після алогенної ТСГК, але також може виникнути на пізній посттрансплантаційній фазі (особливо у пацієнтів з РТПГ під час останньої фази) (69,70). Інфекція може бути наслідком вірусної реактивації (у імуноскомпрометованих ЦМВ-серопозитивних пацієнтів) або первинного інфікування (у ЦМВ-серонегативних пацієнтів). Ризик реактивації ЦМВ та захворювання є найвищим серед реципієнтів ТСГК з серопозитивним ЦМВ-статусом до трансплантації (233). Серед ЦМВ-серопозитивних пацієнтів, які отримують алогенну ТСГК (з джерелом трансплантата з периферичної крові, кісткового мозку або пуповинної крові) частота реактивації ЦМВ коливається від 50% до 60% (з активацією ЦМВ інфекції біля 10% - 30% серопозитивних реципієнтів) навіть за умови звичайного спостереження та противірусної профілактики або превентивної терапії (233-236).

У двох рандомізованих дослідженнях профілактика ацикловіром була пов'язана із збільшенням виживаності у реципієнтів алогенної ТСГК, однак рівні активації ЦМВ інфекції були дуже високими (237, 238). Пероральний валацикловір (валін естерифікований аналог ацикловіру з високою пероральною біодоступністю) порівнювали з ацикловіром як профілактика у реципієнтів алогенної ТСГК, при якій або донор, або реципієнт були серопозитивними на ЦМВ (239). Усі пацієнти отримували ацикловір в/в до 28 дня після

трансплантації чи до виписки, а потім або пероральний валацикловір, або ацикловір до 18 тижня. Валацикловір був більш ефективним, ніж ацикловір, для профілактики ЦМВ інфекції (28% проти 40%; коефіцієнт небезпеки [КНБ], 0,59; 95% ДІ, 0,46-0,76;  $P < 0,0001$ ); відмінностей у захворюваннях на ЦМВ, побічних ефектах або загальній виживаності не спостерігалось (239). У іншому дослідженні ацикловір та валацикловір були продемонстровані як прийнятні препарати щодо профілактики ЦМВ, але спостереження та превентивна терапія ганцикловіром або фоскарнетом все ще необхідні (219). Низька чутливість ЦМВ до ацикловіру, ймовірно пов'язано з відсутністю тимідинкінази, кодованої ЦМВ і нижчої активності ацикловіру проти ДНК-полімерази ЦМВ. Рутинне застосування ацикловіру або валацикловіру для первинної профілактики ЦМВ-інфекції не рекомендується.

Валганцикловір та ганцикловір є препаратами вибору для превентивної терапії першої лінії; фоскарнет частіше використовується для пацієнтів, які не переносять ганцикловір, або для превентивної терапії другої лінії. (219). Фоскарнет і ганцикловір мали подібну ефективність, як і превентивна терапія ЦМВ, у реципієнтів алогенної ТСГК, але ганцикловір асоціювався з вищою частотою раннього припинення через нейтропенію або тромбоцитопенію (240). Хоча ганцикловір має вищий рівень раннього припинення, залишається недостатньо даних, щоб рекомендувати фоскарнет як лікування першої лінії ЦМВ. Крім того, повідомлялося про прорив ЦМВ-інфекції та захворювання фоскарнетом (241-243).

Фармакокінетичні дослідження продемонстрували доцільність і безпеку використання перорального валганцикловіру, промедикаменту ганцикловіру, замість ганцикловіру у пацієнтів, які отримують алогенну ТСГК (244, 245). Пероральний валганцикловір використовується як превентивна анти-ЦМВ терапія, має прийнятну біодоступність при пероральному прийомі та був безпечний і ефективний у контролі ЦМВ-інфекції у реципієнтів алогенної ТСГК включаючи пацієнтів із РТПХ ШКТ I та II ступенів (244,246-248). Таким чином, валганцикловір є цілком прийнятним пероральним варіантом превентивної терапії ЦМВ за відсутності значної РТПХ ШКТ. Повідомлення про вищі рівні ЦМВ захворювання при пероральному застосуванні валганцикловіру порівняно з внутрішньовенним ганцикловіром у пацієнтів з дисфункцією печінки обмежили схвалення пацієнтів з трансплантацією солідної пухлини, спеціально виключаючи пацієнтів з трансплантацією печінки (249-251). Вважається, що дисфункція печінки дозволяє біоабсорбцію валганцикловіру, однак зменшує розщеплення валінового ефіру, тим самим обмежуючи перетворення в активну форму (250).

Цидофовір був оцінений як для первинної, так і для вторинної превентивної терапії у реципієнтів алогенної ТСГК (252-255). У рестроспективному дослідженні на реципієнтах алогенної ТСГК (N=82), які лікувались від ЦМВ (n=20), первинна превентивна терапія (n=24) або вторинна превентивна терапія (n=38) цидофовіром продемонструвала спостережувану відповідь у 50% пацієнтів, які отримували лікування ЦМВ-інфекції (переважно

від ЦМВ-пневмонії) та у 62% пацієнтів, які отримували первинну превентивну терапію (254). Крім того, вторинна превентивна терапія цидофовіром призвела до з частотою відповіді 66% у пацієнтів, у яких лікування було неефективним або стався рецидив (що визначається як тривала присутність або рецидив антигенемії або вірусної ДНК після принаймні 1 тижня противірусних препаратів) після початкової превентивної терапії ганцикловіром, фоскарнетом або їх комбінацією цих препаратів (254).

Пізнє ЦМВ-хвороба, яка визначається як поява після 100-го дня ТСГК, залишається постійною проблемою в епоху профілактики ЦМВ та превентивної терапії. У одній серії 92% пацієнтів з пізньою ЦМВ-пневмонією мали хронічну РТПГ або отримали трансплантати з виснаженим Т-клітинами (256). Результати відновлення Т-клітин через 3 місяці після алогенної ТСГК виявилися корисними для стратифікації ризику пізньої активації ЦМВ. Кількість CD4+ Т-клітин менше 50 клітин/мкл, загальна кількість лімфоцитів менше 100 клітин/мкл, невизначувані ЦМВ-специфічні Т-клітинні відповіді та GVHD були пов'язані з пізнім ЦМВ-захворюванням або смертю у ЦМВ-серопозитивних реципієнтів алогенної ТСГК (257). Крім того, кількість CD4+ клітин менша за 100 клітин/мкл, CD8+ клітин менша за 50 клітин/мкл та використання високих доз стероїдів (2 мг/кг/день чи більше) були суттєвими прогностичними ознаками уповільненого відновлення ЦМВ-специфічного імунітету через 3 місяці після алогенної ТСГК; використання стероїдів порушує функцію Т-клітин CD4+ і CD8+ залежно від дози (258). У пацієнтів, які не отримували високі дози стероїдів та отримували профілактику ЦМВ ганцикловіром, субклінічна ЦМВ антигенемія здається стимулювала функціональне відновлення як CD4+, так і CD8+ клітин. Ці знахідки можуть бути внеском у дослідження потенціалу стратегії ЦМВ-вакцинації у цій клінічній групі.

Реактивація ЦМВ є поширеною серед пацієнтів з лімфопроліферативними злоякісними захворюваннями (найчастіше з ХЛЛ), які отримують терапію алемтузумабом, і найчастіше виникає через 3-6 тижнів після початку терапії, коли кількість Т-клітин досягає найнижчої точки (33,37-39). Декілька досліджень алемтузумабу у пацієнтів з ХЛЛ продемонстрували ефективність використання рутинного моніторингу ЦМВ у поєднанні з превентивною анти-ЦМВ терапією з ганцикловіром для попередження виникнення ЦМВ-захворювання (33,37,38,259). Невелике рандомізоване дослідження у пацієнтів з ліфопроліферативним захворюванням, які отримували схеми, що містять алемтузумаб (N=40) показало, що попередня профілактика ЦМВ за допомогою перорального валганцикловіру знижувала частоту реактивації ЦМВ у порівнянні з пероральним валацикловіром (0% проти 35%;  $P = 0,004$ ) (39).

*Коментар робочої групи: станом на 01.03.2024р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою цидофовір в Україні не зареєстровано.*

### **Рекомендації щодо профілактики ЦМВ**

На основі доступних даних, які визначають ризик ЦМВ захворювання, група експертів NCCN рекомендує рутинне спостереження за ЦМВ після алогенної ТСКГ разом з превентивною анти-ЦМВ терапією пероральним валганцикловіром або в/в ганцикловіром. У випадках резистентності ЦМВ до ганцикловіру, або коли ганцикловір не переноситься (наприклад, індукована ганцикловіром мієлосупресія), можуть використовуватись в/в фоскарнет або в/в цидофовір (дивись *Попередження реактивації цитомегаловірусу або захворювання* в алгоритмі). Спостереження, як правило, має відбуватися протягом принаймні 1-6 місяців після трансплантації та під час хронічної РТПГ що вимагає ІСТ. При трансплантації можуть існувати підгрупи з підвищеним ризиком та потребувати іншу стратегію ведення. Відзначено, що кількість CD4+ буде знижуватись системними кортикостероїдами та іншими препаратами, що виснажують лімфоцити. Більшість випадків пізнього ЦМВ захворювання виникають протягом першого року після трансплантації і менш ніж 5% після другого року (256). Таким чином, значення спостереження за ЦМВ через 2 роки після ТСКГ є невідомим, однак може розглядатись у пацієнтів зі значною хронічною РТПГ. Ведуться дебати про те, як лікувати пацієнтів після негативного тесту на ЦМВ. Немає достатніх даних для визначення, чи слід переводити пацієнтів на спостереження чи продовжувати хронічну підтримуючу терапію, і якщо так, то як довго. Переваги повинні бути зважені у порівнянні з потенційною токсичністю, пов'язаною з довготривалим використанням противірусних препаратів. Ганцикловір та валганцикловір асоціюються з пригніченням кісткового мозку, що може підвищити ризик поширених опортуністичних інфекцій. Фоскарнет може спричинити нефротоксичність і порушення електролітного балансу, але він переноситься (240,260,261). Цидофовір може бути пов'язаний із значною нефротоксичністю (254,255); хоча повідомлялось про токсичність для очей (262). Ацикловір та валацикловір мають чудові профілі безпечності, однак є лише слабо активними проти ЦМВ і не рекомендуються як профілактика або лікування ЦМВ інфекції.

Група експертів NCCN рекомендує рутинне спостереження щодо реактивації ЦМВ, яке складається з щотижневого моніторингу за допомогою ПЛР під час терапії алемтузумабом та щонайменше через 2 місяці після закінчення лікування (31,263). Після підтвердження ЦМВ віремії (визначається як позитивний результат ПЛР на ЦМВ у  $\geq 2$  послідовних зразках, отриманих протягом 1 тижня (31)), робоча група рекомендує превентивну терапію пероральним валганцикловіром або в/в ганцикловіром протягом 2 тижнів та доки ЦМВ більше не буде виявлятися (дивись *Попередження реактивації цитомегаловірусу або захворювання* в алгоритмі). В/в фоскарнет або в/в цидофовір має використовуватись у випадках резистентного до ганцикловіру ЦМВ або коли ганцикловір не переноситься (наприклад, індукована ганцикловіром мієлосупресія). Після негативного тесту на ЦМВ відсутні достатні дані для визначення, чи мають пацієнти продовжувати постійну підтримуючу терапію і, якщо так, то як довго, або переходити до спостереження.

Для профілактики та лікування ЦМВ можна вводити додаткову терапію в/в Ig; однак в/в Ig зазвичай не рекомендується використовувати для профілактики, за винятком окремих ситуацій через вартість і обмежені докази ефективності цього лікування. Хоча оптимальний режим дозування не визначено, в/в Ig зазвичай вводять через день від 3 до 5 доз. ЦМВ-специфічний ВГВ не є більш ефективним, ніж стандартний ВГВ.

### ***Вірус гепатиту В***

Фактори ризику інфікування вірусом гепатиту В (ВГВ) можуть бути особистий або анамнез поширення захворюваності на території перебування пацієнта (визначається як розповсюдженість позитивності поверхневого антигену гепатиту В [HBsAg] у понад 2% населення); побутові та статеві контакти з HBsAg+ особами; особи з кількома сексуальними партнерами або із захворюваннями, що передаються статевим шляхом; особи, які були ув'язненими у виправних установах; пацієнти з постійно підвищеними рівнями - АСТ або АЛТ; пацієнти з вживанням ін'єкційних наркотиків у анамнезі; чоловіки, які мали секс з іншими чоловіками та пацієнти, позитивні на вірус гепатиту С (ВГС) або ВІЛ.

Позитивний HBsAg пов'язаний з активною інфекцією або є у періоді «вікна» до розвитку захисного імунітету у пацієнтів з контактом на ВГВ. Вакциновані проти гепатиту В зазвичай мають такі серологічні результати: негативний HBsAg, позитивні антитіла до гепатиту В (HBsAb) та негативні ядерні антитіла до гепатиту В (HBcAb) (264). Хибнонегативні результати на HBsAg можуть бути у пацієнтів з хронічним захворюванням печінки (265). Позитивний HBsAb прирівнюється до захисного імунітету, хоча реактивація ВГВ може виникнути в умовах значної імуносупресії у HBcAb-позитивних осіб (266). Пацієнти із вирішеною інфекцією гепатиту В будуть HBcAb-позитивними, однак HBsAg-негативними. Як вказано вище, деякі пацієнти з раком мають підвищений ризик реактивації ВГВ через глибоку імуносупресію, спричинену цитотоксичними режимами, високими дозами кортикостероїдів, інгібіторами тирозинкінази та анти-CD20/CD52 моноклональними антитілами та/або основною злоякісністю (наприклад, лейкомія, лімфома).

HBsAg-позитивні та/або HBcAb-позитивні пацієнти із злоякісними захворюваннями мають ризик реактивації ВГВ під час цитотоксичної хіміотерапії. Приблизно від 20% до 50% у пацієнтів з позитивним HBsAg- та від 3% до 45% з позитивним HBcAb розвивається реактивація ВГВ (49,264,267-275). Ризик реактивації ВГВ у пацієнтів, які є HBsAg-негативними, HBcAb-позитивними, значно варіюється в залежності від вірологічного профілю, захворювання, а також імуносупресивний режим. Дослідження ДНК ВГВ у сироватці крові перед початком терапії може допомогти визначити ризик їх реактивації. При віремії вони можуть отримувати таку ж профілактику, як і пацієнти з позитивним HBsAg (278). Ускладнення реактивації ВГВ можуть варіювати від самообмеженого гепатиту до фульмінантної печінкової недостатності та смерті (275,277-281). Реактивація ВГВ може призводити до раннього припинення або відтермінування початку лікування (282,283). У



пацієнтів з В-клітинними лімфоїдними злоякісними захворюваннями, які отримували лікування за схемами, що містять ритуксимаб, спостерігалася реактивація ВГВ у пацієнтів з позитивним HBsAb (з або без HBsAb-позитивності), навіть серед тих, у кого HBsAg був негативним до початку лікування (49,269,275). У метааналізі та оцінці звітів про безпеку Управління з контролю за продуктами й ліками США (FDA) повідомлялось, що позитивний HBsAb корелює з підвищеною частотою пов'язаної з ритуксимабом реактивації ВГВ (268). Ретроспективне дослідження показало, що реципієнти аlogenної ТСГК, які були HBsAg негативними, але HBsAb позитивними, мали високий ризик сероконверсії до HBsAg-позитивності та реактивації ВГВ (згодом призводить до гепатиту) після аlogenної ТСГК (284). Після аlogenної ТСГК може виникнути втрата специфічного імунітету до ВГВ (тобто втрата HBsAb і розвиток HBsAg та позитивності ПЦР до ВГВ). Це спостерігалось у до 40% чутливих осіб в одному звіті (285) і може бути сплутане з РТПГ печінки.

Є декілька нуклеозидних аналогів, схвалених FDA для попередження та лікування ВГВ. Історично склалося так, що дані, що підтверджують використання цих аналогів, базувались на ламівудині, інгібіторі зворотньої транскриптази. Противірусна профілактика з ламівудином знижує ризик реактивації ВГВ у HBsAg-позитивних пацієнтів із гематологічними злоякісними захворюваннями, які отримували лікування ІСТ (286-288). У метааналізі клінічних досліджень, які оцінювали профілактику ламівудином у пацієнтів з HBsAg-позитивною лімфоною, які отримували ІСТ, профілактика призвела до значного зниження реактивації ВГВ (коефіцієнт ризику 0,21; 95% ДІ, 0,13-0,35) та до тенденції зниження смертності, пов'язаної з ВГВ (співвідношення ризику 0,68; 95% ДІ, 0,19-2,49) у порівнянні з відсутністю профілактики (288). Реципієнти аlogenної ТСГК, які вважаються групою високого ризику реактивації ВГВ вважається високим (тобто HBsAg-позитивний реципієнт або донор чи HBsAg-негативний/HBsAb-позитивний реципієнт), противірусна профілактика ламівудином продемонструвала ефективний контроль реактивації ВГВ та зниження ризику розвитку гепатиту (273, 289). Однак, незважаючи на його початкову ефективність, вірологічний прорив був високим, з повідомленнями про резистентність у 80% пацієнтів після 5 років терапії (290). Таким чином, монотерапія ламівудином перестала надавати перевагу. Дослідження показують, що один з більш нових препаратів (таких як ентакавір або тенофовір) може бути більш корисним або комбінована терапія може відігравати роль для пацієнтів із стійкими до ламівудину інфекціями ВГВ (291-293).

З 2015 року тенофовір доступний у двох різних формах: тенофовіру дезопроксилу фумарат (DF) і тенофовіру алафенамід (AF). Тенофовір AF має більш високу стабільність у плазмі, ніж тенофовір DF, що дозволяє використовувати меншу дозу та меншу системну експозицію препарату (294). Тенофовір DF продемонстрував вищу противірусну ефективність у порівнянні з адефовіром у рандомізованому подвійному сліпому дослідженні фази III у пацієнтів з хронічною інфекцією ВГВ, що надає перевагу тенофовіру над адефовіром у цій групі (295). Два рандомізованих, подвійних сліпих досліджень

фази III, у яких порівнювали тенофовір АF з тенофовіром DF у пацієнтів з HBeAg-негативною (296) або HBeAg-позитивною (297) хронічною інфекцією ВГВ, показали, що ефективність тенофовіру АF була не меншою до тенофовіру DF з кращою безпекою для кісток і нирок для тенофовіру АF. Хоча ці дані підтверджують використання тенофовіру для лікування гепатиту В, наявні обмежені дані щодо його використання у пацієнтів з раком. У пацієнтів із хронічним гепатитом В після 6 років лікування не було повідомлено про резистентність до тенофовіру DF (298). У іншому дослідженні секвенування полімерази/зворотної транскриптази ВГВ показали зміни послідовностей у поліморфних місцях, хоча ні одна не призводила до резистентності до ліків (299). Загалом, було лише 16 випадків вірусологічного прориву, 12 з яких були пов'язані з недотриманням прийому медикаменту. Резистентність до тенофовіру DF не проявлялась протягом 5-річного періоду. Для порівняння, резистентність до ламівудину становила 24% протягом першого року, і це число різко зросло до 70% до 5 року (299).

Ентекавір та телбівудин показали кращу противірусну активність у порівнянні з адефовіром у рандомізованих відкритих дослідженнях у пацієнтів з хронічним гепатитом В (300,301). Кілька невеликих тематичних досліджень оцінювали ентекавір у профілактиці (302) або лікуванні гепатиту В у хворих на рак (переглянуто Liu et al (303)). Ентекавір мав низьку лікарську резистентність у 1,2% через 5 років (304) у порівнянні з адефовіром, який мав проміжну резистентність, яка зросла з 0% у перший рік до 29% до 5 року (295,305,306). Навпаки, телбівудин мав вищу резистентність, яка досягала 17% на другому році (276). Понад 10% пацієнтів у клінічному дослідженні III фази, які не мали генотипічної резистентності через 2 роки і продовжували отримувати телбівудин, розвинули резистентність через 4 роки (307).

У додаток до резистентності до медикаменту профіль безпечності нуклеозидних аналогів має впливати на вибір препарату. Нефротоксичність спостерігалась у адефовіру (308,309) та тенофовіру (310), в той час як міопатія і нейропатія є частіше пов'язаними з телбівудином (311,312). Не повідомлялось про значні побічні ефекти ламівудину або ентекавіру, однак рекомендується для усіх пацієнтів моніторинг на лактоацидоз і виражену гепатомегалію із стеатозом.

***Коментар робочої групи:** станом на 01.03.2024р. лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами адефовір, телбівудин в Україні не зареєстровано.*

### **Рекомендації щодо профілактики ВГВ**

Скринінг на основі оцінки ризику рекомендовано Американською асоціацією клінічної онкології (ASCO) (313) і Американською асоціацією вивчення захворювання печінки (AASLD) (314). Хоча можливо, що скринінг на основі ризику може бути більш економічно вигідним, ніж універсальний скринінг, наразі не існує валідованих інструментів визначення ризику, які були б легко імplementовані у клінічну практику. Крім того, менш ніж 60% пацієнтів

з інфекцією ВГВ можуть мати очевидні фактори ризику (315) і лише 10% - 35% інфікованих пацієнтів можуть знати про свою власну інфекцію ВГВ (316,317). Таким чином, пацієнту якому передбачається проводити ІСТ або хіміотерапію, необхідно проводити скринінг. Слід розглянути імплементацію універсального скринінгу за рекомендаціями CDC (318).

У пацієнтів, які отримують інтенсивну ІСТ, включно з ТСГК, і пацієнт і донор перед лікуванням повинні пройти скринінг на ВГВ, ВГС та ВІЛ (319,320). Слід розглянути оцінку HBsAg, HBeAb і HBsAb а початковому етапі (219,264,320). Вакцинація проти ВГВ повинна бути наполегливо розглянута у пацієнтів, які раніше не були хворі на ВГВ (тобто негативних на HBsAg, HBsAb і HBeAb) (дивись *Вакцинація*) (219,264). Пацієнти, які отримують аlogenну ТСГК, слід уникати трансплантатів від HBsAg-позитивних або ДНК-позитивних до ВГВ донорів, де це можливо. Донорів, які не контактували з гепатитом В, слід розглянути щодо вакцинації проти гепатиту В перед збором гемопоетичних клітин.

У HBsAg-позитивних чи HBeAb-позитивних осіб необхідно провести вихідну кількісну ПЛР на ДНК ВГВ. У кандидатів на аlogenну ТСГК із ознаками активної інфекції ВГВ інфекцією (хронічний гепатит за даними біопсії або позитивний HBsAg або високий рівень ДНК ВГВ) процедуру трансплантації слід відкласти, коли це можливо, і проводити противірусну терапію протягом 3–6 місяців до стабілізації. (219). У кандидатів на ТСГК, які є HBsAg-позитивними або HBeAb-позитивними, але без ознак активного процесу ВГВ, слід розглянути противірусна профілактика (починаючи незадовго до процедури трансплантації). Усім реципієнтам аlogenної ТСГК повинні продовжувати спостереження протягом принаймні 6-12 місяців після трансплантації або під час РТПГ.

Подібним чином рекомендації NCCN щодо В-клітинних лімфом рекомендують тестування на HBsAg і HBeAb для всіх пацієнтів з В-клітинними НХЛ, яким планується проведення терапії за схемою з включенням анти-CD20 моноклональних антитіл (дивись Настанова NCCN для В-клітинних лімфом) (321,322). Група експертів NCCN рекомендує проведення базового кількісного ПЦР дослідження на ДНК ВГВ для визначення вірусного навантаження у пацієнтів з позитивним тестом на HBsAg та/або HBeAb. Пацієнти, які проходять протипухлинну терапію, панель В-клітинних лімфом пропонує профілактичну противірусну терапію (у випадках позитивного HBsAg, також бажано для HBsAg-негативних/HBeAb-позитивних) або превентивні противірусні препарати після виявлення збільшення вірусного навантаження (варіант для HBsAg-негативні/HBeAb-позитивні випадки з одночасним високим рівнем HBsAb) (321,322). Під час протипухлинної терапії вірусне навантаження ВГВ слід контролювати за допомогою ПЛР щомісяця, а потім кожні 3 місяці після завершення лікування. Профілактику противірусними препаратами слід продовжувати (до 12 місяців після завершення протипухлинної терапії), якщо вірусне навантаження залишається невизначеним (321,322).

Оптимальний вибір противірусних препаратів для профілактики (або превентивного підходу) в першу чергу буде залежати від стандартів установи. Група експертів NCCN рекомендує проконсультуватися з експертом з лікування гепатиту для визначення відповідної противірусної профілактики для пацієнтів, із позитивним тестом на ВГВ. Переважними засобами для профілактики ВГВ є ентекавір і тенофовір. Хоча дані спочатку були отримані для ламівудину, ентекавір і тенофовір є кращими, особливо при лікуванні пацієнтів з активною інфекцією НВВ через низький поріг резистентності до ламівудину. Слід розглянути можливість моніторингу вірусного навантаження та трансаміназ для пацієнтів без активної інфекції ВГВ, які не отримують профілактику.

### ***Вірус гепатиту С***

Дослідження щодо реактивації ВГС у хворих на рак не такі масштабні, як дослідження щодо гепатиту В; однак повідомлялося про збільшення смертності серед пацієнтів із раком, які мали ВГС-інфекцію, порівняно з пацієнтами з раком, які були негативними на ВГС (323). Огляд Yazigi та ін. (324) узагальнив дослідження реактивації ВГС у пацієнтів, які отримували таргетну (цільову) терапію і дані корелювали збільшення реактивації ВГС з проведенням такої терапії (324). Повідомлялось про різницю у кінцевих результатах між пацієнтами з раком, які є ВГС-позитивними, проти тих, хто є ВГС-позитивним без злоякісного новоутворення, включають більшу кількість прихованих інфекцій, вищий ризик розвитку раннього цирозу, вищий рівень прогресування фіброзу, розвиток вірусної реактивації та гірші вірусологічні результати (переглянуто Borchardt та ін.) (325). Настанова об'єднаної панелі IDSA і AASLD щодо тестування, ведення та лікування гепатиту С рекомендує, що лікування ВГС має розглядатись у пацієнтів з хронічним гепатитом С при очікуванні тривалості життя понад 12 місяців (326).

### ***Рекомендації щодо ВГС скринінгу і ведення***

Усі пацієнти, у яких очікується проведення хіміотерапії або ІСТ, мають пройти скринінг на ВГС. Дані щодо лікування ВГС у пацієнтів з раком обмежені, однак загалом не рекомендується, щоб лікування ВГС і терапія раку проводились одночасно (325). Настанови IDSA/AASLD можуть надати додаткові рекомендації щодо противірусної терапії, однак консультація спеціаліста з інфекційних захворювань є обов'язковою, необхідна для оцінки використання супутньої або послідовної анти-ВГС та протиракової терапії (326). Моніторинг рівня АЛТ і вірусного навантаження ВГС щомісяця або за клінічними показаннями має бути ініційованим як частина спостереження. Настанови NCCN щодо В-лімфом стосуються веденню ВГС інфекцій у пацієнтів з ВГС-пов'язаними лімфомами (дивись Настанова NCCN для В-клітинних лімфом) (321).

### ***Вірус імунодефіциту людини***

Згідно зі звітом CDC, у Сполучених Штатах 1,1 мільйона людей живуть з ВІЛ. Це включає приблизно 166 000 осіб, чия інфекція ще не діагностована (327). Така ситуація викликає необхідність тестування на ВІЛ в усіх пацієнтів, які лікуються від раку (328). Пацієнти, які є ВІЛ-позитивними та мають рак,

класифікуються або як AIDS-визначений рак (ADC), або не-AIDS-визначений рак (NADC). ADC включає саркому Капоші, НХЛ і рак шийки матки. Захворюваність на ці ракові захворювання у ВІЛ-позитивних пацієнтів вища, ніж у ВІЛ-негативних пацієнтів (329).

Частота NADC зростає, ймовірно через очікування довгої тривалості життя ВІЛ-позитивних пацієнтів в результаті вдосконалення лікувальних можливостей (330). Було показано, що ВІЛ-позитивні пацієнти з NADC мають загальний гірший кінцевий результат з раком у порівнянні з ВІЛ-негативними пацієнтами з таким самим раком (321). Однак, покращення результату спостерігалось, коли ВІЛ-позитивні пацієнти отримували високоактивну антиретровірусну терапію (ВААРТ) (332). Мають місце застереження відносно одночасного застосування антиретровірусної терапії (включно з інгібіторами протеази та інгібіторами нуклеозидної зворотньої транскриптази) з терапією раку, оскільки були підтверджені побічні ефекти через цитохром P450 3A4 (333). Публікація з онкологічного центру MD Андерсоновського ретроспективно оцінює використання скринінгу на ВІЛ у пацієнтів до системної терапії раку (334). З 18874 пацієнтів у цьому дослідженні було 3514 пацієнтів, у яких був позитивний тест на ВІЛ на початку системної терапії раку. Анамнез пацієнтів показав вищу частоту захворювань, що передаються статевим шляхом (37,7% проти 18,5%;  $P < 0,001$ ) або вживанням нелегальних наркотиків у анамнезі (46,2% проти 18,6%;  $P < 0,001$ ). Пацієнти зі скринінгом на ВІЛ включали 12,1% пацієнтів з NADC та 9,4% пацієнтів з раком шийки матки. Цікаво те, що значно вищий відсоток (88,4%) пацієнтів з НХЛ пройшли скринінг на ВІЛ, що може частково відноситись до обізнаності клініцистів щодо ролі ВІЛ у цих пацієнтів (334).

### ***Рекомендації щодо скринінгу на ВІЛ***

У 2006 році CDC опублікувала рекомендації щодо регулярного тестування на ВІЛ усіх пацієнтів (віком 13-64 роки) у медичному закладі (335). Тестування має бути добровільним і проводитись лише за згодою пацієнта. За цією настановою пацієнти інформуються в усній або письмовій формі, що тестування на ВІЛ буде проведено, якщо не буде відмови пацієнта (скринінг з можливістю ухилитись). CDC рекомендує усім пацієнтам з великим ризиком інфікування ВІЛ скринінг має проводитись щорічно (335). Виконання цих рекомендацій залежить від практики установи та поширеності недиагностованих ВІЛ інфекцій у окремих установах. Однак, група експертів NCCN настійно рекомендує дотримання CDC-рекомендацій.

Додатково до рекомендацій CDC група експертів NCCN наголошує, що усі пацієнти, які отримують хіміотерапію або ІСТ, мають проходити скринінг на ВІЛ (328). Пацієнти з одночасною інфекцією вірусного гепатиту становлять додатков ускладнення. Окремі види антиретровірусної терапії включно з інгібіторами ланцюга інтегрази та нуклеозидні/нуклеотидні інгібітори зворотньої транскриптази, продемонстрували менший вплив при одночасному призначенні з іншими лікарськими засобами у порівнянні з інгібіторами протеази та нуклеозидними інгібіторами зворотньої транскриптази. Однак, консультація

інфекціоніста є необхідною для лікування ВІЛ у пацієнтів з раком, оскільки методи лікування постійно вдосконалюються. Вірусне навантаження ВІЛ слід контролювати щомісяця під час терапії та потім за клінічними показаннями.

### **Скринінг на інші віруси**

Для виявлення респіраторних вірусів, включаючи РСВ, грип, парагрип, аденовірус, риновірус і метапневмовірус, у пацієнтів із кашлем та/або задишкою, що може свідчити про вірусну інфекцію (дивись *Специфічна за місцем оцінка та лікування інфекцій: Легеневі інфекції* щодо обговорення не-вірусних випадків), слід розглянути можливість застосування панелей швидкої ПЛР. Рибавірин та в/в Ig були запропоновані у якості противірусної терапії (336-340) однак даних недостатньо для надання рекомендацій.

РСВ є основною причиною важкої інфекції в осіб із ослабленим імунітетом, із смертністю до 80% у реципієнтів ТСГК (341,342). Прогресування РСВ до нижніх дихальних шляхів відбувається приблизно у половини пацієнтів, які отримують ТСГК або хіміотерапію (343-345). Вірулентна природа РСВ потребує госпіталізації для лікування. Лікування обмежується рибавірином та додатково в/в Ig. Існує різноманітність практик серед закладів щодо лікування РСВ захворювання. Ґрунтуючись на обмежених даних (346,347) та значних розбіжностях серед членів експертної групи відносно використання рибавірину та найкращого методу його введення, рибавірин був віднесений до рекомендацій категорії 3. Рекомендації щодо інгаляційного та перорального введення рибавірину мають базуватись на індивідуальній практиці закладу.

Для виявлення грипу існують швидкі скринінгові тести. Клінічна перевага є найвищою, якщо лікування починати протягом перших 48 годин від появи симптомів грипу, хоча користь може також бути після 48-годин від початку (348). Під час сезону грипу розглядається можливість емпіричної противірусної терапії для пацієнтів протягом 48 годин після появи симптомів, які вказують на грип (наприклад висока температура, нежить, міалгія, сухий кашель), особливо під час спалахів у суспільстві. Настанови IDSA (2007) і CDC (2011) рекомендують противірусне лікування інгібіторами нейрамінідази озельтамівіром або занамівіром, які є активними проти вірусів грипу А і В (349,350). Обидва препарати схвалені FDA для лікування грипу протягом 48 годин після появи симптомів; тривалість лікування становить 5 днів (351,352). Однак, у пацієнтів з ослабленим імунітетом можна розглядати довший курс лікування (наприклад, 10 днів) і лікування до зникнення симптомів, хоча це є спірним. Деякі центри використовують вищі дози (наприклад, 150 мг двічі на добу) озельтамівіру для цих пацієнтів зі змішаними результатами. Пандемічний грип не має визначеного сезонного характеру і може розповсюджуватись у популяції одночасно зі штамом сезонного грипу. Противірусна чутливість штамів грипу є різною і не може бути передбачена на основі попередніх спалахів грипу. У випадках сезонного грипу і пандемічних штамів необхідно бути обізнаним з чутливістю зразків та вказівками щодо відповідного противірусного лікування (353). Є деякі дані щодо активності парамівіру; однак, активність ніколи не вивчалась у перехресних дослідженнях (354). Парамівір, доступний

лише у вигляді внутрішньовенної ін'єкції, може розглядатись для пацієнтів, які не можуть засвоювати пероральний озельтамівір або не переносять озельтамівір або інгаляційний занамівір (355) (дивись *Специфічна за місцем оцінка та лікування інфекцій: Легеневі інфекції*).

ВК є поширеним поліомавірусом, який залишається латентним у нирках та сечовивідних шляхах. У імуноскомпрометованих осіб ВК вірус може реактивуватись. Пацієнти, які отримують аlogenну ТСГК, є особливо вразливими до ВК вірусу і розвитку геморагічного циститу (356,357). Хоча цидофовір демонструє ефективність, як варіант лікування вірусу ВК, ниркова токсичність є значним ускладненням (358). На сьогодні недостатньо даних для підтримки рекомендацій щодо лікування ВК вірусу.

*Коментар робочої групи: Станом на 01.03.2024р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою парамівір в Україні не зареєстрований.*

***Practical guidance for the diagnosis and management of secondary hypogammaglobulinemia: A Work Group Report of the AAAAI Primary Immunodeficiency and Altered Immune Response Committees***

**Імуноглобулін (666)**

Початок IgG-ЗТ є складним рішенням, зважаючи на відсутність наразі єдиної уніфікованої настанови, тому часто рішення приймається сумісно із пацієнтом та мультидисциплінарною клінічною командою. Існують рекомендації щодо початку IgG-ЗТ на основі діючих настанов товариств зі специфічних видів ВГГГ та література по ПД. Треба зазначити, що рівень IgG нижче якого повинна починатись профілактична IgG-ЗТ за відсутності інших лабораторних відхилень є невизначеним та потребує вивчення при ВГГГ. Початок IgG-ЗТ без потреби у додатковому функціональному тестуванні згідно літературі з ПД рівень IgG нижчий за 1,5 г/л та згідно літературі з гематологічних злоякісних новоутворень граничний рівень IgG 4 г/л. Крім того ВГГГ може бути тимчасовим і необхідні дослідження, щоб визначити тривалість часу, протягом якого слід контролювати низький рівень IgG перш ніж розглядати додаткову оцінку та можливе лікування. Система підрахунку балів, яку раніше досліджували для ПД може забезпечити допомогу у прийнятті рішень при ВГГГ, та дослідження її використання у пацієнтів з ВГГГ може виявитися корисним (692). У клінічній практиці рішення щодо початку IgG-ЗТ часто є складним внаслідок факту, що в/в Ig використовується через його імуномодулюючий ефект у практиці ревматології, неврології, гематології/онкології та СОТ.

Якщо рішення щодо початку IgG-ЗТ приймається, дозування та коригування ґрунтуються на літературі про ПД за відсутності спеціальних рекомендацій для ВГГГ. Загальноприйнятою практикою є початкова доза від 400 до 600 мг/кг кожні 4 тижні з урахуванням фактичної маси тіла. Хоча є одне дослідження при гематологічних злоякісних новоутвореннях, яке показує, що точність або ідеальна маса тіла однаково ефективна для запобігання інфекціям

(693), в іншому випадку використання ідеальної маси тіла для дозування ВГГГ не має значення. Оптимальний мінімальний рівень сироваткового IgG невідомий і залежить від основного захворювання. Цільові мінімальні рівні IgG 8 г/л з подальшим коригуванням до «біологічного мінімального рівня», який утримує пацієнта вільним від інфекції, рекомендований у настановах щодо інфікування та є розумною відправною точкою, коли розпочато лікування IgG-3T при ВГГГ з *інфекціями* (694). Однак цільові рівні 4 г/л або 5 г/л (граничні значення, які часто згадуються при гематологічних злоякісних новоутвореннях), 7 г/л (нижня межа норми для рівнів IgG у здорових дорослих осіб), або 10 г/л у пацієнтів із пов'язаними бронхоектазами або хронічними легневими захворюваннями — все це потенційно розумні альтернативи, які потребують вивчення (695). Коригування дози можна здійснювати шляхом збільшення дози в/в Ig 100 мг/кг/місяць для підвищення мінімального рівня IgG сироватки на 1,21 г/л (696) і збільшення дози ПШ IG на 100 мг/кг/міс для підвищення сироваткового IgG на 0,844 г/л.

**Резюме рекомендацій щодо скринінгу та моніторингу рівня імуноглобулінів\***

<b>Групи пацієнтів</b>	<b>Рік</b>	<b>Товариство</b>	<b>Рекомендації</b>
ХЛЛ	2012	BCSH	Вимірювання рівня імуноглобулінів як частини обстеження при асимптоматичній стадії А при ХЛЛ під час діагностування (697)
ХЛЛ	2015	ESMO	Вимірювання базового рівня імуноглобулінів як частини обстеження під час діагностування та стадіювання при ХЛЛ до початку будь-якого лікування (698)
ТТО	2017	AAAAI	Моніторинг ГГГ після трансплантації
АНЦА васкуліт	2014	BSR BHPR	Вимірюйте сироватковий імуноглобулін перед кожним циклом РТКМ
АНЦА васкуліт	2016	EULAR ERA EUVAS	Вимірюйте рівень імуноглобулінів у сироватці перед кожним курсом РТКМ та у пацієнтів із рецидивною інфекцією



системний червоний вовчак	2018	BSR	Вимірюйте імуноглобуліни під час встановлення діагнозу та перед початком прийому препаратів, які мають найбільший ризик індукції ГГГ, які можуть підвищити ризик інфікування (наприклад, мікофенолат, циклофосфамід і ритуксимаб). Моніторинг імуноглобулінів сироватки через 3-6 місяців, а потім щорічно
ревматоїдний артрит	2011	RCEC	Вимірюйте базові рівні IgG перед першою дозою та перед кожним наступним циклом ритуксимабу. Ретельний моніторинг рівнів IgG та інфекцій у пацієнтів з ризиком ГГГ (наприклад, знижений рівень IgG на початку) або груп високого ризику (наприклад, літніх людей)
ревматоїдний артрит	2011	BSR BHPR	Виміряйте рівень імуноглобулінів перед початком лікування ритуксимабом, а також через 4-6 місяців після інфузії та перед будь-яким повторним лікуванням <sup>7</sup>

\*Наведено раніше опубліковані рекомендації щодо скринінгу та моніторингу рівня імуноглобулінів. Слід зазначити, що самі по собі рівні IgG не вказують на нормальну функцію В-клітин так, як здатність виробляти специфічні антитіла у відповідь на вакцинацію. Крім того, ці рекомендації не коментують, чи слід перевіряти IgG за допомогою підкласів IgA, IgM або IgG, або щодо оцінки відповіді специфічних антитіл, підкреслюючи необхідність залучення клінічних імунологів до розробки рекомендацій щодо SHG. Функціональна оцінка антитіл має першочергове значення, тому слід розглянути додаткове тестування щодо відповіді специфічних антитіл.

Після початку IgG-3T потрібно проводити періодичну оцінку відповіді (699). У пацієнтів, які мали перерву або припинили імуносупресію або у тих, чия ВГГГ була успішно пролікована, оцінка має включати паузу у IgG-3T для визначення нагальної потреби. Хоча немає формальних рекомендацій щодо часу оцінки імунної функції після перерви у IgG-3T, період від 3 до 4 місяців є доцільним на основі того факту, що період напіввиведення в/в Ig становить приблизно 21 день і потрібно від 4 до 5 періодів напіввиведення для очищення системи від екзогенного IgG (700).

### **Медикаменти**

Багато імуносупресивних лікарських засобів були пов'язані з ВГГГ, яка може, але не завжди призводить до вторинних рецидивуючих інфекцій. Дослідження клінічних результатів при ВГГГ від лікарських засобів, крім В-КТТ і кортикостероїдів, обмежуються здебільшого звітами про випадки, висновками експертів або оглядами (701). Інтерпретація цих повідомлень є складною тому, що багато цих лікарських засобів призначаються у комбінації з біологічними

агентами, кортикостероїдами, В-КТТ та/або хіміотерапією, що робить важким визначення внеску окремого агента.

**Підсумок рекомендацій відносно замісної терапії IgG при ВГГГ\***

<b>Група пацієнтів</b>	<b>Товариство</b>	<b>Рік</b>	<b>Рекомендації стосовно IgG-3T</b>
ВГГГ	ЕМА	2018	в/в Ig як замісна терапія при вторинних імунodefіцитах (IgG < 4 г/л або специфічна антитільна недостатність, визначена як <2 разів підвищення титру антитіл на пневмококову полісахаридну та поліпептидну антигенну вакцини) з тяжкими або повторними інфекціями та неефективністю антимікробного лікування (667)
Гематологічні злякисні захворювання або ТГСК	ANBA	2020	Потрібна доказовість можливих переваг з більшими науковими дослідженнями для в/в Ig у якості замісної терапії при (702): <ul style="list-style-type: none"> <li>- IgG &lt; 400 мг/дл незалежно від тяжкості/частоти інфекцій</li> <li>- IgG &gt; 400 мг/дл з щонайменше 1 небезпечною для життя інфекцією за останні 12 місяців або щонайменше 2 серйозні інфекції за останні 6 місяців, які потребували більш ніж стандартної амбулаторної терапії антибіотиками</li> </ul>
Трансплантація твердих органів	AAAAI	2017	При ГГГ рекомендується замінити на в/в або п/ш Ig
АНЦА васкуліт	ACR	2021	Добавка імуноглобуліну умовно рекомендована пацієнтам із гранулематозом із поліангіітом або мікроскопічним поліангіітом, які отримують ремісійну підтримуючу терапію ритуксимабу, які мають IgG <3 г/л і рецидивуючі важкі інфекції, або без рецидивуючих інфекцій, але з ослабленою відповіддю на вакцину, у співпраці з алергологом/імунологом
Гематологічні злякисні новоутворення або ТГСК	ANBA	2020	Докази ймовірної користі з додатковими дослідженнями, необхідні для в/в Ig і п/ш Ig як замісної терапії для: <ul style="list-style-type: none"> <li>- IgG &lt; 4 г/л незалежно від частоти/тяжкості інфекції</li> <li>- IgG &gt; 4 г/л із принаймні 1 загрозливою для життя інфекцією протягом</li> </ul>

Група пацієнтів	Товариство	Рік	Рекомендації стосовно IgG-3T
			останніх 12 місяців або принаймні 2 серйозними інфекціями протягом останніх 6 місяців, які потребують більш ніж стандартної амбулаторної антибіотикотерапії
ТГСК	Об'єднане**	2009	В/в Ig не має застосуватись рутинно, але має розглядатись у пацієнтів з IgG < 4 г/л (668)
Множинна мієлома	NICE	2016	Розгляд в/в Ig у пацієнтів з ГГГ та рецидивуючими інфекціями (доказовість низького ступеня передбачає ефективність в/в Ig у профілактиці серйозних і клінічно підтверджених інфекцій) (703)
ХЛЛ	BCSH	2012	В/в Ig як замісна терапія для IgG < 5 г/л та рецидивуючої або важкої інфекції інкапсульованими бактеріями, незважаючи на пероральну антибіотикопрфілактику (697)
ХЛЛ	ESMO	2015	IgG-3T рекомендовано лише для тяжкої ГГГ та повторних інфекцій (698)
В-клітинна ХЛЛ	AAAAI	2017	IgG-3T має розглядатись при ГГГ та рецидивуючих бактеріальних інфекціях і недостатніх рівнях антитіл у відповідь на щеплення проти дифтерії, правцю або пневмококу (694)
ХЛЛ	NCCN	2019	Рекомендації лікарів вказують на в/в Ig як підтримуюче лікування при IgG < 5 г/д з рецидивуючими легеневими інфекціями, які потребують внутрішньовенних антибіотиків або госпіталізації (669)
В-клітинна ХЛЛ	FDA		В/в Ig для профілактики бактеріальних інфекцій при ГГГ та/або рецидивуючих бактеріальних інфекцій (694)

\*Рекомендації відносно того, коли і як має розглядатись IgG-3T (IgG-RT) при ВГГГ (SHG) та пов'язаних з ВГГГ (SHG).

\*\*Спонсорами повідомлення є Центр міжнародних досліджень з трансплантації крові та кісткового мозку, Національна програма донорів кісткового мозку, Європейська група з трансплантації крові і кісткового мозку, Американське товариство з трансплантації крові і кісткового мозку, Канадійська група з трансплантації крові і кісткового мозку, Товариство з інфекційних захворювань Америки, Товариство епідеміології у охороні здоров'я Америки,

Асоціація медичної мікробіології та інфекційних хвороб, CDC та Адміністрації ресурсів та установ охорони здоров'я.

***Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. NCCN Guidelines  
Version 3.2022***

**Вакцинація**

Вакцинація пацієнтів з раком може знизити захворюваність та смертність, пов'язану з інфекціями. Загалом пацієнти з гематологічними злоякісними захворюваннями мають вищий ризик інфікування, ніж пацієнти з солідними пухлинами. ТСК-пацієнти можуть втрачати імунітет до патогенів після трансплантації. Таким чином, рекомендації щодо вакцинації у цих пацієнтів є більш ширшими, ніж рекомендації для загальної популяції пацієнтів з раком. У будь-якого пацієнта з ослабленим імунітетом живі вакцини, включаючи живу ослаблену вакцину проти грипу (LAIV) можуть сприяти захворюванню тому їх не слід вводити під час хіміотерапії або періодів значної імуносупресії, таких як лікування РТПГ. Безпечність вакцин для пацієнтів, які отримують імуностимулюючі препарати, не встановлена. Інактивовані вакцини часто можна безпечно вводити хворим на рак. Хоча імуногенність вакцин може бути зниженою у пацієнтів з ослабленим імунітетом, потенціал захисту, який надають вакцини, отримані з антигену, навіть якщо він неповний, є кращим, ніж відсутність захисту, якщо вакцина відмовляється від вакцинації. Хоча настанови можуть надавати загальні рекомендації щодо розкладу вакцинації, ефективність і безпеку кожної вакцини слід оцінювати, щоб оптимізувати розклад у кожному конкретному випадку.

***Грипозна вакцина***

Грипозна інфекція спричиняє значну захворюваність та смертність у пацієнтів з раком. Серед реципієнтів трансплантації кісткового мозку грип становить від біля 10% до 40% серед усіх позалікарняних вірусних респіраторних інфекцій (359-361). Зростання як частоти, так і тривалості грипозних інфекцій спостерігалось у пацієнтів із онкологічним захворюванням з імуносупресією у порівнянні з без (362,363). Під час спалахів грипозні інфекції можуть складати значну частину епізодів фебрильної нейтропенії (364). Грипозні інфекції у пацієнтів з раком із серйозним імунодефіцитом часто пов'язані з госпіталізаціями, відтермінуванням хіміотерапії, яка потенційно рятує життя, а іноді й смертю (362-364). Як результат, щорічна вакцинація проти грипу інактивованим вірусом грипу рекомендується усім особам з підвищеним ризиком через імуносупресію (365). Рандомізоване дослідження на 97 пацієнтах, які отримували цитотоксичну хіміотерапію (3-тижневі цикли) з приводу солідних пухлин, виявило, що імуногенність вакцини проти грипу була подібна, при введенні під час хіміотерапії (день 1) або протягом цитопенічного періоду (день 11) (366). Консультативний комітет з практики імунізації (ACIP) для настанови CDC включив медичних працівників та членів родини або опікунів у їхній цільовій групі для щорічної імунізації, щоб запобігти передачі грипу пацієнтам із високим ризиком. (365).

Інтраназальної вакцини треба уникати у пацієнтів з імуносупресією, оскільки ЖОВПГ все ще здатна до реплікації, яка може теоретично вести до інфекції в осіб з ослабленим імунітетом (365,367). Оскільки немає даних щодо оцінки ризику передачі від людини до людини від одержувачів вакцини для контактів з пригніченим імунітетом, CDC рекомендує використовувати інактивовану вакцину проти грипу домашніх контактних осіб, медичних працівників та інших, хто має тісний контакт з пацієнтами з серйозним імунодефіцитом (тобто осіб, які потребують захищеного середовища). Особи, які мають тісний контакт з пацієнтами з меншим ступенем імуносупресії (тобто пацієнтами, які отримують хіміотерапію або кортикостероїди, ВІЛ-позитивними пацієнтами) можуть отримати ЖОВПГ (365,367).

Ще немає достатніх даних для того, щоб рекомендувати вакцини проти грипу у високих дозах замість стандартної дози. Попередні дані показали, що висока доза вакцини проти грипу є безпечною для пацієнтів з раком і може демонструвати більшу імуногенність у порівнянні зі стандартною дозою вакцини для цієї групи пацієнтів (368,369). Потрібні додаткові дані, щоб оцінити, чи забезпечує висока доза вакцини проти грипу клінічний ефект порівняно зі стандартною дозою вакцини для хворих на рак.

#### ***Пневмококова вакцина***

Пневмококову кон'юговану вакцину можна вводити дорослим із нещодавно діагностованими гематологічними або солідними пухлинами після оцінки їхнього імунного статусу. Кон'юговану пневмококову вакцину (PCV13) слід вводити дорослим із нещодавно діагностованим раком, які раніше не отримували пневмококову вакцину, з подальшою полісахаридною пневмококовою вакциною (PPSV23) принаймні через 8 тижнів. Наступні дози PPSV23 мають вводитись відповідно до сучасних рекомендацій у дорослих з високим ризиком (370). Пацієнтам, які раніше отримували PPSV23, доза PCV13 має бути введена щонайменше за 1 рік після останньої дози PPSV23. Для тих, хто потребує додаткових доз PPSV23, перша така доза має вводитись не раніше ніж через 8 тижнів після дози PCV13.

Рекомендується вакцинація PCV13 через 6–12 місяців після ТСГК з подальшим введенням полісахаридної пневмококової вакцини щонайменше через 1 рік після припинення імуносупресії при ТСГК з ревакцинацією з PPSV23 через 5 років (96,99). Пацієнти з аспленією також мають отримати пневмококову вакцину. Пневмококова вакцина має вводитись щонайменше за 2 тижні до планової спленектомії (371). Профілактика пеніциліном рекомендується пацієнтам із аспленією для запобігання пневмококової інфекції (372,373).

#### ***Менінгококова кон'югована вакцина***

Менінгококова вакцина рекомендована пацієнтам із підвищеним ризиком менінгококової інфекції, включаючи пацієнтів зі стійким дефіцитом компонента комплементу, пацієнтів, які приймають екулізумаб, і пацієнтів з анатомічною або функціональною аспленією. АСІР рекомендує імунізувати людей із аспленією менінгококовою вакциною (374). Менінгококову вакцину слід вводити принаймні за 2 тижні до планової спленектомії (371). Кон'югованій

менінгококової вакцині (MCV4) надають перевагу дорослим віком 55 років і молодше, оскільки вона надає більш тривалий імунітет, ніж полісахаридна вакцина. Ревакцинація менінгококовою вакциною рекомендується через 5 років пацієнтам із функціональною аспленією (374). Менінгококова вакцина також рекомендується через 6 - 12 місяців після ТСГК.

**Коментар робочої групи:** станом на 01.03.2024р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою екулізумаб в Україні не зареєстровано.

### **Вакцина проти папіломавірусу людини**

Вакцина проти вірусу папіломи людини (ВПЛ) - це рекомбінантна 3-дозова вакцина, яку можна вводити пацієнтам до 26 років. Нижня вікова межа для цієї вакцини – 9 років. Немає жодних доказів, які б свідчили про те, що ця вакцина корисна для пацієнтів, у яких на момент вакцинації вже позитивний ВПЛ.

### **Вакцина проти гемофільної палички типу b (*Haemophilus influenzae*)**

Імунізація дорослих з дитячою вакциною *H. influenzae* типу b (Hib) вважається необов'язковою через обмежені дані про ефективність у дітей старшого віку та дорослих, хоча дослідження показують добру імуногенність у пацієнтів з ослабленим імунітетом. Вакцина Hib рекомендована через 6-12 місяців після ТСГК. У пацієнтів з запланованою спленектомією імунізацію краще проводити щонайменше за 2 тижні. Якщо це неможливо, рекомендується проведення імунізації після спленектомії, оскільки такі все ще здатні виробляти захисну відповідь антитіл.

### **Вакцини проти вітряної віспи/оперізуючого лишая**

Вакцини проти вітряної віспи/оперізуючого лишая є живими вакцинами, і їх слід вводити не раніше ніж через 24 місяці після ТСГК. Вакцина проти вітряної віспи може вводитись реципієнтам ТСГК, які є серонегативними щодо вірусу вітряної віспи і не мають РТПГ або імуносупресії. Через обмежені дані щодо використання вакцини проти вітряної віспи у реципієнтів ТСГК лікарі мають оцінювати імунний статус кожного реципієнта в кожному окремому випадку і визначати ризик інфікування перед використанням вакцини. Для пацієнтів віком від 60 років і серопозитивних щодо вірусу вітряної віспи, може бути рекомендована вакцина проти оперізуючого лишая (категорія 3). Через недостатню кількість даних про безпеку та ефективність вакцини проти оперізуючого лишая у реципієнтів ТСГК лікарі мають оцінювати імунний статус кожного реципієнта та оцінювати потенційну користь перед використанням вакцини. Специфічні противірусні засоби (наприклад ацикловір, фамцикловір, валацикловір) не можна вводити протягом 24 годин до вакцинації та протягом 14 днів після вакцинації.

### **Вакцини для подорожей**

Вакцини мають різний ризик та ефективність у пацієнтів, що отримують лікування від раку; таким чином, експертна група рекомендує

проконсультуватися з інфекціоністом перед введенням вакцин для подорожей (наприклад, черевного тифу, жовтої лихоманки).

### ***Узагальнення щодо вакцин***

Хоча дані про ефективність використання вакцин у хворих на рак відсутні, рекомендації щодо їх використання базуються на принципах імунізації та даних безпеки. Особи, які отримують хіміотерапію, або променеви терапію злоякісних захворювань, не повинні отримувати живі вакцини щонайменше протягом 3 місяців після припинення терапії та доки вони не будуть вважатися імунокомпетентними (371). Дані показують зниження відповіді на вакцинацію у пацієнтів, що отримують ІСТ. У пацієнтів, які отримували блінатумомаб, виміряли пригнічені рівні імуноглобулінів, які зберігалися протягом першого року після завершення лікування (375). Подібно цьому анти-CD20 терапія корелювала зі зниженням рівня імуноглобулінів у сироватці крові (376-382). Живі вакцини протипоказані під час лікування та у період щонайменше від 6 до 12 місяців пацієнтам, які отримують ІСТ (наприклад, блінатумомаб, CAR T-клітини, моноклональні антитіла). Ці пацієнти також можуть мати пригнічення відповіді на інактивовані вакцини. Деякі живі вакцини можуть безпечно вводитись членам родини пацієнтів із серйозним імунодефіцитом (наприклад, проти кору, епідемічного паротиту та краснухи), в той час як інші не можна (наприклад, вакцина проти вітряної віспи) через потенційний ризик передачі. Вкладиш до вакцини слід переглянути перед застосуванням. Рекомендується також, щоб усі члени родини були вчасно вакцинованими відповідно до віку та графіку вакцинації.

У ідеалі пацієнти мають бути вакциновані щонайменше за 2 тижні до отримання цитотоксичної терапії або ІСТ; однак, цей час часто не можливий у пацієнтів з раком. Загалом, вакцинація не має проводитись у один день з цитотоксичною терапією, оскільки цитотоксична терапія може знижувати проліферативні лімфоцитарні відповіді, необхідні для захисного імунітету. У пацієнтів, які отримують хіміотерапію, імунізація між курсами цитотоксичної хіміотерапії ймовірно буде пов'язана з вищою частотою відповіді, ніж під час застосування хіміотерапії (383,384). Пацієнти, вакциновані менш ніж за 2 тижні до початку цитотоксичної терапії або ІСТ, або під час отримання таких препаратів, можуть мати обмежену відповідь на вакцинацію. Ці пацієнти мають бути ревакциновані щонайменше через 3 місяці після припинення терапії, коли імунна компетентність буде відновлена (371).

Підсумовуючи, група експертів NCCN рекомендує пацієнтам з раком отримувати вакцини проти грипу, пневмококової та менінгококової інфекції і ВПЛ. Реципієнти ТСГК мають також отримати інактивовані вакцини проти дифтерії/правцю/ацелюлярного кашлюку (DTaP), Hib, проти гепатиту А і В та поліомієліту. Живі вакцини проти кору, епідемічного паротиту та краснухи можуть вводитись, якщо через два роки після трансплантації у серонегативних пацієнтів не спостерігається РТПГ чи продовження імуносупресії. Жива вакцина проти вітряної віспи може також вводитись через 2 роки після трансплантації, якщо пацієнт є серонегативним. Серед групи експертів залишаються розбіжності

щодо вакцини проти оперізувального лишая. Перед застосування вакцин для подорожей рекомендується консультація інфекціоніста.

**Коментар робочої групи:** станом на 01.03.2024р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою *блінадумомаб* в Україні не зареєстровано.

### **Захисне оточення**

Хоча, добре організовані клінічні дослідження не підтвердили використання вискоєфективної фільтрації частинок повітря (HEPA) CDC рекомендує, щоб реципієнти алогенної ТСГК були розміщені у кімнатах з HEPA-фільтрами (8). Також доцільно використовувати HEPA-фільтрацію у пацієнтів без трансплантації з тривалою нейтропенією. Головна перевага HEPA-фільтрації, ймовірно, пов'язана із запобіганням грибкових інфекцій. У ретроспективному аналізі HEPA-фільтри захищали пацієнтів із сильним імунodefіцитом із злоякісними гематологічними захворюваннями на тлі спалаху аспергільозу (385). Значення ламінарного потоку повітря щодо попередження інфекцій є невизначеним і загалом це не рекомендується.

### **Ведення пацієнтів з фебрильною нейтропенією**

Визначення фебрильної нейтропенії у настанові NCCN узгоджуються з визначеннями, розробленими IDSA і FDA для оцінки антимікробної терапії фебрильної нейтропенії. 1 *Фебрильна* визначається як одноразове підвищення температури перорально до 38,3°C (або еквівалент) чи вище 38,0 °C повторно протягом 1 години за відсутності очевидної причини. Слід уникати вимірювання температури в пахвовій або ректальній області (16). Хоча це рідко, пацієнта з нейтропенією та ознаками або симптомами інфекції (наприклад, біль у животі, тяжкий мукозит, периректальний біль) без лихоманки має бути розцінений як такий, що має активну інфекцію. Одночасне застосування кортикостероїдів може приховати температурну відповідь і будь-які локалізовані ознаки інфекції. Настанова NCCN визначає *нейтропенію* як 1) АКН менше за 500 нейтрофілів/мкл, або 2) АКН меншу за 1000 нейтрофілів/мкл з прогнозованим зниженням до 500 нейтрофілів/мкл чи нижче протягом наступних 48 годин.

### **Початкова оцінка**

Початкова оцінка повинна бути зосереджена на визначенні потенційних місць і збудників інфекції та на визначенні ризику розвитку у пацієнта інфекційних ускладнень. Після появи перших симптомів необхідно негайно зібрати анамнез і провести фізикальне обстеження, культуральний аналіз і розпочати емпіричне лікування антибіотиками (дивись *Початкова оцінка фебрильної нейтропенії* у алгоритмі). Місця інфікування пацієнтів із фебрильною нейтропенією (такі як шлунково-кишковий тракт, шкіра, легені, пазухи носа, вуха, перивагінальна/периректальна зони, внутрішньосудинний доступ) слід ретельно оцінити, приділяючи особливу увагу зонам доступу.



Розглядаються інші важливі фактори в анамнезі пацієнта включно з супутніми захворюваннями, прийомом медикаментів, часом від останнього введення хіміотерапії, нещодавнім лікуванням антибіотиками та раніше підтверджені інфекції. Інші епідеміологічно значущі випадки впливу, які слід враховувати, включають вживання марихуани, паління цигарок, інфекції у членів сім'ї, домашніх тварин, подорожі та нещодавнє застосування препаратів крові (дивись *Початкова оцінка фебрильної нейтропенії* у алгоритмі).

Початкове лабораторне/рентгенологічне обстеження має включати повний аналіз крові з диференціальною формулою і біохімічні аналізи крові для оцінки функції печінки (наприклад, загального білірубину, альбуміну, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), функції нирок (сечовина крові, азот, креатинін, електроліти). Сатурація крові та аналіз сечі мають розглядатись, в залежності від симптомів. Рентгенографія грудної клітини має бути зроблена для всіх пацієнтів з респіраторними ознаками або симптомами; однак, рентгенологічні результати можуть бути й відсутніми у пацієнтів з нейтропенією та легеневою інфекцією (386).

### **Мікробіологічні дослідження (посіви)**

Зразки на посів мають бути зібрані під час або відразу після завершення дослідження. Необхідно провести посів двох зразків крові. Для отримання гемокультури є 3 варіанти: 1) один набір може бути взятий з периферичної крові і один набраний з центрального венозного катетеру (бажано); 2) обидва набори можуть бути набрані з периферичної крові або 3) обидва набори можуть бути набрані з венозного катетеру (дивись *Початкова оцінка фебрильної нейтропенії* у алгоритмі). Позитивне прогностичне значення (ППЗ) посіву з катетера є меншим, ніж периферичного посіву. Отримання крові для посіву одночасно з центрального венозного катетера (ЦВК) та з периферії може допомогти визначити, чи ЦВК є джерелом інфекції кровотоку на основі диференціального часу до позитивного результату (ДЧПР) (387). Однак, деякі експерти рекомендують брати для посіву лише кров з ЦВК без потреби з периферичної крові (387). Метааналіз показав невелику клінічну користь отримання культур з двох місць у пацієнтів зі злоякісним новоутворенням, які мають ЦВК, і погане сприйняття пацієнтом венепункції периферичної вени для дослідження, якщо є ЦВК (388). Консенсус групи експертів NCCN є таким, що об'єм крові для посіву є найбільш важливим аспектом для культури з крові; однак, група рекомендує одну периферичну культуру і одну культуру з катетера для відокремлення пов'язаних з катетером інфекцій від інших джерел.

За відсутності уражень або клінічних ознак і симптомів звичайні посіви з передніх відділів носа, ротоглотки, сечі, калу та прямої кишки рідко допомагають. Діарейні випорожнення, що вказують на інфекцію, слід перевірити на наявність *S. difficile* (389). У пацієнтів з діареєю розглядається можливість скринінгу на кишкові патогени, включно з ротавірусом та носовірусом у зимові місяці та під час спалахів. Симптоми інфекції сечовивідних шляхів мають бути оцінені за допомогою аналізу сечі та її посівом. Необхідно робити посіви місця

запалення або дренажа чи судинного доступу. Для нових або недіагностованих уражень шкіри слід розглянути можливість проведення біопсії з мікробіологічною та патологічною оцінкою (дивись *Початкова оцінка фебрильної нейтропенії* у алгоритмі). Культури вірусів з везикулярних або виразкових уражень шкіри або слизових оболонок можуть ідентифікувати інфекції ВПЛ. У пацієнтів з симптомами респіраторної вірусної інфекції вірусні культури та швидкі тести на вірусні антигени з назофарингеальних виділень можуть бути корисними під час локальних спалахів таких інфекцій (390,391). Однак, треба відмітити, що швидкі імуофлюоресцентні тести на вірусні антигени можуть давати хибнонегативний результат при H1N1 (свинячий грип).

### **Початкова емпірична терапія антибіотиками**

Основою лікування інфекції є призначення емпіричної антибіотикотерапії у пацієнтів з фебрильною нейтропенією. Такий підхід є необхідним, оскільки доступні на сьогодні діагностичні тести недостатньо швидкі, чутливі або специфічні щоб ідентифікувати або виключити мікробну причину лихоманки від інших неінфекційних причин. Усі пацієнти з нейтропенією мають лікуватись емпірично антибіотиками широкого спектру дії при перших ознаках інфекції (тобто лихоманці). Затримка лікування у пацієнтів з серйозною інфекцією на пряму пов'язана із підвищенням смертності (1, 392). Багато вискоефективних схем антибіотикотерапії є доступними і рекомендуються на основі даних рандомізованих клінічних досліджень.

При виборі початкової терапії слід враховувати наступне:

- Ризик інфікування пацієнта;
- Антимікробна чутливість збудників, виділених локально;
- Найпоширеніші потенційно інфікуючі мікроорганізми, у тому числі стійкі до антибіотиків патогени, такі як грамнегативні палички розширеного спектру дії, що продукують бета-лактамази, резистентний до ванкоміцину ентерокок (VRE) і колонізація або попередня інфекція метицилінрезистентного золотистого стафілококу (MRSC);
- Потенційні місця зараження;
- Важливість схеми бактерицидних антибіотиків широкого спектру дії, що включає антипсевдомонадну терапію;
- Клінічна нестабільність (наприклад, артеріальна гіпотензія, дисфункція органів);
- Алергія на медикаменти;
- Нещодавнє застосування антибіотиків (включаючи профілактику); і
- Бактерицидність антибіотика
- Епідеміологічні особливості конкретного лікувального закладу

### **Рекомендовані підходи**

Рекомендованими є наступні підходи для початкового емпіричного лікування фебрильної нейтропенії на основі результатів великих рандомізованих контрольованих клінічних досліджень (дивись *Ініціальна емпірична терапія фебрильної нейтропенії* у алгоритмі) (1,2,392).

Для окремих пацієнтів з низьким ризиком фебрильної нейтропенії одним з підходів є в/в монотерапія антибіотиками (усе - категорії 1 за виключенням відміченого) імпієномом/циластатиним, меропенемом, піперациліном/тазобактамом або антипсевдомонадним цефалоспорином широкого спектру дії (цефепім [категорія 1] або цефтазидим [категорія 2В]) (393-397). При виборі емпіричної антибіотикотерапії слід враховувати чутливість місцевих бактерій у закладі. У лікарнях, де зазвичай спостерігаються інфекції, спричинені стійкими до антибіотиків бактеріями (наприклад, МРЗС або резистентними грам-негативними паличками), політика початкової емпіричної терапії фебрильної нейтропенії має проводитись відповідно.

Метааналізи рандомізованих досліджень показали, що цефепім, у порівнянні із іншими бете-лактамами був у більшій мірі пов'язаний з підвищенням смертності від «усіх причин», коли використовувався у якості емпіричної терапії фебрильної нейтропенії, хоча не було відмічене зростання смертності, пов'язаної з інфекцією (398-400). Однак метааналіз FDA з використанням додаткових даних не показав статистично достовірного підвищення смертності у лікованих цефепімом пацієнтів у порівнянні з контрольною групою. Таким чином, FDA дійшло висновку, що цефепім лишається прийнятною терапією для схвалених показань (401). Рандомізоване двоцентрове дослідження на 105 пацієнтах, які отримували піперацилін/тазобактам або імпієном/циластатин у якості емпіричної терапії фебрильної нейтропенії повідомили про вищу ефективність імпієнему/циластатину, хоча цей напрямок досліджень ще потребує додаткового вивчення (402).

Іншим підходом до початкової емпіричної терапії у пацієнтів з низьким ризиком з фебрильною нейтропенією є терапія пероральними антибіотиками (дивись *Початкова емпірична терапія фебрильної нейтропенії* у алгоритмі). Ципрофлоксацин плюс амоксицилін/клавуланат (категорія 1) є варіантом пероральної антибіотикотерапії з альтернативою ципрофлоксацину + кліндаміцин у пацієнтів з алергією на пеніцилін. Моксифлоксацин (категорія 1) або левофлоксацин (категорія 2А) є іншими рекомендованими варіантами при цьому підході. Схеми лікування фторхінолонами не слід призначати пацієнтам, які отримували антимікробну профілактику за допомогою фторхінолонів. Крім того, хоча дані підтверджують використання фторхінолонів для профілактики, слід оцінити ризики та переваги для емпіричної терапії або інших клінічних сценаріях. Зокрема, слід враховувати побічну дію фторхінолонів. У 2016 році FDA видала застереження, що фторхінолони пов'язані з інвалідизуючими побічними ефектами, що стосуються сухожилів, м'язів, суглобів, нервів і ЦНС (403).

В/в монотерапія антибіотиком є кращим лікуванням для пацієнтів середнього або високого ризику з фебрильною нейтропенією. Однак, в/в комбінована терапія антибіотиками, хоча не рекомендованою рутинно, може розглядатись у випадках високого ризику або резистентності. У таких ситуаціях може розглядатись комбінація аміноглікозиду з антипсевдомонадним

препаратом (404-406). Використання аміноглікозиду несе ризик ниркової та ототоксичності. Уникнення цих токсичних ефектів потребує ретельного моніторингу та частотої переоцінки, але дозування аміноглікозиду один раз на день пов'язане з меншою токсичністю для нирок, ніж дозування з коротшими інтервалами (407). Дозування аміноглікозидів один раз на день, ймовірно, не слід використовувати при лікуванні менінгіту або ендокардиту на основі недостатніх клінічних даних. Використання ванкоміцину, лінезоліду, даптоміцину або хінупристину/далфопристину рутинно не рекомендується. Хоча існують опубліковані дослідження відносно використання деяких з цих препаратів у пацієнтів з нейтропенією, робоча група настійно рекомендує не використовувати ці препарати в плановому порядку як початкову емпіричну терапію через небезпеку резистентності та проривних інфекцій.

У пацієнтів з високим ризиком інфекцій з *Pseudomonas* (наприклад, інфекції *Pseudomonas* у анамнезі, наявність гангренозної ектіми) слід розглянути початкову комбіновану терапію найбільш активними антипсевдомонадними препаратами, доступними в місцевих умовах.

За конкретними показаннями можна розглянути можливість додавання в/в введення ванкоміцину або до в/в монотерапії, або до комбінованої терапії (дивись *Емпіричне додавання ванкоміцину*). Підтримка виправданого використання ванкоміцину розвинулась через збільшення частоти стійких до бета-лактамів грампозитивних інфекцій, спричинених МРСЗ, більшістю коагулазонегативних стафілококів, пеніцилінрезистентних стрептококів і ентерококів групи *viridans* і *Corynebacterium jeikeium*. Ванкоміцин слід призначати лише для конкретних показань і не розглядати як рутинний компонент початкової терапії фебрильної нейтропенії.

**Коментар робочої групи:** станом на 01.03.2024р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою хінупристин/далфопростин в Україні не зареєстровано.

### ***Емпіричне додавання ванкоміцину***

Відбулись значні обговорення щодо емпіричного використання ванкоміцину у пацієнтів з фебрильною нейтропенією, оскільки неконтрольоване використання ванкоміцину сприяло поширенню стійких до ванкоміцину мікроорганізмів, особливо ентерококів (408,409). Клінічне занепокоєння полягає в тому, що частина інфекцій, спричинених грам-позитивними патогенами, можуть бути блискавичними і призводити до швидкої смерті пацієнтів, які не отримали лікування відповідними антибіотиками. Однак, велике проспективне рандомізоване дослідження Європейської організації з дослідження та лікування раку (EORTC) не продемонструвало справжніх клінічних переваг емпіричного ванкоміцину у дорослих пацієнтів (410). Це дослідження показало, що емпіричний ванкоміцин знижував кількість днів фебрилітету у пацієнтів, однак не покращував виживання. Дослідження також показало, що емпіричний ванкоміцин був пов'язаний із збільшенням частоти нефротоксичності і

гепатотоксичності (410). Проспективне рандомізоване дослідження у дітей з фебрильною нейтропенією повідомило про користь емпіричного ванкоміцину (411), однак інше рандомізоване дослідження не змогло показати користі від додавання ванкоміцину (412).

На додаток до виникнення ванкоміцин-резистентних ентерококів (VRE), існують інші стійкі до ванкоміцину збудники, які варто відзначити. Повідомлення про резистентність до ванкоміцину та проміжну чутливість до ванкоміцину *S. aureus* наразі є рідкісними, але викликають основне занепокоєння, і вони підкреслюють необхідність зваженого використання ванкоміцину (413,414). Підвищення стійкості до ванкоміцину було пов'язане із застосуванням ванкоміцину серед госпіталізованих пацієнтів. Група експертів NCCN радить практикуючим лікарям прийняти рекомендації Консультативного комітету з контролю за госпітальними інфекціями (НІСПАС) CDC для запобігання поширенню резистентності до ванкоміцину (415,416). Через підвищений ризик для мікроорганізмів, стійких до ванкоміцину, слід розглянути емпіричне використання ванкоміцину лише у пацієнтів із високим ризиком серйозної грампозитивної інфекції, і його не слід розглядати як рутинний компонент початкової терапії фебрильної нейтропенії. Призначення ванкоміцину слід розглянути в таких клінічних ситуаціях:

- Клінічно очевидна серйозна інфекція, пов'язана з внутрішньовенним катетером (що стосується коагулазонегативних ізолятів стафілококів, які зазвичай стійкі до бета-лактамних антибіотиків і МРЗС) (417,418);
- Посів крові на грампозитивні бактерії перед остаточною ідентифікацією та тестуванням на чутливість;
- Відома колонізація пеніцилін/цефалоспорин резистентними пневмококами або МРЗС;
- Клінічна нестабільність (наприклад, артеріальна гіпотензія або шок) до результатів посіву (419,420);
- Інфекція м'яких тканин (особливо в регіонах, де поширена інфекція МРЗС) (421)

Якщо в будь-якій із цих ситуацій розпочинається емпіричний прийом ванкоміцину (або інших препаратів для грампозитивних резистентних інфекцій), його застосування слід переглянути протягом 2-3 днів після початку. Якщо резистентний грампозитивний збудник (наприклад, МРЗС) не виявлено, робоча група рекомендує припинити застосування препарату. Були опубліковані авторитетні рекомендації щодо дозування та терапевтичного моніторингу ванкоміцину (422). Для лікування ускладнених випадків інфекцій, викликаних *S. difficile*, можна розглянути пероральний ванкоміцин (дивись *Специфічні за місцем оцінка та лікування інфекцій: абдомінальних, ректальних та інфекцій печінки: S. difficile коліт*).

У пацієнтів з гострим лейкозом, які отримують мукотоксичні схеми, профілактика ципрофлоксацином і ТМП/СМК була пов'язана з підвищеним ризиком стрептококових інфекцій групи *viridans* (81,423,424). Широкий спектр, грамнегативні бактерії та обмежена активність грампозитивних патогенів цих

препаратів, ймовірно, роблять пацієнтів чутливими до колонізації ЖКТ та подальшого зараження такими мікроорганізмами (425,426). Одне дослідження повідомляє про підвищений ризик прориву стрептококової інфекції групи *viridans* після профілактики з левофлоксацином, 427 який має підвищену активність проти грампозитивних бактерій порівняно з ципрофлоксацином; однак це єдиний звіт, і для повної оцінки використання фторхінолонів нового покоління знадобляться додаткові дані.

У хворих на рак спостерігаються стрептококові інфекції групи *viridans*, стійкі до всіх бета-лактамів, цефепім, імipенем/циластатин, меропенем і піперацилін/тазобактам мають більш надійну дію ніж цефтазидим (428). Додавання ванкоміцину не забезпечувало переваги порівняно з плацебо щодо зниження температури тіла, епізодів грампозитивної бактеріємії або використання емпіричної протигрибкової терапії у пацієнтів із гематологічними злоякісними новоутвореннями з фебрильною нейтропенією невідомої етіології, яка зберігалася протягом 48–60 годин після початкового емпіричного прийому піперацилін/тазобактаму (429,430). У пацієнтів з фебрильною нейтропенією та тяжким мукозитом, які отримують імipенем/циластатин, меропенем або піперацилін/тазобактам (тобто антибіотики, що діють проти мікрофлори порожнини рота), додавання ванкоміцину не має переваг. Таким чином, група експертів NCCN наполегливо рекомендує не додавати ванкоміцин регулярно до емпіричного лікування виключно на основі стійкої фебрильної нейтропенії невідомої етіології.

### ***Препарати з широким спектром активності проти грам-позитивних патогенів***

Знижена чутливість до ванкоміцину викликає все більше занепокоєння. Якщо при оцінці мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) виявлено зниження чутливості, слід розглянути інші варіанти лікування резистентних грампозитивних інфекцій. Лінезолід, даптоміцин і хінупристин/далфопристин активні проти більшості грампозитивних мікроорганізмів, включаючи стійкі до бета-лактаму та ванкоміцину патогени (431-436). Стійкість грампозитивних мікроорганізмів до лінезоліду зустрічається рідко, але цей препарат слід застосувати обережно у пацієнтах із порушеною функцією кісткового мозку через токсичність, пов'язану з його тривалим застосуванням. Тромбоцитопенія є найбільш поширеною (0,3%–10%) і зростає з тривалістю лікування лінезолідом, як правило, при тривалості лікування більше 2 тижнів. У пацієнтів з раком з нейтропенією відновлення мієлоїдної тканини, здається, не сповільнюється при коротких курсах лінезоліду (437,438), однак досвід довготривалої терапії (наприклад, більше 14 днів) обмежений у пацієнтів з раком.

Ванкоміцин або лінезолід слід використовувати для лікування пневмонії, викликаної МРЗС, у пацієнтів на штучній вентиляції легенів (439-442). FDA випустило попередження про лінезолід, вказавши, що він не схвалений для лікування інфекцій, пов'язаних з встановленням катета, інфекцій у місці встановлення катетера або при грамнегативних інфекціях (443). У відкритому рандомізованому дослідженні пацієнти, які отримували лікування лінезолідом,

мали вищий шанс смерті порівняно з тими, хто отримував ванкоміцин, оксацилін або диклоксацилін для інфекцій із встановленим внутрішньосудинним катетером, викликаних: 1) лише грамнегативними мікроорганізмами; 2) як грампозитивні, так і грамнегативні мікроорганізмами; або 3) відсутність інфекції. Жодної різниці в смертності від лікування не виявлено серед тих, хто мав тільки грампозитивну інфекцію (443).

Даптоміцин ефективний проти більшості грампозитивних збудників, але його не слід використовувати для лікування пневмонії, оскільки він інактивується легеним сурфактантом (444,445). Даптоміцин показаний для лікування ускладнених інфекцій шкіри та структур шкіри, спричинених чутливими штамми певних грампозитивних мікроорганізмів (446-448). Фармакокінетичне дослідження даптоміцину у пацієнтів з фебрильною нейтропенією та раком показало, що цей препарат був активним і добре переносився цією популяцією (N = 29) із середнім часом до зниження температури тіла 3 дні після початку лікування (449). Рандомізоване дослідження продемонструвало подібну ефективність даптоміцину порівняно з ванкоміцином або антистафілококовими бета-лактамами як терапією бактеріємії та ендокардиту, викликаній *S. Aureus* (450). У проспективному дослідженні за участю пацієнтів із раком, які отримували даптоміцин для лікування грампозитивних інфекцій кровотоку пов'язаних із встановленням катетеру (N = 40), показники зникнення симптомів через 48 годин (76% проти 53%) і знищення мікроорганізмів через 48 годин (78% проти 34%) були вищими при застосуванні даптоміцину порівняно з попереднім лікуванням ванкоміцином у відповідних дослідженнях контрольних пацієнтів (451). Крім того, загальний рівень відповіді був вищим при застосуванні даптоміцину (68% проти 32%), а частота нефротоксичності була нижчою. Групи лікування були порівнянними щодо частоти нейтропенії, ускладнень, побічних явищ, тривалості перебування у лікарні та смертельних випадків (451).

Хінупристин/далфопристин активний проти *S. aureus* (включаючи МРЗС) та *Enterococcus faecium* (включаючи резистентні до ванкоміцину штамми), але неактивний щодо *Enterococcus faecalis*. Застосування хінупристину/далфопристину було обмежено через високу частоту істотних симптомів опорно-рухового апарату (452).

Оптимальна терапія інфекцій ВРЕ чітко не визначена. Лінезолід, хінупристин/далфопристин (активний проти *E. faecium*, але не *E. faecalis*) і даптоміцин використовувалися зі змінним успіхом у лікуванні пацієнтів з інфекціями ВРЕ (432, 436, 438, 452). Завжди слід враховувати можливість видалення інфікованого катетера. За відсутності більш остаточних даних, терапія одним із цих препаратів рекомендована для ВРЕ-бактеріємії.

Телаванцин, цефтаролін, орітаванцин і далбаванцин схвалені для лікування ускладнених інфекцій шкіри та структур шкіри, спричинених грампозитивними патогенами, включаючи МРЗС (453-456). Цефтаролін також показаний для лікування позалікарняної бактеріальної пневмонії, спричиненої чутливими грамнегативними та грампозитивними (крім МРЗС) збудниками; цей

препарат не активний проти *Enterococcus faecalis* (454). Немає прямих даних щодо використання цих препаратів в онкології. Тому ці препарати наразі не рекомендуються як терапія першої лінії

Група експертів рекомендує обмежити використання лінезоліду, даптоміцину та хінупрістину/далфопристину в конкретних ситуаціях, пов'язаних з інфекціями, спричиненими підтверджено стійкими до ванкоміцину мікроорганізмами, або для пацієнтів, у яких ванкоміцин не є варіантом. Хоча були опубліковані дослідження за участю пацієнтів з нейтропенією. Група експертів NCCN наполегливо рекомендує не використовувати ці препарати у якості рутинної емпіричної терапії фебрильної нейтропенії через небезпеку виникнення резистентності та токсичності.

**Коментар робочої групи:** станом на 01.03.2024р. лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами оксацилін, диклоксацилін, орітаванцин і далбаванцин, далфопристин, квіністин, телаванцин, цефтаролін в Україні не зареєстровано.

### ***Початкова емпірична терапія у пацієнтів, які є клінічно нестабільними***

Сепсис визначається за ознаками клінічної нестабільності, включаючи артеріальну гіпотензію, тахіпное, виникнення, або посилення тахікардії, зміни психічного стану, зменшення виділення сечі та дисфункцію органів. Початкова терапія сепсису повинна широко охоплювати патогени, які, ймовірно, спричиняють сепсис, зводячи до мінімуму можливість неадекватного лікування (419). На відміну від стабільного пацієнта з фебрильною нейтропенією, модифікація антибіотиків на основі даних культурального дослідження може бути неможливою для пацієнта з сепсисом, якщо початкова схема не забезпечує належного покриття. Схему лікування антибіотиками слід змінити, якщо необхідно, після того, як будуть відомі результати посіву та їх чутливість.

Початковий емпіричний режим для пацієнтів з нейтропенією та клінічною нестабільністю може включати бета-лактами широкого спектру дії (наприклад, імipенем/циластатин, меропенем, піперацилін-тазобактам) плюс аміноглікозид і ванкоміцин. Пацієнтам, які не отримують протигрибкову профілактику, слід наполегливо розглянути можливість додавання флуконазолу або ехінокандину. При розробці схеми антибіотикотерапії слід враховувати місцеву чутливість і нещодавнє застосування антибіотиків (419). У лікарнях, де зазвичай спостерігаються інфекції, викликані стійкими до антибіотиків бактеріями (наприклад, МРЗС або резистентними грамнегативними паличками), політика щодо початкової емпіричної терапії фебрильної нейтропенії може відповідним чином адаптуватися. Деякі експерти також припускають, що пацієнти, у яких в анамнезі є колонізація *P. aeruginosa* або інвазивне захворювання, повинні отримувати комбіновану терапію бета-лактамами антипсевдомонадними препаратами та аміноглікозидом або ципрофлоксацином.



У випадках септичного шоку потрібне швидке втручання. Можуть знадобитися водне наповнення, кисень, інвазивний моніторинг гемодинаміки та вазопресорні засоби. Стресові дози гідрокортизону (в/в 50 мг кожні 6 годин з або без флудрокортизону перорально 50 мкг на день) асоціювалися зі зниженням смертності у пацієнтів із септичним шоком і недостатнім резервом надниркових залоз (457-461). Стресові дози кортикостероїдів рекомендуються пацієнтам із септичним шоком, які потребують підтримки вазопресорами (419,462,463). Високі дози кортикостероїдів не продемонстрували жодної користі при септичному шоку чи тяжкому сепсисі та можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком вторинних інфекцій (464-467).

## **АМБУЛАТОРНЕ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З ФЕБРИЛЬНОЮ НЕЙТРОПЕНІЄЮ**

### ***Початкова оцінка ризику***

Пацієнти з нейтропенією можуть бути віднесені до групи високого або низького ризику за допомогою критеріїв, отриманих або з валідованих клінічних правил прогнозування на основі моделей ризику, або з критеріїв відповідності клінічним дослідженням (3,4,78,468-471). Оцінка ризику намагається передбачити ймовірність того, що у пацієнта з нейтропенією виникнуть серйозні ускладнення під час епізоду фебрилітету. Ця оцінка допомагає визначити, чи може пацієнт із низьким ризиком серйозних ускладнень безпечно отримувати лікування поза лікарнею та яка початкова емпірична терапія пероральними антибіотиками є доцільною.

Проспективні випробування показали, що пацієнтів із фебрильною нейтропенією можна спочатку обстежити в лікарні, амбулаторії або вдома, а потім ефективно лікувати за допомогою в/в терапії антибіотиками широкого спектру дії, послідовної в/в, а потім пероральної терапії, або тільки пероральної терапії (470,472,473). Тільки центри з необхідною інфраструктурою повинні проводити лікування пацієнтів з низьким ризиком в амбулаторних умовах, бажано в контексті дослідження.

Оцінку ризику слід проводити як частину первинної оцінки (див. *Початкову оцінку ризику для пацієнтів з фебрильною нейтропенією* в алгоритмі). Мультинаціональна асоціація підтримки лікування раку (MASCC) розробила широко використовуване та перевірене правило прогнозування для оцінки ризику. Індекс ризику MASCC отримано з моделі, яка включає зважені бали на основі ступеня ураження хворобою (наприклад, поширена фебрильна нейтропенія), наявності клінічної нестабільності або супутніх захворювань (наприклад, гіпотензія, хронічне обструктивне захворювання легень, дегідратація), попередні грибкові інфекції у анамнезі, місце надання медичної допомоги (наприклад, стаціонарне, амбулаторне) і вік (більше 60 років); пацієнти з індексом ризику MASCC менше 21 бал розцінюються як група високого ризику розвитку інфекційних ускладнень (див. *Критерії оцінки ризику* в алгоритмі) (474-477). Також є прийнятним використання критеріїв оцінки ризику, які були визначені у великих клінічних дослідженнях, щоб розрізнити пацієнтів з низьким

і високим ризиком ускладнень під час перебігу нейтропенії. Важливо відзначити, що стратифікацію ризику в цілому, а також індекс ризику MASCC зокрема перевіряли на дорослих. Для педіатричних пацієнтів з фебрильною нейтропенією не існує узагальненого, перехресно перевіреного, стратифікованого за ризиком лікування.

Правило прогнозування MASCC не розглядає тривалість нейтропенії як вирішальним фактором, який впливає на клінічний перебіг лікування (476), однак група експертів визнає, що тривалість очікуваної нейтропенії може бути корисною для оцінки ризику. Пацієнти з глибокою нейтропенією ( $ANC \leq 100$  нейтрофілів/мкл), яка триватиме понад 7 днів, можна вважати групою високого ризику, незалежно від показника індексу ризику MASCC або інших факторів ризику, зазначених у рекомендаціях. Ці рекомендації також узгоджуються з сучасними настановами IDSA щодо ведення онкологічних пацієнтів з нейтропенією (16).

### ***Тривалість нейтропенії та ризик***

Десятиліттями клініцисти вважали зниження рівня нейтрофілів і тривалість нейтропенії як критичні чинники ризику інфікування пацієнтів. Після того, як продемонстровано взаємозв'язок між АКН і частотою інфекцій, важливість підвищення кількості нейтрофілів для покращення результатів стала очевидною. У оригінальному дослідженні Vodey та ін. (19) рівень смертності був найвищим (80%) серед пацієнтів із початковою кількістю нейтрофілів менше 100 клітин/мкл, яка не змінювалася протягом першого тижня інфекції, у порівнянні з нижчою частотою (27%), яка спостерігалася у пацієнтів із початковою кількістю нейтрофілів менше 1000 клітин/мкл, яка підвищилася понад 1000 клітин/мкл під час лікування (19). Пізніше клінічні випробування показали, що на рівень відповіді на схеми лікування антибіотиками сильно впливають тенденції кількості нейтрофілів під час епізодів лихоманки. У одному дослідженні загальний частота відповідей становила 73%, коли початкова кількість нейтрофілів зростає, порівняно з 43%, коли вона знижувалася або залишалася незмінною ( $P < 0,0001$ ). Частота відповідей у пацієнтів, які відновились після нейтропенії, становила 67% порівняно з лише 32% у пацієнтів, які залишались з глибокою нейтропенією ( $P < 0,0001$ ).

У 1988 році Rubin та ін. (478) досліджували вплив тривалості нейтропенії на відповідь на емпіричну антимікробну терапію у пацієнтів з лихоманкою невизначеного походження (478). Пацієнти з менш ніж за 7 днів нейтропенії мали 95% відповіді на початкову антимікробну терапію, порівняно з 32% пацієнтів з нейтропенією понад 14 днів ( $P < 0,001$ ); однак проміжні періоди від 7 до 14 днів мали рівень відповіді 79% (478).

Відновлення кісткового мозку є важливим фактором, який впливає на кінцевий результат під час епізоду фебрильної нейтропенії. У певних підгрупах пацієнтів можна очікувати затримку відновлення кісткового мозку (наприклад, пацієнти, які мали кілька циклів мієлосупресивної хіміотерапії, реципієнти ТГК, пацієнти з виявленими метастазами у кістковому мозку, пацієнти, які отримали променеви терапію на зону тазу, хребта або довгі кістки). Більшість пацієнтів із

солідними пухлинами мають нейтропенію, яка триває менше 7 днів і вони, як правило, низького ризику. Декілька досліджень продемонстрували здатність клініцистів передбачати очікувану тривалість нейтропенії. У проспективних дослідженнях у пацієнтів із низьким ризиком захворюваності та смертності при фебрильній нейтропенії використовувалася, як критерій відповідності. Клініцистам вдалося правильно ідентифікувати пацієнтів із очікуваною короткою тривалістю нейтропенії (тобто менше ніж 7-10 днів) у понад 80% випадків (472,473,479), що вказує на те, що тривалість нейтропенії може бути одним з кількох факторів у відборі пацієнтів для амбулаторного лікування пацієнтів з фебрильною нейтропенією.

### ***Оцінювання пацієнтів з фебрильною нейтропенією для амбулаторної терапії***

Амбулаторна терапія стала звичною практикою у пацієнтів з низьким ризиком при фебрильній нейтропенії. Кілька одноцентрових клінічних досліджень загалом підтверджують перехід лікування пацієнтів з низьким ризиком на амбулаторне лікування; лікарня не завжди є безпечним місцем для пацієнтів з низьким ризиком, враховуючи підтверджені ризики госпіталізації (480,481). Однак, не всі центри обладнані для проведення амбулаторного лікування, і деякі пацієнти з лихоманкою не є підходящими кандидатами. Ранній успіх цього типу терапії був заснований на здатності точно визначити індивідуальний ризик розвитку ускладнень, пов'язаних з інфекцією, та наявність належної інфраструктури для лікування та моніторингу.

Після визначення рівня ризику його можна використовувати для визначення відповідного місця лікування та шляху введення антибіотиків широкого спектру дії. Група експертів рекомендує пацієнтам з високим ризиком проводити госпітальну допомогу із застосуванням в/в терапії широкого спектру дії (дивись *Початкову оцінку ризику пацієнтів з фебрильною нейтропенією у алгоритмі*). Пацієнти з низьким ризиком можуть лікуватись у лікарні пероральними або в/в антибіотиками, в амбулаторній клініці або вдома, якщо можна забезпечити подальше спостереження (тобто 24 години на добу, 7 днів на тиждень). Амбулаторну терапію слід розглядати лише для пацієнтів з низьким ризиком, які погоджуються на домашній догляд, мають телефон та доступ до відділень невідкладної допомоги, мають адекватну та сприятливу домашню обстановку та знаходяться в межах 1 години шляху від медичного центру або кабінету лікаря. Амбулаторна терапія потребує періоду ранньої оцінки та періоду спостереження від 2 до 12 годин (категорія 2B) (див. *Амбулаторна терапія у пацієнтів з низьким ризиком у алгоритмі*). Оцінка потребує ретельного огляду, огляду лабораторних результатів, перегляду соціальних критеріїв щодо домашньої терапії (як описано вище) і оцінки того, чи прийнятні пероральні антибіотики. Період спостереження використовується для підтвердження, що пацієнт відноситься до групи низького ризику та впевненості у клінічній стабільності пацієнта; ввести першу дозу антибіотиків і спостерігати за будь-якими реакціями; організувати плани виписки для домашнього та подальшого спостереження; та забезпечити навчання пацієнтів.. Телефонне спостереження

має проводитись протягом 12 - 24 годин. Ця оцінка і спостереження можуть бути проведені під час короткого перебування у лікарні або у амбулаторному підрозділі чи кабінеті лікаря, де працюють кваліфіковані медичні працівники. Спеціалісти, які проводять ранню оцінку та спостереження, мають бути добре підготовленими (наприклад, лікар, медична сестра, асистент лікаря та/або практикуюча сестра) і повинні мати досвід і знання у веденні пацієнтів з фебрильною нейтропенією.

#### ***Амбулаторне лікування***

Амбулаторне антимікробне лікування може складатися з антибіотиків широкого спектру дії в/в, які вводяться вдома або у клініці, або пероральний режим для ретельно відібраних пацієнтів (482). Для окремих пацієнтів з низьким ризиком у якості перорального режиму вибору розглядається комбінація ципрофлоксацину з амоксициліном/клавуланатом на основі добре спланованих рандомізованих досліджень (категорія 1) (дивись *Амбулаторна терапія у пацієнтів з низьким ризиком* у алгоритмі). Хоча деякі з цих досліджень проводились в стаціонарних умовах, вони продемонстрували ефективність пероральної комбінації у порівнянні зі стандартною в/в терапією у популяції з низьким ризиком (468,483,484). Ципрофлоксацин і кліндаміцин є прийнятною альтернативою у пацієнтів з алергією на пеніцилін (3,16). Однак, монотерапія ципрофлоксацином не розглядається Робочою групою як адекватний препарат широкого спектру через неоптимальне покриття грам-позитивних мікроорганізмів та потенційну можливість серйозних проривних інфекцій, спричинених стрептококами групи *viridans* (425). Тим не менш, декілька невеликих досліджень використовували високі дози перорального ципрофлоксацину у пацієнтів низького ризику з фебрильною нейтропенією (485-487).

Моксифлоксацин (категорія 1) — це фторхінолон нового покоління, який продемонстрував свою безпеку у пацієнтів низького ризику з фебрильною нейтропенією (488). У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні моксифлоксацин, який приймали один раз на день, порівнювався з ципрофлоксацином та амоксициліну/клавуланової кислотою двічі на день в лікуванні пацієнтів з раком низького ризику з фебрильною нейтропенією (489). Низький ризик визначався як бал MASCC більший 20, що є еквівалентним частоті ускладнень менше 10%. З 333 пацієнтів, пролікованих у цьому дослідженні 169 отримували моксифлоксацин, а 169 були проліковані комбінацією з ципрофлоксацином. Успіх терапії спостерігався у 80% пацієнтів, пролікованих моксифлоксацином, у порівнянні з 82% пацієнтів, які отримували у комбінації з ципрофлоксацином (95% CI, -10% - 8%;  $P=NS$ ). Незважаючи на однакові показники успіху терапії, причини неефективності лікування відрізнялись у двох групах. Ліковані моксифлоксацином пацієнти мали більшу кількість мікробних ускладнень, включно з стійкою або проривною резистентністю, в той час як пацієнти, яким давалась терапія комбінацією з ципрофлоксацином мали здебільшого непереносимість препарату або побічні ефекти, які призводили до неефективності лікування. Кількість пацієнтів, які

проліковані моксифлоксацином у порівнянні з комбінацією ципрофлоксацину з серйозними побічними подіями (6% проти 8%,  $P=0,23$ ) або будь-якими побічними діями (44% проти 52%;  $P=0,13$ ) була подібною. Моксифлоксацин має більш тривалий період напіввиведення, що дозволяє застосовувати один раз на добу. Він є більш активним проти грам-негативних бактерій, однак має обмежену активність проти *P. aeruginosa* у порівнянні з ципрофлоксацином. Таким чином, обидва ці види лікування є рекомендованими для пацієнтів з низьким ризиком при фебрильній нейтропенії, але вибір може залежати від місцевої резистентності та характеру інфекції.

Два інших фторхінолони, левофлоксацин та офлоксацин, були випробувані для лікування пацієнтів низького ризику з фебрильною нейтропенією. Левофлоксацин є рекомендацією категорії 2A після досліджень, що продемонстрували безпечність та ефективність (87,88) (дивись *Антибактеріальна профілактика*). Дані самостійного опитування у 2008 року показали, що 50% онкологів використовували левофлоксацин як емпіричну терапію у пацієнтів низького ризику з фебрильною нейтропенією (490). Офлоксацин був безпечним у пацієнтів низького ризику з фебрильною нейтропенією у рандомізованому дослідженні, хоча ранні смерті у негоспіталізованих пацієнтів у цьому дослідженні вказали на потребу у ретельному моніторингу (472). Офлоксацин наразі не рекомендований.

#### ***Рекомендації щодо амбулаторної терапії***

Робоча група відчуває, що амбулаторна терапія фторхінолонами має базуватись на надійній грам-негативній бацилярній активності антибіотику, яка включає *P. Aeruginosa*, і локальній антибактеріальній чутливості. Ципрофлоксацин плюс амоксицилін/клавуланат (або ципрофлоксацин плюс кліндаміцин у пацієнтів з алергією на пеніцилін) є стандартною амбулаторною схемою прийому пероральних антибіотиків для пацієнтів з низьким ризиком з фебрильною нейтропенією. Також є докази на підтримку монотерапії хінолоном у цій групі.

Моксифлоксацин (категорія 1) і левофлоксацин (категорія 2A) рекомендується пацієнтам як монотерапія хінолонами. Ці рекомендації щодо амбулаторного лікування фебрильної нейтропенії, базованих на хінолонах, застосовуються лише у пацієнтів з низьким ризиком, які не отримували хінолони як профілактику. До того ж, щоб пацієнт з низьким ризиком отримував перорально антибіотики, пацієнт не повинен мати нудоту або блювання і повинен бути здатен переносити пероральні препарати (дивись *Амбулаторна терапія у пацієнтів з низьким ризиком* у алгоритмі). В/в терапія може також використовуватись для амбулаторного лікування пацієнтів з низьким ризиком з фебрильною нейтропенією, якщо лікування проводиться або вдома, або у стаціонарі (дивись *Амбулаторна терапія у пацієнтів з низьким ризиком* у алгоритмі). У нерандомізованих або невеликих відкритих дослідженнях було вивчено декілька амбулаторних схем в/в лікування для пацієнтів з низьким ризиком, які включали в/в цефтазидим, імipенем/циластатин і азтреонам плюс кліндаміцин (3,398,468,470,473,491).

Прийом один раз на добу цефтріаксону використовувався для емпіричної антибіотикотерапії у кількох непорівняльних досліджень у центрах, де *Pseudomonas* не є поширеним патогеном (492). Однак, більшість ізолятів *P. aeruginosa* резистентні до цефтріаксону. Хоча цефтріаксон, комбінований з аміноглікозидом один раз на добу, є зручною схемою для амбулаторного в/в введення, аміноглікозид без антипсевдомонадного бета-лактаму може бути не ефективним проти *P. aeruginosa*, який залишається рідкісним, але потенційно летальним збудником. Таким чином, робоча група не може рекомендувати цефтріаксон (з або без аміноглікозиду) у якості емпіричної терапії фебрильної нейтропенії. При застосовуванні даної схеми має бути обмеження пацієнтів з низьким ризиком у центрах, де інфекція *P. aeruginosa* зустрічається рідко. Окрім антимікробного спектру, інші фактори, які слід враховувати при виборі амбулаторного режиму включають стабільність відновлених препаратів, здатність керувати інфузіями в/в та ЦВК.

### ***Спостереження за амбулаторними пацієнтами з фебрильною нейтропенією***

Подальше лікування пацієнта може проводитись вдома у пацієнта або в кабінеті лікаря чи клініці. Робоча група рекомендує щодня обстежувати пацієнтів під час лихоманки, хоча деякі експерти зазначають, що рідше спостереження може бути доцільним після зниження температури (дивись *Амбулаторна терапія у пацієнтів з низьким ризиком* у алгоритмі). Перші 72 години після початку емпіричної терапії пацієнта слід щодня обстежувати вдома або у клініці для виявлення відповіді на лікування, ознаки токсичності та дотриманні режиму лікування. Якщо захворювання відповідає на лікувальня, тоді щоденний нагляд по телефону є достатнім. Повернення у клініку рекомендується при будь-якому позитивному посіві, при стійкій або рецидивній появі температури через 3 - 5 днів, якщо розвиваються серйозні інфекції або побічні дії, якщо пацієнт не може продовжувати призначену схему лікування антибіотиками (наприклад, непереносимість перорального прийому) або для в/в інфузії антибіотиків.

### **ЕМПІРИЧНА ПРОТИГРИБКОВА ТЕРАПІЯ ПРИ ПЕРСИСТУЮЧІЙ ФЕБРИЛЬНІЙ НЕЙТРОПЕНІЇ**

Емпірична протигрибкова терапія при персистуючій фебрильній нейтропенії, яка не відповідає на антибактеріальні препарати широкого спектру дії, розпочинають у пацієнтів з нейтропенією, які як відомо мають ризик інвазивних грибкових інфекцій, але у яких не було раннього виявлення цих інфекцій після клінічного обстеження та збору культур (6,493-496). Традиційно, емпірична протигрибкова терапія починається через 4 дні або більше емпіричної антибіотикотерапії фебрильної нейтропенії у пацієнтів, які лишаються фебрильними або мають рецидивну лихоманку (дивись *Результати щоденного моніторингу* у алгоритмі). Час додавання емпіричної протигрибкової терапії залежить від ризику інвазивних грибкових інфекцій, однак зазвичай становить від 7 до 10 днів фебрильної нейтропенії, незважаючи на емпіричну

антибіотикотерапію. У пацієнтів з високим ризиком щодо грибкових інфекцій (наприклад, нейтропенія продовжується  $> 10$  днів, реципієнти алогенної ТСГК, лікування високими дозами кортикостероїдів), група експертів настанови NCCN рекомендує додавання емпіричних протигрибкових препаратів через 4 дні, якщо пацієнт не отримує профілактику з препаратами з протигрибковою дією. Концепція використання емпіричної протигрибкової терапії була створена у 1970-х та 1980-х роках, коли біля 20% пацієнтів, які отримували лікування від гострої лейкемії або після проведення ТСГК, розвивалася інвазивна грибкова інфекція, викликана штамами *Candida* або *Aspergillus*, на 20 день нейтропенії (497). Токсичність амфотерицину В обмежує його використання у якості рутинної профілактики, що призвело б до впливу токсичного препарату на більшу кількість пацієнтів протягом тривалого періоду у порівнянні з емпіричною терапією. З широким використанням флуконазолу у якості профілактики у 1990-х роках серед пацієнтів високої групи ризику з гострими лейкеміями і у реципієнтів ТСГК частота інвазивного кандидозу у цих пацієнтів значно знизилась, хоча відбувся прорив кандидемії, викликані резистентними до флуконазолу штамами (73,103). Емпірична протигрибкова терапія при терапії фебрильної нейтропенії головним чином включає переключення з флуконазолу на амфотерицин В щоб розширити спектр протигрибкових засобів з включенням грибків роду *Aspergillus*. Потім L-AmB довів свою більшу безпечність і таку саму ефективність, які звичайний амфотерицин В для емпіричної протигрибкової терапії (498).

Препарати амфотерицину В розцінюються як рекомендації категорії 2В для профілактики та емпіричної протигрибкової терапії при персистуючій або рецидивуючій фебрильній нейтропенії невідомої етіології на основі їх токсичності і доступності більш безпечних та настільки ж ефективних альтернативних препаратів. У випадках з більш сильною підозрою на грибкову інфекцію, ніж лише на фебрильну нейтропенію (наприклад, новий легеневий вузлик у пацієнта з температурою і подовженою нейтропенією), використання амфотерицину В (або активного протигрибкового азолу або ехінокандину) має розглядатись в очікуванні додаткової діагностичної оцінки. Загалом, ліпідним формам амфотерицину В надається перевага порівняно зі звичайними препаратами через меншу їх токсичність (499). Ця рекомендація є більш сильною для пацієнтів із факторами ризику гострої ниркової недостатності, такими як наявне захворювання нирок, реципієнти ТСГК та одночасне застосування нефротоксичних препаратів (174,175,500).

Флуконазол успішно був використаний як емпірична терапія при фебрильній нейтропенії у пацієнтів, які не отримують профілактику, однак має обмеження через відсутність протигрибкової дії (501,502). В/в з подальшим пероральним розчином ітраконазолу був так само ефективним, як і звичайний амфотерицин В, однак менш токсичним, коли використовувався як емпірична терапія у відкритому рандомізованому дослідженні (503); це призвело до схвалення FDA перорального розчину ітраконазолу за цими показаннями. В/в ітраконазол більше не доступний у Сполучених Штатах. Ітраконазол у вигляді

капсул має нестабільну біодоступність при пероральному застосуванні, тому не підходить для емпіричної протигрибкової терапії. Крім того, капсульна форма використовується з обережністю при одночасному застосуванні з антагоністами гістамінових H<sub>2</sub> рецепторів гістаміну та ІПП, оскільки ці медикаменти можуть знижувати всмоктування капсул ітраконазу (120). Ітраконазол має негативний інотропний ефект і протипоказаний пацієнтам із ознаками плуночкової дисфункції або вродженою серцевою вадою у анамнезі (120).

Вориконазол був порівняним з L-AmB у відкритому рандомізованому дослідженні емпіричної протигрибкової терапії (N=837 пацієнтів, 72% зі злоякісними гематологічними захворюваннями) (504). Загальний рівень успіхів щодо попередження інвазивних грибкових інфекцій становив 26% з вориконазолом та 31% з L-AmB. Емпіричний вориконазол був пов'язаний з меншою кількістю проривних грибкових інфекцій (1,9% проти 5,0%;  $P = 0,02$ ) з найбільшою протективною користю для попередньо визначених пацієнтів високого ризику (рецидивуюча гостра лейкемія і алогенна ТСГК). Оскільки не менша ефективність вориконазолу порівняно з L-AmB не була продемонстрована у цьому дослідженні на основі заздалегідь визначених критеріїв, вориконазол не отримав схвалення FDA для використання у якості емпіричної терапії (494,505). Вориконазол є препаратом вибору (категорія 2B) для емпіричної терапії у пацієнтів з високим ризиком інвазивної грибкової інфекції.

Ехінокандини є активними проти штамів *Candida* і *Aspergillus*, однак мають ненадійну дію проти більшості інших умовно-патогенних грибів. Каспофунгін був порівняний з L-AmB як емпірична терапія проти грибкових інфекцій у рандомізованому подвійно-сліпому дослідженні у пацієнтів з персистуючою фебрильною нейтропенією (N=1095) (506). Загальний рівень успіху становив 34% у реципієнтів як каспофунгіну, так і L-AmB. Пропорція пацієнтів, які вижили щонайменше 7 днів після терапії, була більша у групі з каспофунгіном (92,6% проти 89,2%,  $P=0,05$ ). Частота проривних грибкових інфекцій і зниження температури під час нейтропенії були подібними в обох групах. Серед пацієнтів із початковою інвазивною грибковою інфекцією рівень успіху був вищим з каспофунгіном проти L-AmB (52% проти 26%;  $P=0,04$ ) і рівень смертності був нижчим з каспофунгіном (11% проти 44% з L-AmB) (506). Пов'язана з прийомом препарату токсичність і передчасна відміна через пов'язані з прийомом препарату, були значно нижчими у тих, хто отримував каспофунгін. Це дослідження підтверджує, що каспофунгін це вибір для емпіричної протигрибкової терапії. Каспофунгін схвалений для використання в якості емпіричного лікування ймовірної грибкової інфекції у пацієнтів з фебрильною нейтропенією (507). Мікафунгін порівнювався з вориконазолом у відкритому рандомізованому дослідженні мультидисциплінарної групи як емпірична протигрибкова терапія у пацієнтів з гематологічними злоякісними захворюваннями і фебрильною нейтропенією. Це дослідження не виявило суттєвих відмінностей у клінічній ефективності між двома методами лікування, хоча припинення лікування через побічні ефекти менш часто траплялись у



пацієнтів, які лікувались мікафунгіном (508). Інший ехінокандин, анідулафунгін, не вивчався спеціально для емпіричної протигрибкової терапії; однак, деякі члени робочої групи вважають, що це ймовірно ефективне, виходячи з даних щодо каспофунгіну та мікафунгіну.

Посаконазол і ізавуконазол може розглядатись для пацієнтів, які мають інвазивні рефрактерні інфекції, або хто має непереносимість препаратів амфотерицину В. Жоден препарат не схвалений FDA як первинна або інвазивна рефрактерна терапія інвазивної грибкової інфекції.

Неясно, чи пацієнти, які вже отримували активну протигрибкову профілактику, мають згодом отримати емпіричну протигрибкову терапію з додатковим або іншим протигрибковим препаратом виключно на основі стійкої фебрильної нейтропенії (509). Один із підходів був оцінити таких пацієнтів за допомогою КТ-скануванням грудної клітини високої роздільної здатності для пошуку підозрілих на інвазивне грибкове захворювання уражень. КТ в цьому випадку не підтверджена, однак це розумний підхід разом з ретельним фізикальним обстеженням та посівами крові для виявлення джерела стійкої нез'ясованої лихоманки у пацієнтів з нейтропенією. Лабораторні маркери (такі як сироватковий галактоманан і бета-глюкан) мають важливі обмеження включно з хибнонегативними результатами у деяких пацієнтів, які вже отримують профілактику або емпіричні протигрибкові препарати (510,511). Метааналіз показав, що чутливість тесту на галактоманан для підтвердження аспергільозу становить лише 70% серед пацієнтів з злоякісними гематологічними захворюваннями і 82% серед реципієнтів ТСГК (512). Однак, ці аналізи на основі антигенів мають високе негативне прогностичне значення за відсутності протигрибкової терапії.

У пацієнтів, які проходили хіміотерапію з приводу гострих лейкозів і отримували лише активну протигрибкову профілактику флуконазолом, у 3% - 4% розвинулись інвазивні грибкові інфекції, незважаючи на профілактику (100,105). Очікується, що емпірична протигрибкова терапія з протигрибковою активністю буде приносити користь цій невеликій кількості пацієнтів, не приносячи більшого ризику токсичності.

Превентивна протигрибкова терапія використовує характерні зміни на КТ грудної клітини або синусів, лабораторні маркери або обидва, ці варіанти щоб ініціювати модифікацію протигрибкової схеми, замість того, щоб надавати емпіричні протигрибкові препарати усім пацієнтам із стійкою фебрильною нейтропенією. Maertens з колегами (513) оцінили превентивну стратегію включення L-AmB у пацієнтів високого ризику з нейтропенією (які отримували профілактику флуконазолом) на основі таких попередньо визначених тригерів включно з серією позитивних тестів сироватки на галактоманан, бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ), який вказує на грибкову інфекцію та/або підозрілої КТ грудної клітини у пацієнтів із стійкою лихоманкою або з ознаками інвазивної грибкової інфекції. Загалом було оцінено 136 епізодів лікування (у 88 пацієнтів). Серед них фебрильна нейтропенія розвинулась у 117 випадках, з яких 35% відповідали б існуючим критеріям емпіричної протигрибкової терапії. З

використанням превентивної стратегії протигрибкова терапія проводилась у 7,7% (9 з 117 епізодів фебрильної нейтропенії) пацієнтів а не у третини пацієнтів, які могли отримати її лише через лихоманку. (513). До того ж серопозитивність на галактоманан призводила до раннього початку протигрибкової терапії у 10 епізодах без температури. Цей підхід виявив усі випадки інвазивного аспергільозу, однак пропустив 1 випадок інвазивної грибової інфекції, яка включала дисемінований зігомкозом, який призвів до смерті. Два випадки “проривної” кандидемії були виявлені звичайними культуральними методами та успішно проліковані (513). У рандомізованому дослідженні на пацієнтах з фебрильною нейтропенією превентивна стратегія була пов’язана з підвищенням частоти ймовірних або доведених інвазивних грибових інфекцій (9% проти 3% у емпірично пролікованій групі;  $P < 0,05$ ), хоча і без підвищення загальної смертності та безумовно зі зниженням вартості протигрибкових лікарських засобів у порівнянні з емпіричною терапією (514). У сукупності експертна група вважає докази, що підтверджують превентивну протигрибкову терапію, занадто попередніми, щоб підтримувати його рутинне використання.

## **СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ПАЦІЄНТАМИ З ФЕБРИЛЬНОЮ НЕЙТРОПЕНІЄЮ**

Важливо щоденне обстеження медичним працівником, який має досвід у лікуванні пацієнтів з фебрильною нейтропенією. Щоденне обстеження повинно бути зосереджено на специфічній за місцем оцінці, а в усіх ускладнених випадках прогресуючої інфекції слід розглядати консультацію інфекціоніста. Щоденне спостереження має включати оцінку відповіді на емпіричну антибактеріальну терапію, як у відношенні тенденції температури, так і змінах у будь-яких ознаках та/або симптомах інфекції. Час до зниження температури коливається від 2 до 7 днів (у середньому 5 днів) у фебрильних пацієнтів з раком при нейтропенії, які отримують відповідну початкову антибіотикотерапію (515). Цю швидкість відповіді на підвищення температури слід враховувати при оцінці потреб у зміні початкових антибіотиків; вибіркоче додавання або зміна для стійкої лихоманки не рекомендуються за відсутності клінічних або мікробіологічних доказів. Очікуване повільне зниження температури також ускладнює прийняття рішень відносно потреби у додаткових посівах крові. Хоча деякі експерти рекомендують щоденні посіви крові доки пацієнт не стане афебрильним, зростаюча доказовість показує, що щоденні посіви крові непотрібні пацієнтам зі стабільною нейтропенією та стійким підвищенням температури невідомої етіології (516). Як частина спостереження, пацієнти мають також оцінюватись щодо потенційної токсичності лікарських засобів за функціональними тестами роботи печінки та нирок (загалом з проведенням щонайменше двічі на тиждень).

Сучасні системи бактеріального посіву крові (такі як культуральна система безперервного моніторингу ВАСТЕК) може виявляти від 90% до 100% бактеріальних збудників крові протягом 48 годин від посіву. З цієї причини рутинне призначення додаткових посівів крові до отримання результатів

попередніх посівів не рекомендується. Щоденний аналіз попередньо отриманих посівів має вирішальне значення і робоча група рекомендує документувати очищення крові від бактеріальних або грибкових інфекцій за допомогою повторного посіву крові. Загальний ефект на початкову емпіричну антибактеріальну терапію слід оцінювати через 3 - 5 днів після початку емпіричної терапії.

***Подальша терапія клінічно стабільних пацієнтів, що відповіли на терапію***

Пацієнти, які мають інфекції, та відповідають на емпіричну терапію, мають продемонструвати тенденцію до зниження температури, показати стабільність або покращення ознак і симптомів інфекції, а також бути гемодинамічно стабільними. Для цих пацієнтів зміна початкового емпіричного режиму не потрібна, і якщо пацієнти належним чином розпочали прийом препарату для грампозитивних резистентних інфекцій, вони мають продовжувати цю терапію. Якщо пацієнти отримували препарат для грам-позитивних резистентних інфекцій як частину їх початкової емпіричної терапії, але у них не було виявлено збудника або місця інфекції що виправдовує таке лікування, то терапія має бути відмінена. Подібно цьому необхідність емпіричної грам-негативної терапії має бути переоцінена. Загалом рекомендується продовжувати прийом антибіотиків, доки ANC не досягне 500 клітин/мкл чи більше та буде зростати (дивись *Результати щоденного моніторингу* у алгоритмі).

Пацієнти з температурою невідомого походження, які швидко стають афебрильними швидко після початку емпіричної антибактеріальної терапії можуть припинити прийом емпіричних антибіотиків при відновленні ANC ( $ANC \geq 500$  нейтрофілів/мкл) якщо при цьому рівень нейтрофілів ймовірно продовжує підвищуватись (пацієнти часто отримують фактор росту). Ця рекомендація передбачає, що пацієнт клінічно здоровий і не має гарячки щонайменше протягом 24 годин до припинення прийому антибіотиків. Пацієнти, які стають афебрильними, однак лишаються з постійною нейтропенією ( $ANC < 500$  нейтрофілів/мкл), мають отримувати більш подовжений курс антибіотикотерапії до зникнення нейтропенії, хоча слід розглянути можливість деескалації до профілактичного призначення антибіотиків (517) (дивись *Результати щоденного моніторингу* у алгоритмі). Пацієнти з меншим ризиком також можуть бути переведені на пероральні антибіотики, доки їхня нейтропенія не зникне (наприклад, 500 мг ципрофлоксацина кожні 8 годин плюс 500 мг амоксициліна/клавуланата калію кожні 8 годин).

***Подальша терапія у пацієнтів із постійною гарячкою, але гемодинамічно стабільних***

Пацієнти з повторенням температури мають бути переоцінені відповідно для визначення потреби або зміни лікування антибіотиками або додавання протигрибкової терапії. За гемодинамічно стабільним пацієнтом із стійкою гарячкою невідомої етіології можна безпечно спостерігати, не змінюючи початкову антимикробну терапію. Модифікації початкової емпіричної антибіотикотерапії повинні ґрунтуватися на конкретних нових клінічних

результатах та/або нових мікробіологічних результатах; лише одна температура не має спричиняти змін антимікробної терапії. Винятком є розгляд емпіричної протигрибкової терапії у пацієнтів, які мають стійку або рецидивуючу лихоманку після 4 - 7 днів емпіричної антибіотикотерапії та які не отримують активну протигрибкову профілактику (дивись *Результати щоденного моніторингу* у алгоритмі). Підтверджені інфекції зазвичай лікуються залежно від локалізації, збудника та принаймні до одужання ANC (дивись *Специфічні за місцем оцінка та лікування інфекцій*).

***Подальша терапія у пацієнтів, які не відповідають на лікування, клінічно нестабільних пацієнтів***

Хоча під час фебрильної нейтропенії температура знижується повільно, стійка лихоманка може бути результатом неінфекційної етіології, такої як лихоманка, викликана ліками. Персистенція температури може також представляти неадекватне лікування інфекційного процесу, такого як небактеріальна інфекція (грибкова або вірусна), бактеріальну інфекцію, яка є резистентною до емпіричних антибіотиків, інфекцію венозного доступу або закритого простору, недостатній рівень антимікробних препаратів у сироватці крові. Важливо визнати, що підтверджена інфекція глибоких тканин може зайняти більше часу, ніж лихоманка невідомої етіології, щоб відповісти на антимікробну терапію. У цих випадках щоденна оцінка клінічного поліпшення або невдачі залежить від рентгенологічних, культуральних даних і даних клінічного обстеження, а також від тенденцій підвищення температури. Незвичайні інфекції (наприклад, токсоплазмоз) можуть ускладнити нейтропенію, особливо якщо також застосовуються імунодепресанти (наприклад, високі дози кортикостероїдів). Робоча група наполегливо рекомендує консультацію спеціаліста з інфекційних захворювань у цих пацієнтів.

Пацієнтів, у яких зберігається постійна або періодична лихоманка, не спостерігається покращення ознак/симптомів інфекцій, мають постійні позитивні посіви крові та/або гемодинамічно нестабільні, слід вважати такими, що не відповідають на початкову емпіричну антимікробну терапію. Ці пацієнти становлять серйозну проблему лікування та мають підвищений ризик захворюваності та смертності, пов'язаної з інфекцією. Для таких пацієнтів охоплення антимікробними препаратами має бути розширене, щоб включити анаероби, резистентні грамнегативні палички та резистентні грампозитивні мікроорганізми, відповідно до клінічних показань. Протигрибкова терапію може розглядатись у пацієнтів з температурою, яка триває протягом 4 або більше днів після початку емпіричної антибіотикотерапії (дивись *Результати щоденного моніторингу* у алгоритмі). Відсутність відповіді може свідчити про інфекцію патогеном, стійким до антимікробної терапії, що використовується, недостатній рівень антибіотика(ів) у сироватці крові або тканинах, інфекцію судинної ділянки (тобто інфекція катетера або «закритого простору») або другої інфекції. Деякі підтверджені інфекції не реагують на відповідну терапію через супутню глибоку нейтропенію. Якщо можливо, лікування слід оптимізувати за

допомогою комбінацій антибіотиків широкого спектру дії, які мінімізують токсичність інших органів.

Як NCCN (663), так і ASCO (518) мають рекомендації щодо профілактичного використання колонієстимулюючих факторів (КСФ) у пацієнтів з нейтропенією (див. Рекомендації NCCN щодо міелоїдних факторів росту). Незрозуміло, чи корисні ці препарати як допоміжна терапія при встановлених інфекційних подіях. Хоча дані, що підтверджують їх використання, обмежені, слід розглянути додаткову терапію Г-КСФ або гранулоцитарно-макрофагальним ЦСФ (ГМ-КСФ) (категорія 2В) у пацієнтів з нейтропенією з серйозними інфекційними ускладненнями, такими як пневмонія, інвазивні грибкові інфекції або будь-які типи прогресуючої інфекції.

### ***Деескалація та тривалість терапії у пацієнтів із підтвердженими інфекціями***

Цілеспрямоване лікування підтверджених інфекцій слід продовжувати для пацієнтів, чії інфекції реагують на терапію. Необхідність продовження емпіричної грамнегативної терапії у цих пацієнтів може бути переоцінена, припиняючи грамнегативну терапію, якщо необхідно (519). Тривалість і деескалація антимікробної терапії продиктована 1) основним місцем інфекції; 2) збудник(и); 3) клінічним станом пацієнта, відповідь на лікування та відновлення нейтрофілів (дивись *Спостереження за терапією відповідаючого захворювання* у алгоритмі). Наприклад, більшість інфекцій шкіри та м'яких тканин можнавилікувати за допомогою 7–14 днів терапії. Для більшості бактеріальних інфекцій кровотоку зазвичай достатньо 7-14 днів терапії, з більшою тривалістю (10-14 днів) рекомендується для грамнегативних або більш складних бактеріємій. Для всіх інфекцій крові, викликаних *S. aureus* лікування має продовжуватись щонайменше 4 тижні після отримання першого негативного посіву крові. У випадках ендоваскулярного ураження може знадобитися продовження лікування. Лікування інфекцій кровотоку, викликаних грибами, слід продовжувати щонайменше на два тижні після отримання першого негативного результату посіву крові. Рекомендоване видалення катетеру при септичному флебіті, тунельній інфекції або інфекції кишені порту і якщо інфекція кровотоку спричинена *Candida*, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium jeikeium*, *Acinetobacter*, *Bacillus*, атиповими мікобактеріями, дріжджами, грибами, VRE, *Stenotrophomonas maltophilia* та іншими мультирезистентними до ліків мікрорганізмами. Тривалість лікування, яка триває від 7 до 14 днів зазвичай показана при інфекціях легень (наприклад, бактеріальна пневмонія) або синусів (520). Складна інтраабдомінальна інфекція, така як тифліт, слід лікувати, доки всі ознаки інфекції не зникнуть і пацієнт одужав від нейтропенії. При грибкових інфекціях *Candida* лікування має продовжуватись щонайменше 2 тижні після документування першої негативного результату посіву крові. Інвазивна грибкова інфекція (наприклад, аспергільоз) зазвичай вимагає лікування як мінімум на 12 тижнів.

Тривалість лікування ВПГ (неускладненого, локалізованого захворювання шкіри) і ВВВ (неускладнене, локалізоване захворювання в одному дерматомі)

інфекцій, як правило, становить від 7 до 10 днів (521-523). Небезпечні для життя інфекції, такі як інвазивні гриби або ЦМВ, потребують індивідуальних курсів терапії, які часто тривають. Тривалість протиінфекційної терапії може потребувати подовження, якщо під час лікування значної інфекції потрібна подальша хіміотерапія. Це може статися з інфекціями, які ускладнюють лікування лейкемії або лімфоми, коли потрібні численні цикли інтенсивної хіміотерапії.

У пацієнтів з грипом осельтамівір схвалений протягом 5 днів для амбулаторних пацієнтів, які в усьому іншому є здоровими особами з неушкодженою імунною системою. У пацієнтів із сильним імунодефіцитом слід розглянути довший курс лікування (наприклад, щонайменше 10 днів), який триває до зникнення симптомів.

Пацієнти з підтвердженими інфекціями, у яких спостерігається афебрильність після початку емпіричного режиму антибіотикотерапії та які мають низький ризик ускладнень, пов'язаних з інфекцією, можуть бути кандидатами на амбулаторне лікування антибіотиками. Схема лікування, чи пероральний чи в/в має відповідати фебрильній нейтропенії та мати активність проти конкретної інфекції.

#### ***Розвиток клінічної нестабільності при проведенні антибактеріальної терапії***

Важливо розпізнати ранні ознаки прориву інфекції після початку антибактеріальної терапії. Хоча стійка фебрильна нейтропенія сама по собі не є показанням для зміни антибактеріального режиму, ознаки прориву інфекції повинні спонукати до додаткового обстеження та розгляду модифікації терапії.

Нові дані, що вказують на сепсис (наприклад артеріальна гіпотензія, тахікардія, зміни психічного стану, дисфункція органів) потребують наступного: 1) повторного фізикального обстеження для виявлення джерела інфекції; 2) повторних посівів крові; 3) розгляд рентгенологічних досліджень; 4) емпіричної модифікації антимікробної терапії в очікуванні результатів посівів (419). Інформація про попереднє використання антибіотиків і місцеві моделі чутливості грам-негативних патогенів повинна керувати емпіричними змінами. Емпіричне додавання ванкоміцину є виправданим у нестабільних пацієнтів. У пацієнтів, що отримують цефтазидим, слід враховувати можливість проривних інфекцій (або через грамнегативні палички, що продукують бета-лактамази розширеного спектру дії, або через грамнегативні палички, що продукують цефалоспориною) і доцільним є перехід на іміпенем/циластатин або меропенем до результатів посівів. *Stenotrophomonas maltophilia* або стійка до карбапенему *P. aeruginosa* можуть спричинити проривні інфекції у пацієнтів, які отримують іміпенем/циластатин або меропенем; розглядається емпірична модифікація схеми з включенням піперациліну/тазобактаму, аміноглікозиду і ТМП/СМК. У пацієнтів, які не отримують системного протигрибкового препарату, слід ретельно розглянути можливість додавання флуконазолу або ехінокандину для можливої кандидемії. Схему антибіотикотерапії слід підібрати на основі результатів культурального дослідження та рентгенологічного дослідження.

### **Специфічна оцінка та лікування інфекцій**

Дана Настанова надає рекомендації щодо специфічної оцінки та терапії інфекцій порожнини рота та стравоходу, пазух носа, печінки, черевної порожнини, прямої кишки, місць доступу до судин, легенів, шкіри/м'яких тканин, сечовивідних шляхів та ЦНС. Цей розділ присвячений пацієнтам з нейтропенією або тих, хто іншим чином має значний імунодефіцит (наприклад, реципієнти ТСГК).

### **Інфекції рота та стравоходу**

Рот і стравохід є загальними місцями інфекції у пацієнтів з фебрильною нейтропенією. Вразливість місця обумовлена схильністю слизової рота та травного тракту до порушень через цитостатичну терапію, що може викликати мукозит. Нажаль, характеристики цих порушень не залежать від етіології, і важливі вірусні та грибові збудники часто розрізняються лише за допомогою мікробіологічного посіву. Емпірична антибіотикотерапія має враховувати ендогенну анаеробну флору та зміни у флорі порожнини рота, що може відбуватись при серйозних захворюваннях або застосуванні антибіотиків. Підвищена частота реактивації ВПГ і тяжкість цих інфекцій у пацієнтів з раком є добре відомим і їх можна запобігти. Частота реактивації ВПГ у пацієнтів з ослабленим імунітетом може досягати від 50% до 75%, однак є майже нульовою у тих, хто отримує профілактику відповідними противірусними препаратами (524). Інфекції ВПГ пов'язані з більш масштабним пошкодженням слизової оболонки, збільшенням вторинних інфекцій та значно тривалим часом загоєнням Baglin et al (525) повідомили, що пацієнти з фебрильною нейтропенією, у яких спостерігалася супутня реактивація ВПГ та які отримували відповідну противірусну терапію, кількість днів з лихоманкою значно зменшилася. (525). Виразки слизової оболонки порожнини рота можуть бути спричинені інфекціями ВПГ або грибовими джерелами. Необхідно провести посів для визначення патогенного мікроорганізму та розглянути додаткову противірусну або системну протигрибову терапію відповідно до результатів. Судинні ураження найчастіше спричинені інфекціями вірусів герпесу та мають лікуватись противірусними препаратами відповідно до результатів посіву (або інших діагностичних досліджень) (дивись *Початкова клінічна презентація: Рот/Слизові оболонки у алгоритмі*).

Системні або топічні протигрибові препарати можуть використовуватись для лікування молочниці. Через ризик кандидемії нейтропенічним пацієнтам рекомендується системна протигрибова терапія. Флуконазол рекомендований як перша лінія терапії молочниці (дивись *Початкова клінічна презентація: Рот/Слизові оболонки у алгоритмі*). Якщо немає ефекту доза флуконазолу може бути збільшена до 800 мг на добу (у дорослих з нормальною функцією нирок) (526). Хоча може виникнути перехресна резистентність між азолами, пероральний вориконазол або посаконазол є розумними варіантами перорального прийому при молочниці, яка резистентна до флуконазолу.

Ехінокандини можуть бути використані у пацієнтів з рефрактерним до азолу кандидозом слизової оболонки. Хоча препарати амфотерицину В є також ефективними, вони не рекомендуються через токсичність.

Молочниця разом із печінням за грудиною, хронічна нудота або одиофагія може викликати підозру на кандидозний езофагіт. Однак, кандидозний езофагіт може виникнути за відсутності молочниці ротової порожнини, особливо у пацієнтів, які отримують пероральні місцеві протигрибкові препарати. Остаточний діагноз кандидозного езофагіту ставиться ендоскопічно. Емпірична системна протигрибкова терапія часто використовується для лікування ймовірного кандидозного езофагіту.

Наявність молочниці сприяє розвитку езофагеального кандидозу у пацієнтів з симптомами, сумісними з езофагітом, хоча симптоми ВПГ і *Candida* езофагіту є подібними. Інші причини езофагіту (наприклад, радіаційний езофагіт, РТПХ стравоходу або шлунку) також викликають подібні симптоми. Пацієнтам з нейтропенією та іншим особам із сильним імунодефіцитом із симптомами, що вказують на езофагіт, слід розглянути пробне застосування флуконазолу та/або ацикловіру (5 мг в/в кожні 8 годин у пацієнтів із нормальною функцією нирок). ЦМВ езофагіт є рідким ускладненням нейтропенії, спричиненої хіміотерапією, і найчастіше спостерігається у реципієнтів алогенної ТСГК з РТПХ. Негативні результати спостереження ЦМВ під час ПЛР-досліджень зробили б захворювання ЦМВ дуже мало ймовірним. Якщо діагностовано ЦМВ езофагіт, слід розпочати лікування валганцикловіром або ганцикловіром. Фоскарнет чи цидофовір слід зарезервувати для ганцикловір-резистентного ЦМВ або для пацієнтів, які не переносять ганцикловір. Емпіричне лікування можна розглянути у пацієнтів із високим ризиком ЦМВ із симптомами, що вказують на езофагіт.

Для пацієнтів з езофагітом, які не відповідають на емпіричну терапію з цими препаратами, може розглядатись ретельна ендоскопія верхнього відділу з підтримкою тромбоцитами (за потреби) для взяття посівів. Біопсії тканини є золотим стандартом для діагностики інвазивних інфекцій стравоходу. Однак, ендоскопія та біопсія можуть бути пов'язані з ускладненнями у пацієнтів з глибокою нейтропенією та/або тромбоцитопенією; тому процедуру слід проводити з обережністю. Рентгенографічні процедури, такі як дослідження з барієм, не мають чутливості та додають мало клінічно значущої інформації; таким чином, вони не рекомендуються.

### **Сино-назальні інфекції**

Пазухи є поширеним місцем бактеріальної інфекції. Пацієнти з тяжкою і тривалою нейтропенією (тобто понад 10 днів) і реципієнти алогенної ТСГК з РТПГ є особливо сприйнятливі до інвазивних грибкових інфекцій. Цитотоксична терапія порушує природні очисні механізми в носових проходах та підвищує колонізацію. Попередня хронічна інфекція також може активізуватися на тлі нейтропенії. Синусит у ранній період нейтропенії (менше 7 днів) в основному спричинений респіраторними та грам-негативними бактеріями. У пацієнтів з



довготривалою нейтропенією або у пацієнтів, які отримують супутню терапію високими дозами кортикостероїдів, важливою небезпекою стають інвазивні грибкові інфекції. Початкові симптоми синуситу можуть бути слабкими. КТ сканування синусів високої роздільною здатністю є рентгенографічною процедурою вибору для оцінки пацієнтів з болем або чутливістю пазух, ерозіями у носі, однобічним набряком обличчя, однобічною сльозотечею або носовою кровотечею. МРТ, яка включає оцінку орбітального та кавернозного синусів, є корисною для оцінки проптозу ока або аномалій черепно-мозкових нервів (дивись *Початкова клінічна презентація: Синуси/Ніс* у алгоритмі). Ерозії кісток на КТ свідчать про інвазивне грибкове захворювання. Пацієнтам із симптомами та аномаліями на КТ слід проводити обстеження обстеження вуха, носу, горла і офтальмологічне обстеження з біопсією та посівом будь-яких аномальних тканин. Охоплення широкого спектру для аеробів та анаеробів підходить для пацієнтів з нейтропенією та іншим імунodefіцитом із синусовими інфекціями. Ванкоміцин (або інший активний грам-позитивний препарат) має додаватись при періорбітальному синуситі, який часто спричиняє *S.aureus*.

Ендоскопія синусів з біопсією та посівом часто потрібна для остаточного встановлення діагнозу, і її слід активно проводити у пацієнтів з високим ризиком грибкових інфекцій. Інвазивний грибковий синусит у пацієнтів зі злоякісними гематологічними захворюваннями і тривалою нейтропенією в основному спричинений штамами *Aspergillus* (*A.flavus* і *A.fumigatus*) і *Zygomycetes*. У дослідженні контрольованих випадків інвазивного аспергільозу і зігомікозу у пацієнтів із гострою лейкемією, або у реципієнтів аlogenної ТСКГ факторами ризику, які сприяли діагностиці зігомікозу включали грибковий синусит та використання вориконазолу (527). Ліпідна форма амфотерицину В має використовуватись при підозрі та підтвердженій інвазивній грибковій інфекції синусів в очікуванні результатів гістології та посівів. Ізавуконазолу сульфат або посаконазол можуть розглядатись для лікування рефрактерної інфекції або коли є непереносимість препаратів амфотерицину В; ізавуконазолу сульфат був схвалений FDA для лікування інвазивного аспергільозу та мукормікозу (110); однак, посаконазол не був затвердженим за цими показаннями (128). Необхідно провести термінову обробку некротичної тканини, якщо це можливо (528).

### **Інфекції печінки, прямої кишки та у черевній порожнині**

Більшість інфекцій у черевній порожнині, прямій кишці або печінці виявляються через клінічних ознак та симптомів (наприклад, біль у животі, периректальний біль, діарея) та біохімічних аномалій (наприклад, відхилення показників функції печінки). Ці інфекції зазвичай діагностуються та лікуються на основі радіологічної, шлунково-кишкової та хірургічної експертизи у центрі з лікування онкології. Удосконалені методи візуалізації (включно з УЗД, КТ, МРТ, радіонуклідними та ендоскопічними процедурами) зменшили потребу у хірургічному втручанні. Вибір діагностичних досліджень має ґрунтуватись на клінічній картині та відносній клінічній користі. Антимікробна терапія інфекцій ШКТ повинна враховувати високу вірогідність полімікробних збудників і

наявність ендогенної анаеробної флори ШКТ. Прийнятні терапевтичні варіанти в цьому випадку включали монотерапію карбапенемом (іміпенем/циластатин, меропенем, дорипенем або ертапенем), піперацилін/тазобактам або поєднання цефтриаксону з метронідазолом. У пацієнтів з нейтропенією схема лікування антибіотиками повинна мати антипсевдомонадну дію. Аспірація через шкіру і дренаж, по можливості, потрібно провести для підозрілих на інфікування колекцій. Холангіт може бути ускладненням обструктивних пухлин або попередніх гепатобілярних хірургічних втручань. Якщо є підозра на холангіт (тобто пацієнти мають температуру з або без болю в животі та відхилення печінкових ферментів, які є сумісними з обструкцією), слід виконати КТ для виявлення дилатації жовчовивідних шляхів і абсцесу або інфікованих колекцій. Ендоскопічна холангіограма є корисною для підтвердження рівня обструкції; за присутності ендоскопічне введення стенту може усунути обструкцію, яка є ключовим компонентом у лікуванні холангіту.

ШКТ тракт і центральний венозний катетер є основними воротами системного кандидозу. Штами *Candida* є частим компонентом флори товстої кишки у здорових людей. Чутливість пацієнти до кандидозної інфекції кровотоку через пошкодження слизової оболонки спричинене цитотоксичною терапією та нейтропенією. Порушення в шлунково-кишковому тракті після розриву анастомозу також сприяють розвитку кандидозного перитоніту та інфекцій кровотоку (529), тому слід розглянути протигрибкову профілактику (наприклад, флуконазол).

### ***Clostridium difficile* коліт**

*Clostridium difficile* коліт в основному є ускладненням антибіотикотерапії і госпіталізації, однак також є ускладненням нейтропенії, що виникає приблизно у 7% пацієнтів (530). Діарея має бути оцінена щонайменше 2 аналізами калу на токсин *C. difficile*. Додатково, в залежності від клінічної ситуації, шлунково-кишкову мультиплексну панель можна розглянути для ідентифікації інших патогенів, включно з аденовірусами, ротавірусом та норовірусом. Частота і тяжкість *C. difficile* коліту у Сполучених Штатах частково може зростати за рахунок появи більш вірулентного штаму *C. difficile*. Повідомлялось про спалахи коліту *C. difficile* в різних установах, які були пов'язані з високою рівнем захворюваності та смертністю; ці спалахи були спричинені різними штамми з варіаціями в генах токсину та стійкістю до фторхінолонів (92,93). Ранні повідомлення припускали, що метронідазол виліковує понад 90% випадків коліту *C. difficile* і рівень рецидивів був низьким (531,532). Однак, Musher et al (533) повідомили, що серед пацієнтів (N=207), які лікувались метронідазолом від *C. difficile* коліту, лише 50% були виліковані та не мали рецидиву захворювання.

Було проведено багатоцентрове подвійно-сліпе рандомізоване дослідження для оцінки ефективності та безпеки перорального фідаксиміцину проти перорального ванкоміцину у пацієнтів з інфекцією *C. difficile* (N=629) (534). Первинним кінцевою точкою цього дослідження було клінічне одужання, визначене як відсутність діареї та відсутність потреби у подальшому лікуванні. Рівень клінічного виліковування з фідоксиміцином не був нижчим за ванкоміцин

(88.2% проти 85,8%) у модифікованому аналізі наміру до лікування (534). Частота і тяжкість побічних ефектів були подібними між групами лікувальня. До того ж, фідаксоміцин асоціювався зі значно зниженням частоти рецидивів у порівнянні з ванкоміцином (15,4% проти 25,3%;  $P=0,005$ ) і значно вищим рівнем зникнення діареї без рецидиву (74,6% проти 64,1%;  $P=0,006$ ) (534). Зниження рецидивів діареї спричиненої *C.difficile* не спостерігалось при лікуванні споточного епідемічного штаму NAP1/BI/027. Дослідники припускають, що покращення тривалості лікування інфекції з фідаксоміцином може бути пов'язана із збереженням нормальної кишкової анаеробної флори, що може допомогти попередити повторний розвиток *C.difficile* (534).

Інше багатоцентрове, подвійне сліпе, рандомізоване дослідження оцінювало ефективність та безпечність перорального фідаксоміцину проти перорального ванкоміцину у дорослих пацієнтів з гострою інфекцією *C.difficile* ( $N=535$ ;  $n = 509$  оцінені) (535). Первинний кінцевою точкою цього дослідження було клінічне одужання; фідаксоміцин не поступався ванкоміцину (87,7% проти 86,8%) у модифікованому аналізі наміру до лікування. Цікаво, що серед підгрупи пацієнтів, які одночасно отримували антибіотики з приводу інших інфекцій ( $n=96$ ) лікування фідаксоміцином призводило до вищого рівня одужання у порівнянні з ванкоміцином (90,2% проти 73,3%;  $P=0,031$ ) (535). Частота викликаних лікуванням побічних явищ була подібною у обох лікувальних групах.

Обидва ці великі рандомізовані контрольовані дослідження показали, що лікування *C.difficile* інфекції з фідаксоміцином не поступається ванкоміцину. Аналіз підгруп, який об'єднав дані 2 рандомізованих досліджень, був проведений для оцінки ефективності цих препаратів у пацієнтів з діагнозом раку, які мали інфекцію *C.difficile* (536). Загалом рівень виліковування був значно нижчим серед пацієнтів з раком ( $n=183$ ) у порівнянні з пацієнтами без раку у цих дослідженнях ( $n=922$ ; 79,2% проти 88,6%;  $P < 0,001$ ). До того ж середній час до зникнення діареї сповільнився серед пацієнтів з раком (100 годин проти 55 годин;  $P < 0,0010$ ). Аналіз схем лікування показав, що у підгрупі пацієнтів з раком, ті, які лікувались фідаксоміцином мали швидший середній час до зникнення діареї у порівнянні з пацієнтами, пролікованими ванкоміцином (74 години проти 123 годин;  $P = 0,045$ ) (536). У випадках з токсичною ділятацією або перфорацією товстої кишки може знадобитися субтотальна колектомія, відвідна ілеостома або колоностома.

Множинні рецидиви *C.difficile* є проблемою для пацієнта з раком і можуть відповідати на тривале, поступове лікування пероральним ванкоміцином протягом декількох тижнів (537). Використання перорального ванкоміцину з подальшою дуоденальною інфузією донорського калу (трансплантація фекальної мікробіоти (ТФМ)) може також бути ефективною стратегією у пацієнтів з повторною інфекцією *C.difficile*, хоча бракує даних про безпеку та ефективність ТФМ у пацієнтів з раком. У одному рандомізованому дослідженні пацієнти з рецидивними інфекціями *C.difficile* отримували лікування коротким курсом перорального ванкоміцину (500 мг перорально 4 рази на день протягом 4

днів) з наступним промиванням кишечника та інфузією донорського калу (n=16) або стандартний пероральний ванкоміцин (500 мг перорально 4 рази на день протягом 14 днів) окремо (n=13) або стандартний пероральний ванкоміцин з промиванням кишечника (n=13). Зменшення було досягнуто у 81% пацієнтів у групі з ТФМ у порівнянні з 31% у групі, яка отримувала лише ванкоміцин і 23% у групі, яка отримувала ванкоміцин із промиванням кишечника ( $P < 0,001$  при обох порівняннях із групою інфузії) (538). Інше рандомізоване дослідження оцінювало пацієнтів з повторними інфекціями *C.difficile* при отриманні початкового короткого курсу ванкоміцину (125 мг перорально 4 рази на добу протягом 3 днів) з наступною колоноскопією (n=20) або ванкоміцином (125 мг перорально 4 рази на день протягом 10 днів з наступними 125-500 мг/день кожні 2-3 дні щонайменше протягом 3 тижнів) (n=19). У цьому дослідженні одужання було досягнуто у 90% пацієнтів у групі з ТФМ у порівнянні з 26% пацієнтів у групі ванкоміцину ( $P < 0,0001$ ) (539). Хоча дані цих досліджень треба інтерпретувати обережно, оскільки вони виключали пацієнтів, які мали нейтропенію або нещодавню хіміотерапію, деякі установи розглядають ТФМ для лікування рефрактерних інфекцій *C.difficile* в окремих випадках.

Іншим аспектом рецидиву *C.difficile* розглядається безлотоксумаб, людське моноклональне антитіло проти токсину В *C.difficile*, яке використовується в поєднанні з антибіотикотерапією. Безлотоксумаб був схвалений FDA у 2016 році для зменшення рецидиву *C.difficile* у пацієнтів, які отримують антибактеріальне лікування та мають високий ризик рецидиву *C.difficile* (540). Два подвійних сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих 3-х фазних дослідження на 2655 пацієнтах, які отримували пероральні антибіотики з приводу інфекції *C.difficile*, досліджували ефективність і безпечність безлотоксумабу. Обидва дослідження показали, що частота повторної інфекції *C.difficile* був значно нижчим у пацієнтів, які отримували безлотоксумаб, ніж у тих, які отримували плацебо (MODIFY I: 17% проти 28%,  $P < 0,001$ ; MODIFY II: 16% проти 26%,  $P < 0,001$ ). Рівень побічних дій був подібним при безлотоксумабі та плацебо (541).

Робоча група NCCN рекомендує ванкоміцин (надається перевага у дорослих), або метронідазол для лікування підозри на *C.difficile* коліт. Пероральний ванкоміцин має подібний рівень ефективності у порівнянні з пероральним метронідазолом і може розглядатись як варіант для початкової терапії *C.difficile* коліту, незважаючи на ризик вибору для VRE та значну вартість. Пероральний ванкоміцин має розглядатись понад метронідазолом для більш ускладнених випадків, таких як пов'язані з тяжкою діареєю, дегідратацією, клінічною нестабільністю, значними супутніми захворюваннями або рецидивуючим або рефрактерним *C.difficile* колітом. Необхідно докласти зусиль для введення ванкоміцину через назогастральний зонд у пацієнтів з тяжким колітом *C.difficile* (542,543). Обмежені дані свідчать про те, що в/в метронідазол може бути корисним у цій групі та його краще використовувати як доповнення до перорального ванкоміцину (544,545). В/в ванкоміцин не рекомендується у цій групі через недостатній рівень доказовості. В/в

метронідазол може використовуватись у пацієнтів, які не можуть лікуватись пероральними препаратами (дивись *Початкова клінічна презентація: Додатки до початкового емпіричного режиму* у алгоритмі). Фідаксоміцин загалом не використовується як терапія першої лінії для *C.difficile*; однак, він розглядається як альтернативне лікування підтвердженого *C.difficile* коліту або для лікування повторної інфекції.

**Коментар робочої групи:** станом на 01.03.2024р. лікарські засоби з міжнародною непатентованою назвою дорипенем та безлтоксумаб в Україні не зареєстровано.

### **Ентероколіти**

Нейтропенічний ентероколіт є серйозним, потенційно небезпечним для життя захворюванням, яке характеризується температурою, діареєю і болем у животі (546,547). Коли він виникає у сліпій кишці, його зазвичай називають тифлітом. Сліпа кишка є більш вразливою, через її розмір і форму, але може бути залучена будь-яка частина або вся товста кишка. Це ускладнення часто асоціюється з гострою лейкемією, нейтропенією та інтенсивною цитотоксичною терапією. КТ є кращим діагностичним тестом, який зазвичай ідентифікує будь-яке потовщення стінки кишки. Диференціальний діагноз для цього синдрому включає *C.difficile* коліт, ЦМВ-ентерит (найчастіший у реципієнтів аlogenної ТСГК) та РТПХ ШКТ. Можуть виникнути інфекції кровотоку і сепсис (часто полімікробний), перфорація кишки і крововиливи. Природний перебіг тифліту досить різноманітний, але всіх пацієнтів слід перевірити на інфекцію *C.difficile* та мають отримувати лікування з виключенням функціонування кишечника та антибіотиків широкого спектру дії, включно з перекриттям *C.difficile*, аеробних та анаеробних патогенів. Слід розглянути можливість парентерального харчування, якщо клінічні ознаки та симптоми не зникають швидко. Приблизно у 5% пацієнтів з тифлітом розвиваються ускладнення, які потребують хірургічного втручання (наприклад, перфорація, неконтрольований сепсис, ректальна кровотеча) (548). Відповідно, група експертів NCCN рекомендує (4), що консультації хірургів та інших спеціалістів мають бути проведені якомога раніше під час лікування.

### **Інфекції легень**

Легеневі інфільтрати становлять складну діагностичну проблему у пацієнтів з раком. Неінфекційні причини пульмональних інфільтратів включає застійну серцеву недостатність, набряк легень, крововилив, інфаркт, медикаментозний пульмоніт, променеве ураження, пухлину, облітеруючий бронхіоліт та гострий респіраторний дистрес-синдром. Поширені процеси можуть мати нетипові рентгенологічні прояви, а 2 чи більше легеневих процесів можуть існувати одночасно. Ретельний анамнез має включати час появи респіраторних симптомів, контакти з хворими (наприклад, респіраторні вірусні інфекції, туберкульоз), нещодавню госпіталізацію, подорожі, контакт з

тваринами та контакт з водою із системи розподілу (*Legionella*). Спалахи у популяції з специфічними патогенами (наприклад, грип, кашлюк) слід враховувати при диференціальній діагностиці та керувати початковою терапією.

### ***Позалікарняна пневмонія за відсутності нейтропенії та імуносупресивної терапії***

Діагностична оцінка та початкова терапія негоспітальної пневмонії повинні враховувати фактори організму та попереднє використання антибіотиків. IDSA опублікувала рекомендації з негоспітальної пневмонії (350). За можливості, перед початком терапії слід зібрати мокротиння та посів крові. У пацієнтів, які не мають нейтропенії, які отримують ІСТ або потребують госпіталізації (на основі оцінки валідованого індексу тяжкості пневмонії), терапія включає: 1) респіраторний фторхінолон (левофлоксацин 750 мг/день, моксифлоксацин) або 2) бета-лактам (наприклад високі дози амоксициліну або амоксицилін з клавулановою к-тою) плюс макролід (наприклад, азитроміцин) (350). Ці схеми будуть лікувати більшість поширених позалікарняних збудників, включно з «атиповою» пневмонією (штами *Chlamydia*, *Mycoplasma* і *Legionella*). Хоча даптоміцин є ефективним проти більшості грам-позитивних збудників, він не має використовуватись для лікування пневмонії, оскільки він інактивується легеним сурфактантом (444,445).

Пацієнтам, які потребують госпіталізації, рекомендується монотерапія респіраторними фторхінолонами або комбінована терапія макролідом з цефтріаксоном, цефотаксимом, або ертапенемом. Ертапенем має грам-позитивну, грам-негативну (за виключенням штамів *P. aeruginosa* і *Acinetobacter*) і анаеробну активність, корисну при підозрі на аспірацію або постобструктивну пневмонію. У пацієнтів з тяжкою негоспітальною пневмонією (наприклад, які потребують переведення у відділення інтенсивної терапії) робоча група рекомендує охоплення широким спектром з антипсевдомонадним бета-лактамом плюс респіраторний фторхінолон, або азитроміцин. Пацієнтам, що потребують госпіталізації з попередньою інфекцією МРЗС або відомою колонізацією МРЗС слід розглянути можливість додавання ванкоміцину або лінезоліду (дивись *Додаток до початкового емпіричного режиму* у алгоритмі) (350). Слід провести промивання носоглотки, обстежити назофарингеальний змив на респіраторні віруси та розпочати емпіричну противірусну пневмонію, слід враховувати під час піку сезонного грипу у локальній місцевості. Сприйнятливість штамів грипу до противірусних засобів є різною і не може бути передбачена на основі попередніх спалахів грипу. У випадках сезонного грипу та пандемічних штамів (наприклад, H1N1), необхідно знати чутливість зразків та рекомендації щодо відповідного противірусного лікування. Відмітьте, що швидкі імунофлюоресцентні тести на вірусні антигени можуть давати помилково негативний результат на H1N1 (свинячий грип). Парапневмонічний випіт слід аспірувати та здати на фарбуванням за Грамом, бактеріальний посів, білок, лактатдегідрогенази і рН.

Респіраторні вірусні інфекції (такі як грип, РСВ, аденовірус, риновіруси та метапневмовіруси) мають сезонний характер (зазвичай з листопада до квітня);

однак, вірусна інфекція парагрипу може виникати протягом року. Під час сезону грипу розглядається емпірична противірусна терапія для пацієнтів протягом 48 годин після появи симптомів, що вказують на грип (наприклад, висока температура, нежить, міалгія, сухий кашель), особливо під час спалахів. Рекомендації IDSA (2007) та CDC (2011) рекомендують противірусну терапію інгібіторами нейрамінідази озельтамівіром або занамівіром, які є активними проти обох вірусів грипу А і В (349,350). Обидва препарати схвалені FDA для лікування грипу протягом 48 годин від появи симптомів; зазначена тривалість лікування - 5 днів (351,352). Однак у пацієнтів з ослабленим імунітетом слід розглянути більш тривалий курс (наприклад, 10 днів) та лікування до зникнення симптомів; деякі центри використовували вищі дози (наприклад, 150 мг двічі на добу) озельтамівіру у цих пацієнтів зі змішаними результатами (дивись *Запропонована мінімальна тривалість терапії документованої інфекції у алгоритмі*). Пандемічний грип не має передбачуваного сезонного характеру і може поширюватись у суспільстві одночасно з сезонним штамом грипу. Сприйнятливість штамів грипу до противірусних препаратів є різною, і її неможливо передбачити на основі попередніх спалахів грипу. У випадках сезонного грипу і пандемічних штамів треба бути обізнаним з чутливістю зразків та рекомендаціями щодо відповідного противірусного лікування (353). Парамівір має подібні клінічні результати, як пероральний озельтамівір (354) і його можна розглядати у пацієнтів, які не можуть приймати пероральний озельтамівір або інгаляційний занамівір, хоча він доступний лише у вигляді в/в ін'єкції (355).

### ***Госпітальна пневмонія***

У рекомендаціях Американського торакального товариства (ATS) щодо лікування дорослих із внутрішньолікарняною пневмонією наголошується, що час початку захворювання є важливим фактором ризику для специфічних патогенів, що можуть бути стійкими до антибіотиків (549). Ранній початок госпітальної пневмонії (виникає протягом перших 4 днів після госпіталізації) ймовірно спричинений чутливими до антибіотиків бактеріями та зазвичай має кращий прогноз. Однак, пацієнти з раком можуть мати ризик зараження антибіотикорезистентними бактеріями через попередні госпіталізації, попередній прийом антибіотиків та порушеного імунного незалежно від того, коли почалась пневмонія під час даної госпіталізації. Гайдлайни AST визначають наступне як фактори ризику мультирезистентних збудників у пацієнтів з пов'язаною з наданням медичної допомоги: 1) отримання антибіотиків протягом попередніх 90 днів; 2) госпіталізація протягом 2 чи більше днів у попередні 90 днів; 3) мешканець будинку престарілих або установи тривалого догляду; 4) хронічний діаліз протягом 30 днів; 5) догляд за ранами; 6) член родини з мультирезистентним збудником (549). Лікарняна пневмонія з пізнім початком (виникає після 5 або більше днів госпіталізації) частіше спричиняється мультирезистентними збудниками та пов'язана з більшою захворюваністю та смертністю.

Популяція мультирезистентних бактерій (особливо, МРЗС та резистентними до антибіотиків грамнегативних мікроорганізмів) відрізняється у різних лікарнях та за географічним розподілом. Таким чином, вибір початкової терапії госпітальної пневмонії потребує знання локальних зразків чутливості до антибіотиків. Наприклад, у деяких центрах висока частота грамнегативних бактеріальних інфекцій, що продукують бета-лактамазу розширеного спектру дії, може зробити карбапенем препаратом вибору в якості початкової терапії пневмонії. У інших центрах резистентні до карбапенему грамнегативні інфекції стають дедалі більшою проблемою, і перевагу можна віддати альтернативному класу антибіотиків на основі попередніх результатів місцевої чутливості(550).

Пацієнтам із госпіталізованою пневмонією з пізнім початком або факторами ризику мультирезистентних збудників, незалежно від того, коли пневмонія розвинулась у зв'язку з госпіталізацією, рекомендується схема лікування антибіотиками широкого спектру дії. Антипсевдомонадний бета-лактам (наприклад, цефтазидим, цефепім, імipенем/циластатин, меропенем, дорипенем, піперацилін/тазобактам) плюс антипсевдомонадний фторхінолон (наприклад, цiproфлоксацин або левофлоксацин) чи аміноглікозид, плюс або лінезолід, або ванкомицин (для перекриття МРЗС) є розумним початковим режимом (прагніть до мінімального рівня ванкомицину у 15-20 мкг/мл) (549). Якщо є підозра на *Legionella*, замість аміноглікозиду слід використовувати хінолон (ципрофлоксацин, левофлоксацин або моксифлоксацин). Схему застосування антибіотиків слід згодом адаптувати на основі результатів посіву.

#### **Легеневі інфільтрати у пацієнтів з нейтропенією**

У пацієнтів з нейтропенією протягом менш як 7 днів, легеневі інфекції, ймовірно, спричинені ентеробактеріями (наприклад, *E.coli*, штами *Klebsiella*), *P.aeruginosa*, *S.aureus* та збудниками, які зустрічаються в осіб без ослабленого імунітету (як описано раніше). Через нейтропенію консолідація та виділення мокротиння можуть бути відсутніми (551). Слід отримати посів крові, рентгенограму грудної клітки та, якщо можливо, зразок мокротиння для фарбування за Грамом і посіву. При підозрі на гостру бактеріальну пневмонію необхідно негайно розпочати відповідну емпіричну антибіотикотерапію та ретельно контролювати відповідь у стаціонарі. Терапевтичний режим залежить від кількох змінних, включаючи нещодавнє застосування антибіотиків, госпітальну або нозокоміальну пневмонію та дані про місцеву чутливість до антибіотиків.

Якщо є підозра на позалікарняну пневмонію (тобто пневмонія наявна до госпіталізації або розвивається протягом 3-4 днів після госпіталізації), для лікування атипичних збудників доцільно додавати макроліди або фторхінолони до антипсевдомонадного бета-лактаму. При нозокоміальній пневмонії рекомендується терапія бета-лактамами антипсевдомонадними препаратами, а також слід розглянути додаткове призначення аміноглікозидів або фторхінолонів. У випадках нозокоміальної пневмонії, при якій підозрюється госпітальний легіонельоз, також виправдано емпіричне додавання макроліду або фторхінолону. Ванкомицин або лінезолід слід додати при пневмонії у пацієнтів,



колонізованих МРЗС та при нозокоміальній пневмонії у центрах, де МРЗС поширений. Слід також враховувати місцеві респіраторні віруси, особливо в зимові місяці. РСВ, парагрип та грип є значними збудниками під час нейтропенії у пацієнтів, які отримують хіміотерапію з приводу гострого лейкозу, і у реципієнтів ТСГК.

Якщо клінічне покращення настає протягом 48-72 годин після терапії, додаткові діагностичні заходи не потрібні; антибіотикотерапію слід продовжувати до зникнення нейтропенії та протягом щонайменше 7-14 днів після цього. Після зникнення нейтропенії можна застосовувати відповідну схему прийому пероральних антибіотиків протягом решти курсу.

У випадках рефрактерної пневмонії слід враховувати бактеріальну інфекцію, резистентну до початкового режиму антибіотикотерапії, і небактеріальні збудники, особливо нитчасті гриби (551). КТ грудної клітини є корисним для визначення локалізації та морфології уражень та для скерування діагностичних процедур. Ознака «гало» у у пацієнта з постійною фебрильною нейтропенією вказує на наявність інвазивного аспергільозу (552); однак, ангіоінвазивні інфекції включно з іншими нитчастими грибами та *P. aureginosa* можуть викликати подібні результати.

Розвиток нових прогресуючих інфільтратів у пацієнтів з тривалою нейтропенією (наприклад, понад 10 днів), що отримують антибактеріальні препарати широкого спектра дії передбачає інвазивний аспергільоз або інфекцію з іншими видами грибів (551). Розглядається додавання ворикоразолу або ліпідних форм амфотерицину в очікуванні діагностичних результатів. Емпірична модифікація антибактеріального режиму базується на локально домінуючих у лікарні патогенах (наприклад, МРЗС, резистентні до антибіотиків грам-негативні бактерії) є також виправданою у пацієнтів зі швидко прогресуючою пневмонією.

#### ***Легеневі інфільтрати у пацієнтів з порушенням клітинного імунітету***

Пацієнти з порушенням клітинного імунітету мають підвищений ризик загальних бактеріальних інфекцій та опортуністичних інфекцій, включаючи грибки (наприклад, *Aspergillus* та інші нитчасті гриби, *Cryptococcus neoformans*, диморфні гриби), *Legionella*, *Pneumocystis jirovecii*, *M. tuberculosis*, нетуберкульозними мікобактеріями, штамми *Nocardia* та вірусними патогенами.

У пацієнтів із клінічними та рентгенологічними ознаками, що вказують на гостру бактеріальну пневмонію (наприклад, гарячка з гострим початком, респіраторні симптоми, вогнищевий інфільтрат), діагностика та лікування подібні до лікування пацієнтів з нейтропенією. Антипсевдомонадний бета-лактам плюс або респіраторний фторхінолон, або азитроміцин є розумною початковою схемою для пацієнтів з пневмонією, які потребують госпіталізації. У реципієнтів алогенної ТСГК з РТПГ, які не отримують активну протигрибкову профілактику, слід розглянути можливість додавання активного протигрибкового лікарського засобу (наприклад, вориконазолу). Особливо серед пацієнтів з найбільш ослабленим імунітетом (наприклад, при хронічній РТПГ) диференціальна діагностика є дуже широкою, і початкова емпірична схема не

може мати активності проти всіх можливих патогенів. Вкрай важливо встановити остаточний діагноз у пацієнтів з негативними результатами діагностики, у яких клінічний стан погіршується після від 2- до 3-денної спроби з антибіотиками широкого спектру дії.

Дифузні інфільтрати мають широку диференціальну діагностику (551), включаючи ПЦП, вірусні інфекції, крововилив та викликаний ліками пневмоніт. Діагноз ПЦП має розглядатись у пацієнтів зі значним порушенням клітинного імунітету, які не отримують профілактику ПЦП і хто має дифузні легеневі інфільтрати. Бронхоальвеолярний лаваж (БАЛ) є стандартним підходом для діагностики ПЦП. У пацієнтів зі значним респіраторним захворюванням (наприклад, утруднене дихання, що потребує кисневої підтримки), емпірична терапія має розпочинатись до проведення БАЛ. В очікуванні результатів БАЛ, початкова схема може включати респіраторний фторхінолон проти позалікарняних патогенів і ТМП/СМК (ТМП компонент: 5 мг/кг кожні 8 годин) проти можливого ПЦП. Згідно з дослідженнями пацієнтів із ПЦП, асоційованим зі СНІДом, кортикостероїди (спочатку преднізолон 40 мг двічі на день, потім поступово зменшувати) слід додати пацієнтам із підозрою на ПЦП і при сатурації  $\leq 75$  мм рт. ст. (553). Десенсибілізація щодо ТМП/СМК або атокванон, дапсон або пентамідин (аерозольний або в/в) мають розглядатись, якщо потрібна профілактика ПЦП пацієнтам, які не переносять ТМП/СМК. У пацієнтів, які отримують дапсон, розглядається можливість оцінки рівнів G6PD.

Пацієнти з найвищим ризиком розвитку ЦМВ-пневмонії включають реципієнтів аlogenної ТСГК у стані після приживлення (особливо якщо отримують ІСТ для РТПГ) і пацієнти, які отримують лікування алектузумабом. Негативні результати контрольного тестування на ЦМВ (ПЛР периферичної крові) роблять ЦМВ-пневмонію дуже малоюмовірною. ЦМВ-пневмонія рідко зустрічається у пацієнтів без трансплантації, які отримують імуносупресивну хіміотерапію з приводу лейкемії (554). Респіраторні віруси спільноти можуть викликати важку легеневу інфекцію у пацієнтів з нейтропенією та пацієнтів без нейтропенії з порушенням клітинного імунітету. Необхідно також враховувати неінфекційну етіологію, як зазначено раніше. БАЛ є чутливим при діагностиці бактеріальної та вірусної пневмонії та РСР і часто є початковою інвазивною діагностикою процедури (дивись *Інвазивні діагностичні процедури при легневих інфільтратах*).

### **Неінвазивна діагностика пневмонії**

У пацієнтів з підозрою на пневмонію слід регулярно проводити посів мокротиння та крові, в ідеалі перед початком або зміні антибіотиків. Посів мокротиння на штами *Legionella* є чутливими, якщо отримані до початку лікування антибіотиками; однак потрібні спеціальні умови культивування. Легіонельоз також можна діагностувати на підставі аналізу сечі на антиген, який виявляє лише *Legionella pneumophila* I типу, причину більшості (але не всіх) випадків пневмонії, спричиненої *Legionella* (350). Змив з носоглотки корисний для діагностики загальних респіраторних вірусних інфекцій. Швидкий тест на грип типу А і В можна провести за допомогою мазка з горла або носоглотки.

Швидкі методи виявлення антигену можуть поставити діагноз протягом годин; однак, якщо результат є негативним, культура у флаконі з оболонкою займе приблизно 5 днів.

Грибкова пневмонія передбачається за таких умов: фактори організму, що сприяють розвитку інвазивного аспергільозу; відповідні симптоми або ознаки інфекції; сумісне ураження легень; і позитивний аналіз сироваткового галактоманану або дослідження бета-глюкану. Фактори вказують на високий ризик інвазивного аспергільозу включають нейтропенію протягом понад 10 днів, проведена алогенна ТСГК, тривале використання високих доз системних кортикостероїдів або лікування супресантами Т-клітин. Аналіз на галактоманан є специфічним для інвазивного аспергільозу (510,555), тоді як аналіз на бета-глюкан виявляє аспергільоз та інші інвазивні грибкові інфекції (включно з інвазивним кандидозом, *Pneumocystis jirovecii* та фузаріозом) (556-558). Зігомикоз дає негативні результати тесту на галактоманан і бета-глюкану у сироватці крові.

Системи виявлення на основі антигенів мають переваги та обмеження. Метааналіз показав, що дослідження галактоманану має чутливість 70% та специфічність у 89% для підтвердженого інвазивного аспергільозу, хоча точність тесту була різною (512). Відсутність послідовних результатів ймовірно пов'язана з різними граничними значеннями для позитивного результату, відмінності в популяціях пацієнтів і, можливо, використанням активної протигрибкової профілактики. Декілька відмінностей можуть вплинути на ефективність аналізу галактоманану (559,560), що може пояснити різні результати. Чутливість аналізу значно знижується при супутньому застосуванні протигрибкових препаратів (511,561). Хибнопозитивні результати можуть бути більш поширеними у дітей та реципієнтів алогенної ТСГК (562). Історично одночасний прийом піперациліну/тазобактаму викликало хибнопозитивні результати галактоманану (563,564); однак, поточні препарати, доступні в Сполучених Штатах, рідко викликають хибнопозитивні результати (565). Повідомлялося також про хибнопозитивні результати бета-глюкану у пацієнтів з хірургічними пов'язками, які отримують терапію імуноглобуліном, та у пацієнтів, які отримують в/в введення амоксицилін-клавуланат (566,567). Незважаючи на ці обмеження, пацієнти з високим ризиком інвазивного аспергільозу (наприклад, тривала нейтропенія або реципієнти алогенної ТСГК) з клінічними і рентгенологічними результатами (наприклад, новий легеневий вузлик  $\geq 1$  см, інфільтрат), сумісними з інвазивним аспергільозом, і з позитивним сироватковим галактомананом, ймовірно, інвазивний аспергільоз, тому слід додати активний протигрибковий препарат (вориконазолу надається перевага) має додаватись.

Додаткові дослідження можуть виявляти гістоплазмоз, кокцидіодомікоз та *Pneumocystis jirovecii* як частину неінвазивної діагностики пневмонії. Аналіз на антиген гістоплазми в сироватці або сечі є чутливими та специфічними тестами у пацієнтів з дисемінованим гістоплазмозом (гістоплазмоз є ендемічним для центральної частини США). Кокцидіодомікоз є ендемічним для південного заходу США. Дисемінований кокцидіодомікоз може бути діагностованим на

підставі відповідних симптомів і ознак інфекції та позитивних титрів у сироватці. Як вже раніше було зазначено, БАЛ є золотим стандартом діагностики ПЦП. У невеликих серіях мокротиння за допомогою гіпертонічного розчину була діагностичною для ПЦП у пацієнтів, не інфікованих ВІЛ близько 60% випадків (568). БАЛ слід провести, якщо спроба індукції мокротиння була негативною.

#### ***Інвазивні діагностичні процедури при легневих інфільтратах***

Інвазивні діагностичні процедури можуть знадобитися в таких ситуаціях: 1) клінічний перебіг не свідчить про гострий бактеріальний процес; 2) інфекція не відповідає на початкову антибіотикотерапію та/або 3) неінвазивне тестування дало негативні результати. БАЛ має високу діагностичну ефективність при альвеолярних інфільтратах, таких як пневмонія, спричинена *Pneumocystis jirovecii*, *M. tuberculosis* та респіраторними вірусами. Чутливість БАЛ до вогнищевих уражень (таких як вузлики) є різною. При ураженнях більше ніж 2 см, чутливість БАЛ коливається від 50% до 70%; однак при менших ураженнях, діагностична ефективність становить зазвичай близько 15% (569). Кількісні посіви з БАЛ можуть підвищити специфічність діагностики бактеріальної пневмонії з відокремленням її від колонізації верхніх дихальних шляхів у пацієнтів зі штучною вентиляцією. Рекомендується використовувати галактоманан і спеціальні види фарбувань або молекулярні методи з БАЛ з метою ідентифікації додаткових вірусних, протозойних, грибкових або бактеріальних патогенів, особливо якщо немає відповіді на початкову терапію або якщо присутні дифузні інфільтрати.

Посів БАЛ виявляє лише близько 50% випадків; таким чином, він є відносно нечутливим для діагностики аспергільозу (570). Виявлення галактоманану у рідині БАЛ виявляється більш чутливою ніж у сироватці (571,572) і може використовуватись для підтвердження діагнозу ймовірного аспергільозу (573). У пацієнтів з вогнищевими периферичними ураженнями черезшкірна біопсія може збільшити діагностичний вихід, однак, у пацієнтів з тромбоцитопенією ризик кровотечі може бути неприйнятно високим. Мікробіологічна оцінка повинна враховувати клінічні прояви та характер імуносупресії. У пацієнтів із сильним імунodefіцитом (наприклад, тих, хто отримує хіміотерапію з приводу гострого лейкозу, реципієнтів ТСГК) слід розглянути наступні дослідження БАЛ та біопсії легенів: посів і фарбування на бактерії, грибки, *Legionella*, мікобактерії, *Nocardia*, ВПГ, ЦМВ, респіраторні захворювання у суспільстві (як швидкий тест на антигени, так і культури у флаконах) і цитологічні або імунофлюоресцентні дослідження на *Pneumocystis jirovecii*. У пацієнтів з порівнювальними факторами і радіологічними знахідками позитивний результат на галактоманан при БАЛ може також вказувати на вірогідний інвазивний аспергільоз (573).

При недіагностичних результатах БАЛ або черезшкірної біопсії легень слід розглянути торакоскопічну біопсію легенів, якщо можна отримати адекватну кількість тромбоцитів. Торакоскопічний підхід має меншу захворюваність, ніж відкрита біопсія легень, і, як правило, забезпечує адекватні зразки тканини для діагностики більшості інфекційних та неінфекційних етіологій. Ця інвазивна

процедура може ідентифікувати збудника або наявність неінфекційної етіології (наприклад, пов'язаної з лікуванням легенева токсичність, крововилив або облітеруючий бронхіоліт, що викликає пневмонію), що може дозволити не проводити потенційно токсичну або непотрібну антимікробну терапію. Торакоскопія та відкрита біопсія легень інколи не забезпечує визначення остаточного діагнозу через помилку взяття зразків або через неспецифічні патологічні знахідки.

### **Інфекції шкіри та м'яких тканин**

При оцінці потенційних інфекцій шкіри/м'яких тканин необхідно ретельно перевірити усі ділянки та області промежини. Антимікробна терапія має бути адаптована до ймовірного організму(ів): стафілококи та стрептококи для процесів, пов'язаних з катетером, і грам-негативні та анаеробні мікроорганізми при перінеальних процесах. Ванкоміцин може розглядатись при целюлітах, дисемінованих папулах/виразках і інфекціях, пов'язаних з ЦВК (див. алгоритм «Додавання до початкового емпіричного режиму» та розділ «Інфекції, пов'язані з ЦВК»). Ацикловір, фамцикловір або валацикловір мають розглядатись при лікуванні везикулярних ураженнях після проведення відповідних діагностичних тестів (тобто зішкріб основи везикули при ВПГ або ВОГ, прямі флуоресцентні тести на антитіла, посів на вірус герпесу).

Ураження шкіри можуть бути проявами системної інфекції. Гангренозна ектіма є найбільш характерним ураженням шкіри, пов'язаної з системною інфекцією *P. aeruginosa* (574). Подібні ураження можуть бути спричинені *S. aureus*, інфекцією кишкових грамнегативних паличок та нитчастими грибами (включно з штамами *Aspergillus*, *Zygomycetes* та *Fusarius*). Швидко прогресуюча глибока інфекція м'яких тканин із газоутворенням свідчить про клостридіальний міонекроз (або полімікробний некротичний фасцит) (575). Антибіотики широкого спектра дії та хірургічна обробка рани можуть врятувати життя, якщо їх розпочати рано. Гематогенно дисемінований кандидоз із ураженням шкіри проявляється лихоманкою та еритематозними шкірними папулами; очікується, що гемокультури будуть позитивними на штами *Candida*.

У пацієнтів з високою імунodefіцитом і раком диференційна діагностика уражень шкіри часто широка і включає неінфекційної етіології, такі як реакції на ліки, синдром Світа, мультиформна еритема лейкемії шкіри та (у випадку реципієнтів алогенної ТСГК) GVHD. Рекомендується біопсія ураженої шкіри на гістологію та посів. У реципієнтів алогенної ТСГК диференціальний діагноз інфекційної етіології є особливо широким і при підозрі на інфекцію слід розглядати посів із біопсії шкіри на бактерії, гриби, віруси та мікобактерії.

### **Інфекції, пов'язані з центральним венозним катетером (ЦВК-інфекції)**

ЦВК-інфекції є наслідком широко розповсюдженого використання ЦВК у пацієнтів, які проходять інтенсивну або циклічну хіміотерапію. Ризик інфікування залежить від використовуваного доступу (довгострокові імплантовані катетери проти короточасних центральних катетерів), тривалості

розміщення та ступеня імуносупресії пацієнта. Показано, що короткострокові центральні катетери з покриттям антимікробним препаратом хлоргексидин-сульфадіазину срібла (CHSS) значно знижують частоту колонізації катетера, так і пов'язаних з ним інфекцій кровотоку у порівнянні зі стандартними (без покриття) катетерами (576,577). Однак, ця перевага з покриттям CHSS не спостерігалась у групі пацієнтів з злоякісними гематологічними захворюваннями, які вимагають більш тривалого використання центральних катетерів (наприклад, тривалість катетеризації 20 днів) (578). У наступних дослідженнях, що оцінювали використання короткострокових катетерів вкритих CHSS у порівнянні з контрольною групою, катетери вкриті CHSS значно знижували частоту колонізації, однак не показали різниці стосовно частоти пов'язаних з катетером інфекцій кровотоку (579-581). Показано, що використання короткострокових катетерів, покритих міноцикліном і рифампіном, значно знижує ризик катетерної колонізації та інфекцій кровотоку у порівнянні з контрольною групою або з катетерами вкритими CHSS (582,583). Однак, інше дослідження показало суперечливі результати, в яких катетери, покриті міноцикліном та рифампіном знижували ризик колонізації коагулазонегативними стафілококами, але підвищували ризик колонізації штамами *Candida*. Крім того, не було відмічено істотної різниці в частоті інфекцій кровотоку, пов'язаних з катетером, порівняно з контрольною групою. (584). Доступні лише обмежені дані щодо використання довгострокових катетерів, покритих міноцикліном і рифампіном. У проспективному рандомізованому подвійному сліпому дослідженні за участю пацієнтів із раком, які потребували тривалої катетеризації (середня тривалість катетеризації 63-66 днів) спостерігалось значне зниження ризику інфекцій кровотоку пов'язаних із застосуванням катетера, при застосуванні катетера з покриттям (1,6% проти 8%; ВР для непокритих порівняно з покритими 1,8; 95% CI, 1,4 – 2.3;  $P = 0,003$ ) (585). Опубліковані рекомендації щодо профілактики інфекцій, пов'язаних із катетером (створені міждисциплінарною робочою групою з залученням IDSA і CDC) рекомендують використовувати катетери, просочених CHSS або міноцикліном/рифампіном у пацієнтів, які потребують катетеризації більше ніж на 5 днів, якщо частот пов'язаних з катетером інфекцій кровотоку не знизився, всупереч впровадження комплексних профілактичних заходів у місцевому закладі (586). Метааналіз проспективних рандомізованих досліджень показав, що використання розчину для блокування ванкоміцину у пацієнтів, які тривалий час отримували центральні VADs, знижувало ризик інфікування кровотоку (587). Робоча група наразі не схвалює цю практику через небезпеку розвитку бактеріальної стійкості, якщо цей підхід широко використовувався. IDSA опублікувала рекомендації щодо діагностики та лікування інфекцій, пов'язаних з внутрішньосудинним катетером (418).

Інфекції ЦВК поділяють на запалення входу або локалізації проти тунельної інфекції, інфекції кишені порту або септичного флебіту (див. алгоритм «Початкова клінічна презентація»). Більшість цих інфекцій спричинена грам-позитивними збудниками з коагулазонегативними стафілококами найчастіше

(418). Відповідно, в/в введення ванкоміцину рекомендується для тих інфекцій, які є серйозними та клінічно очевидними.

Більшість інфекцій місця виходу ЦВК можуть ефективно лікуватись відповідною антибактеріальною терапією без потреби у видаленні катетера. Якщо наявні клінічні ознаки інфекції катетера, слід взяти мазок шкіри для посіву з місця виходу та посів крові. У пацієнтів з фебрильною нейтропенією та клінічними ознаками інфекції, пов'язаної з ЦВК, відповідна початкова схема включатиме препарат, рекомендований при фебрильній нейтропенії, та ванкоміцин (див. алгоритми «Початкова емпірична терапія фебрильної нейтропенії» та «Додатки до початкових емпіричних режимів»). Лінезолід не рекомендується як рутинна терапія інфекцій пов'язаних з катетером і він не схвалений FDA для цього показання (443). Для клінічно явних, серйозних пов'язаних з катетером інфекцій (таких як тунельна або інфекція кишені порту, або септичний флебіт) слід негайно видалити катетер.

Визначити роль катетера в інфекціях кровотоку часто важко, якщо локальне запалення катетера не є очевидним. Корисним діагностичним інструментом для виявлення інфекцій ЦВК є тест на час отримання позитивної культури крові (ЧПКК). Ранній позитивний результат посіву крові з центральної вени передбачає бактеріємію, пов'язану з катетером, і може бути використаний для уникнення непотрібного видалення катетера у важкохворих пацієнтів. Було показано, що ЧПКК 120 хвилин або більше (між центральним і периферичним посівами крові) є дуже чутливим і специфічним для діагностики пов'язаної з катетером бактеріємії (443,588,592). Однак ці дослідження проводились лише у пацієнтів зі знімними катетерами, а не з імплантованими (наприклад, Nickman або Mediport), які часто використовуються у пацієнтів під час лікування раку.

Більшість пов'язаних з катетером інфекцій кровотоку реагують на протимікробну терапію без видалення катетера, однак негайне видалення катетера є кращим для пацієнтів з інфекціями кровотоку, викликаними грибами (дріжджами або грибами) або нетуберкульозними мікобактеріями (наприклад, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium abcessus*, *Mycobacterium fortuitum*) (418). Інфекції кровотоку, спричинені мікроорганізмами *Bacillus*, *Candida*, *S.aureus*, *Acinetobacter*, *C.jikeium*, *P.aeruginosa*, *S.maltophilia* та ВРЕ може бути важко ліквідувати лише протимікробною терапією; тому видалення катетера має розглядатись як частина початкової терапії. У пацієнтів з мукозитом кишківника, імовірно, є воротами для проникнення в кров інфекцій флори ШКТ, такої як штами *Candida* та ентерококи. ЧПКК може бути корисним, щоб визначити, чи пов'язана інфекція кровотоку цими організмами з катетером, і визначити, чи слід виконувати видалення катетера. катетер не було видалено спочатку, рекомендовано видалення катетера при відомих або підозрюваних інфекціях кровотоку, пов'язаних із ЦВК, якщо організм відновився з крові, отриманої через 48 годин після початку відповідної антибіотикотерапії. У пацієнтів з інфекцією пов'язаною із ЦВК та клінічною нестабільністю необхідно негайно видалити інфікований катетер.

Робоча група визнає, що певні умови можуть перешкоджати негайної заміни внутрішньовенних катетерів, наприклад, обмежені можливості для внутрішньовенного доступу та тромбоцитопенія, резистентна до продуктів тромбоцитів. Було запропоновано введення антибіотиків через кожен просвіт залученого катетера, щоб уникнути неефективності лікування, спричиненої секвестрацією мікробів. Деякі експерти вважають, що додаткові інфузії урокінази можуть бути корисними пацієнтам з інфекціями, пов'язаними з катетером (593). Проте робоча група вважає, що даних недостатньо, щоб рекомендувати будь-який із цих підходів.

*Коментар робочої групи: станом на 01.03.2024р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою міноциклін в Україні не зареєстровано.*

### **Інфекції центральної нервової системи (ЦНС-інфекції)**

ЦНС-інфекції у пацієнтів з онкозахворюванням можуть поділятися на хірургічні та нехірургічні ускладнення. IDSA опублікувала рекомендації щодо лікування бактеріального менінгіту (594). Більшість звичайних мікроорганізмів, які інфікують інтравентрикулярні доступи, становлять коагулазо-негативні стафілококи, *S. aureus* і *Propionibacterium acnes*. Ентеробактерії та *P. aeruginosa* становлять лише 10% цих інфекцій. Коагулазо-негативні стафілококи та *Propionibacterium acnes* зазвичай викликають пізні з в'ялим перебігом післяопераційні інфекції. Терапія системними антибіотиками та видалення внутрішнього доступу є найбільш ефективними підходами до ліквідації інфекції. Використання парентерального та інтравентрикулярного введення антибіотиків без видалення доступу може бути неефективним і викликає рецидив. Антибіотикотерапія має бути адаптована до конкретного збудника, виділеного із спинномозкової рідини. У пацієнта з гострим захворюванням з підозрою на менінгіт, пов'язаний з попереднім нейрохірургічним втручанням, емпірична терапія може включати парентеральне введення ванкоміцину (який має активність проти штамів *Staphylococcus*, *Streptococcus* і *Propionibacterium*; доза 15 мг/кг кожні 8-12 годин для підтримки концентрації в крові 15-20 мкг/мл) у комбінації з цефтазидимом (2 г кожні 8 годин), цефепімом (2 г кожні 8 годин) або меропенемом (2 г кожні 8 годин) (які мають активність проти ентеробактерій та *P. aeruginosa*); ці дози застосовуються у дорослих з нормальною функцією нирок (594). Для лікування лістеріозу слід додати ампіцилін; однак, якщо використовується меропенем, додавати ампіцилін не потрібно.

Інфекції ЦНС, не пов'язані з нейрохірургією, відносно рідко зустрічаються у хворих на рак. Початкове обстеження зазвичай включає КТ голови для виключення внутрішньочерепного крововиливу та/або МРТ з додаванням люмбальної пункції (за умови відсутності протипоказань). Дослідження спинномозкової рідини слід пристосовувати до конкретних факторів епідеміологічного впливу (наприклад, подорожей у анамнезі) та клінічної картини. Як мінімум слід отримати підрахунок клітин з диференціальними показниками, рівнями глюкози та білка, фарбування за Грамом і бактеріальної



культури, криптококовий антиген та посів спинномозкової рідини на гриби. Неінфекційні причини менінгіту включають нестероїдні протизапальні препарати, ТМП/СМК, карциноматозний менінгіт та сироваткову хворобу (наприклад, пов'язану з препаратами антилімфоцитарного імуноглобуліну).

При підозрі на інфекцію ЦНС, обов'язково рекомендується консультація спеціаліста інфекціоніста та невролога, емпірична терапія має розпочинатись з очікування консультації інфекціоніста. Емпірична терапія при підозрі на менінгіт має включати антипсевдомонадний бета-лактамний засіб, який легко долає гемато-енцефалічний бар'єр, потрапляючи у ЦНС (наприклад, цефепім, цефтазидим, меропенем) плюс ванкоміцин плюс ампіцилін (для перекриття лістеріозу) (див. алгоритм «Додавання до ініціального емпіричного режиму»). Якщо використовується меропенем, додавання ампіциліну не є необхідним, оскільки меропенем і активним проти *Listeria*. Ця схема активна проти поширених збудників бактеріального менінгіту, включаючи стійкі до пеніциліну пневмококи та лістеріоз. У пацієнтів з ризиками щодо *P. aeruginosa* менінгіту (наприклад, нейтропенія, нейрохірургічне втручання протягом останніх 2 місяців, алогенна ТСГК, інфекція *P. aeruginosa* в анамнезі) рекомендується використання цефепіму (2 г кожні 8 годин у дорослих з нормальною функцією нирок) або меропенему (2 г кожні 8 годин у дорослих з нормальною функцією нирок) замість цефтріаксону в початковій емпіричній схемі. Схему лікування антибіотиками слід підбирати на основі результатів посіву.

Використання дексаметазону як допоміжної терапії при лікуванні бактеріального менінгіту було оцінено у декількох дослідженнях, хоча повідомлялось про суперечливі результати. У попередньому систематичному огляді опублікованих даних щодо пацієнтів з гострим бактеріальним менінгітом ад'ювантна терапія кортикостероїдами була пов'язана зі значно нижчим ризиком смертності (ВР, 0,76; 95% ДІ, 0,59-0,98), значної втрати слуху (ВР, 0,36; 95% ДІ, 0,22-0,60) та віддалених неврологічних наслідків (ВР, 0,66; 95% ДІ, 0,44-0,99) (595). Ці кінцеві результати в основному відображали педіатричну популяцію, оскільки були доступними лише лімітовані стосовно дорослих. У проспективному, рандомізованому подвійно-сліпому дослідженні з включенням дорослих пацієнтів з гострим бактеріальним менінгітом (N=301) ад'ювантний дексаметазон у порівнянні з плацебо значно знижував ризик несприятливих кінцевих результатів (визначений як бали 1 – 4 на Шкалі кінцевих результатів Глазго) (ВР, 0,59; 95% ДІ, 0,37-0,94;  $P=0,03$ ) і смертності (ВР, 0,48; 95% ДІ, 0,24-0,98;  $P = 0,04$ ); ця користь спостерігалась у пацієнтів з пневмококовим менінгітом (596). У більш пізньому проспективному рандомізованому подвійно-сліпому дослідженні у дорослих і підлітків з підозрою або підтвердженим бактеріальним менінгітом (N=435) ад'ювантний дексаметазон значно знижував ризики щодо загибелі протягом 1 місяця (ВР, 0,43; 95% ДІ, 0,20-0,94) та загибелі або інвалідації через 6 місяців (ВР, 0,56; 95% ДІ, 0,32-0,98) у пацієнтів з підтвердженими випадками бактеріального менінгіту, однак не у тих, хто мав підозру (597). Інший проспективне рандомізоване дослідження у педіатричних пацієнтів суперечать результатам попереднього систематичного огляду. У цих

дослідженнях, що оцінювали використання дексаметазону, гліцерину чи обох у дітей, які лікувались цефтріаксоном для лікування бактеріального менінгіту, ад'ювантний дексаметазон сам по собі не був пов'язаний зі значним зниженням ризику смерті, глухоти/втрати слуху або тяжких неврологічних наслідків (598,599). До того, у метааналізі на 2029 пацієнтах дексаметазон не був визначений як пов'язаний зі значним зниженням смертності або неврологічних ускладнень, хоча статистично значуще зниження втрати слуху спостерігалось серед пацієнтів, які вижили (600).

Гайдлайн IDSA (2004) щодо лікування бактеріального менінгіту підтримувати включення ад'ювантного дексаметазону у педіатричних пацієнтів з *H. influenzae* менінгітом типу В та у дорослих пацієнтів з пневмококовим менінгітом (594). У пацієнтів з підозрою на енцефаліт (тобто підвищеною температурою, змінами психічного стану, плеоцитозом у лікворі) в/в ацикловір (10 мг/кг кожні 8 годин у пацієнтів з нормальною функцією нирок) має розглядатись як емпірична терапія для ВПГ у додаток до відповідного антибактеріального засобу (601). Необхідно провести МРТ та дослідження ліквору, а саме: 1) підрахунок клітин з диференціацією; 2) рівень глюкози та білку; 3) забарвлення за Грамом і посіви на бактерії; 4) криптококовий антиген і посіви на гриби та 5) ПЛР на ВПГ. ПЛР на вірус Західного Нілу та інші арбовіруси мають розглядатись у пацієнтів які перебували в ендемічних районах. Посів та ПЛР на туберкульоз мають розглядатись у пацієнтів з відомим або з підозрою на контакт з туберкульозом (наприклад, проживання в ендемічній зоні, притулку або в'язниці; попередній позитивний результат). У пацієнтів з тяжким порушенням клітинного імунітету (наприклад, реципієнти алогенної ТСГК, пізній стадії СНІДу), мають розглядатись додаткові дослідження ліквору, такі як ПЛР на ЦМВ, ВОГ, вірус герпесу людини 6 типу [HHV-6В] і токсоплазмоз). Для випадків енцефаліту важкого ступеня пов'язаного з HHV-6В та з ослабленим імунітетом, таких як після проведення алогенної ТСГК, рекомендується лікування (однак оптимальна терапія невідома) з фоскарнетом або з ганцикловіром (601). Цитологія для оцінки злоякісного захворювання ЦНС у випадку менінгіту чи енцефаліту має розглядатись.

Абсцеси головного мозку зазвичай проявляються головним болем, фокальними неврологічними симптомами або судомами. МРТ зазвичай показує поодинокі або множинні ураження з набряком та кільцевим посиленням (602). Бактеріальні абсцеси у пацієнтів без імунодефіциту зазвичай спричинені дентальною флорою. У пацієнтів з тривалою нейтропенією та реципієнтів алогенної ТСГК слід враховувати аспергільоз ЦНС. КТ грудної клітини, яке показує нові вузли або інфільтрати та позитивний результат на галактоманнану в сироватці крові в цьому випадку дає велику ймовірність легеневого аспергільозу з дисемінацією у ЦНС. У пацієнтів з порушенням клітинного імунітету інші причини абсцесу мозку включають токсоплазмоз, нокардіоз, криптококоз та мікобактеріальні інфекції. Неінфекційна етіологія у пацієнтів з порушенням клітинного імунітету включає злоякісні захворювання ЦНС (такі як вторинні лімфоми) і посттрансплантаційне лімфопроліферативне захворювання

(ПТЛЗ), пов'язаний з вірусом Епштейн-Бар (EBV). Через широке різноманіття диференціальної діагностики нових уражень ЦНС у пацієнтів із сильним імунodefіцитом, настійно рекомендується проведення (якщо можливо) біопсії мозку з проведенням посіву та гістології. Культури та фарбування мають включати бактерії, гриби, мікобактерії та штами *Nocardia*.

Пацієнтам без імунodefіциту з бактеріальним абсцесом головного мозку рекомендується початкова терапія цефтріаксоном (2 г кожні 8 годин у дорослих) плюс метронідазол (7,5 мг/кг кожні 6 – 8 годин у дорослих з нормальною функцією нирок) рекомендується (16,602,603). У пацієнтів з тривалою нейтропенією без кортикостероїдів або препаратів, що виснажують лімфоцити, розумним початковий режим складається з комбінації цефепіму, метронідазолу та вориконазолу (в/в 6 мг/кг кожні 12 годин двома дозами, а потім 4 мг/кг кожні 12 годин); однак в/в вориконазол (але не пероральна форма) може погіршити ниркову недостатність у пацієнтів зі значним попередньо існуючим порушенням нирок. Вориконазол (так само як і ітраконазол та посаконазол) мають важливий вплив при одночасному застосуванні з деякими протисудомними препаратами (наприклад, фенітоїном); тому слід переглянути інструкцію до вориконазолу щодо дозування цих препаратів (169). У реципієнтів аlogenної ТСКГ та інших пацієнтів з ураженням Т-клітин додавання високих доз ТМП/СМК (компонент триметоприму 5 мг/кг кожні 8 годин) має розглядатись для перекриття токсоплазму і нокардіозу до встановлення остаточного діагнозу. Рекомендується консультація інфекціоніста в усіх випадках підозри або підтвердженої інфекції ЦНС.

## **Терапія інвазивних грибкових інфекцій**

### **Інвазивний кандидоз**

Штами *Candida* є четвертою найпоширенішою причиною нозокоміальних інфекцій кровотоку в Сполучених Штатах Америки (604,605). Загальна смертність від кандидемії коливається від 20% до 40% (605,606). На цю варіабельність смертності впливає наявність серйозних супутніх захворювань (такої як злоякісне захворювання і нейтропенія), популяція пацієнтів (доросла проти педіатричної) а також хвороби, що потребують тривалого перебування у відділенні інтенсивної терапії. *Candida albicans* є найпоширенішим серед штамів *Candida* виділеним із крові (605). Пропорція не-*albicans* штамів *Candida* варіює у різних центрах, однак становить приблизно 50% усіх ізолятів з кровотоку.

Рандомізоване дослідження, яке порівнювало в/в флуконазол (400 мг на добу) з амфотерицином В як терапію кандидемії у пацієнтів без нейтропенії, показало, що обидві схеми однаково ефективні, але флуконазол мав меншу токсичність (607). У наступному дослідженні у пацієнтів без нейтропенії з кандидемією комбінована терапія з вищими дозами флуконазолу (800 мг на добу) і амфотерицином В призводило до швидшого кліренсу кандидемії у порівнянні з монотерапією флуконазолом, однак комбінована схема лікування була пов'язана зі значно вищою нефротоксичністю і не давав переваг щодо виживання (526). Вориконазол був настільки ж ефективним, однак менш

нефротоксичним у порівнянні з амфотерицином В, а потім флуконазолом у пацієнтів без нейтропенії з інвазивним кандидозом (608). У дослідженнях «інвазивного кандидозу» більшість пацієнтів мали кандидемію, але ті з глибоким ураженням органів (наприклад, перитонеальний, печінковий або нирковий кандидоз) без позитивної культури крові також підходили для включення.

Було проведено чотири рандомізовані 3-х фазних дослідження, які оцінювали ехінокандини як початкову терапію інвазивного кандидозу (189,609-611). Порівнюючи каспофунгін зі звичайним амфотерицином В, спостерігалася тенденція до більш сприятливої відповіді (визначеної як зникнення клінічних симптомів та культуральної підтвердженої ерадикації) у групі з каспофунгіном (73% проти 62%) у модифікованому аналізі намірів лікування (610). Серед пацієнтів, які відповідали заздалегідь визначеним критеріям оцінки (ті, хто відповідав критеріям прийнятності та отримав щонайменше 5 днів досліджуваного препарату), каспофунгін приводив до значно вищого рівня успіху порівняно з амфотерицином В (81% проти 65%; 95,6% СІ, 1,1-29,7;  $P=0,03$ ). Каспофунгін був менш токсичним, ніж амфотерицин В. Подібним чином було показано, що мікафунгін настільки ж ефективний, як L-AmB при інвазивному кандидозі, з меншою кількістю побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням (включно з тими, що призводили до припинення лікування) (609). Анідулафунгін не був нижчим за флуконазол як терапія інвазивного кандидозу і можливо більш ефективним (189). Наприкінці в/в терапії успішні результати (на основі як клінічної, так і мікробіологічної відповіді; первинна кінцева точка) був досягнений у більшій частці пацієнтів, які отримували анідулафунгін, порівняно з флуконазолом (76% проти 60%; 95% СІ, 3,9-27,0;  $P=0,01$ ), хоча при цьому дослідженні спостерігався ефект центру. Нарешті, було показано, що каспофунгін і мікафунгін однаково безпечні та ефективні для лікування інвазивного кандидозу (611).

IDSA опублікувала докладні оновлені рекомендації щодо лікування кандидозу, в яких рекомендовано флуконазол або ехінокандин як початкову терапію для більшості дорослих пацієнтів без нейтропенії; ехінокандину надають перевагу у важкохворих пацієнтів (612). Перехід з ехінокандину на флуконазол рекомендується тим пацієнтам, які мають ізоляти ймовірно чутливі до флуконазолу (наприклад, *Candida albicans*), які є клінічно стабільними та які нещодавно не приймали азол (612). Стійкі до флуконазолу ізоляти *Candida* часто мають перехресну резистентність до інших азолів (613); тому, якщо кандидемія виникає у пацієнта, який нещодавно застосовував азол, рекомендується змінити клас (наприклад, на ехінокандин). *Candida krusei* зазвичай стійка до флуконазолу. Лікуванню ехінокандином надається перевага при штамах *Candida glabrata* через її варіабельну чутливість до азолів (612), однак можна розглянути можливість переходу на флуконазол або вориконазол, якщо чутливість до азолів підтверджена. *Candida auris* може бути стійкою до флуконазолу або ехінокандинів. Ехінокандини мають знижену чутливість до *Candida parapsilosis* у порівнянні з іншими кандидозними штамми; у цій групі рекомендується флуконазол (612).

IDSA рекомендує ехінокандини як початкову терапію кандидемії у більшості пацієнтів з нейтропенією (612). Робоча група Настанови NCCN згодна з цією рекомендацією (категорія 1), однак відмічає, що, оскільки дослідження з оцінки ехінокандинів включали дуже невелику кількість пацієнтів з нейтропенією, оптимальна терапія інвазивного кандидозу у цій популяції не є остаточною. Через доступність більш безпечних альтернатив робоча група не рекомендує препарати амфотерицину В для лікування кандидемії, однак такі препарати можуть розглядатись у незвичайних або складних випадках, таких як наявність менінгіту або ендокардиту.

### **Інвазивний аспергільоз**

Вориконазол був оцінений як первинна терапія інвазивного аспергільозу. У відкритому багатоцентровому рандомізованому дослідженні вориконазол призводив до значно вищого показника успіху (включаючи повну та часткову відповідь) у порівнянні з амфотерицином В (53% проти 32%; 95% СІ, 10,4 – 32,9) і був пов'язаний з покращенням рівня виживання через 12 тижнів (71% проти 58%; HR, 0,59; 95% ДІ, 0,40-0,88) у цій популяції пацієнтів (614). Рівень успіху був подібним у 2 групах лікування у підгрупі пацієнтів з нейтропенією (51% з вориконазолом проти 32% з амфотерицином В). При ретроспективному аналізі 86 пацієнтів з аспергільозом ЦНС, пролікованих вориконазолом у якості первинної та наступної лінії терапії, 35% мали повний або частковий ефект (615). Цей рівень успіху кращий порівняно з попередньою серією, де частота успішної відповіді на амфотерицин В при аспергільозі ЦНС була майже нульова (616). Може спостерігатися значна міжіндивідуальна варіабельність експозиції вориконазолу, і корисність моніторингу рівня препарату є суперечливою (617,618). Дослідження з невеликою кількістю пацієнтів відмітили зв'язок між низькими рівнями вориконазолу у плазмі та неефективністю лікування (155) і між високими рівнями вориконазолу і токсичністю (153,619). Вважається, що для ефективності необхідний рівень вориконазолу в крові, щонайменше 1–2 мкг/мл. Через тиждень після початку лікування вориконазолом рекомендується визначити мінімальні рівні за допомогою TDM, щоб забезпечити адекватну концентрацію препарату в плазмі. Отримання рівня вориконазолу в сироватці слід розглянути у випадках прориву або резистентного грибкового захворювання або токсичності препарату.

Незрозуміло, яка терапія є оптимальною для прориву інвазивного аспергільозу у пацієнтів, які отримують активну профілактику цвілі. Прорив інвазивного аспергільозу у пацієнтів, які отримують пероральний курс профілактики посаконазолу, може бути спричинений недостатньою пероральною біодоступністю внаслідок мукозиту або недостатнього перорального прийому або, можливо, резистентності. Деякі експерти порадили б перейти на інший клас протигрибкових препаратів (наприклад, ліпідну форму амфотерицину В з ехінокандином або без нього). Інші б використовували в/в вориконазол з або без ехінокандину.

Ліпідні препарати амфотерицину В мають принаймні порівнянну ефективність і знижену ниркову токсичність порівняно зі звичайним дезоксихолатом амфотерицину В. Деякі дослідники переконливо стверджували, що ліпідні форми можуть вважатись прийнятною заміною амфотерицину В для первинної терапії багатьох інвазивних грибкових інфекцій (499). ABCD був настільки ж ефективним, але менш нефротоксичним, ніж амфотерицин В як первинна терапія інвазивного аспергільозу (620). ABCD був показаний як безпечний та ефективний при терапії інвазивного аспергільозу на основі аналізу бази даних реєстру (621).

Рандомізоване дослідження порівнювало L-AmB у дозі 3 або 10 мг/кг/добу протягом 14 днів, з наступними 3 мг/кг/добу у якості терапії інвазивних грибкових інфекцій (622). Рівень відповідей (як повних, так і часткових) після завершення лікування у групах з дозою у 3 мг/кг/добу та 10 мг/кг/добу був подібним (50% проти 46%); 12-тижневе виживання становило 72% і 59% відповідно (95% CI, -0,2 – 26%). Група з вищою дозою була пов'язана зі значно вищою частотою нефротоксичності та гіпокаліємії, що свідчить про те, що доза у 3 м/кг/добу була більш оптимальною у цій групі пацієнтів (622). Оскільки 97% включених пацієнтів мали інвазивний аспергільоз, це дослідження не дозволяють зробити висновки щодо оптимального дозування L-AmB у пацієнтів з іншими грибковими інфекціями (такими, як зигомікоз). Ехінокандини не оцінювались як початкова монотерапія інвазивного аспергільозу у клінічних дослідженнях. Каспофунгін для лікування рефрактерних інфекцій у пацієнтів з інвазивним аспергільозом призвів до позитивного результату у 37 (45%) з 83 пацієнтів (180). Можна використовувати комбіновану протигрибкову терапію поєднанням ехінокандину з препаратами амфотерицину В, або з азолом з активністю проти штамів *Aspergillus*. Обґрунтування полягає в тому, що ехінокандин вражає унікальну ділянку (бета-глюкан, що входить до клітинної стінки грибка), що відрізняється від полієнів та азолів, які діють на мембрану клітини гриба. Комбінація ехінокандину з азолом або амфотерицином В показала нейтральну або синергічну активність *in vitro*. Підвищена ефективність комбінованих схем сполучення езінокандину з азолом, або препаратом амфотерицину В спостерігалась на деяких тваринних моделях інвазивного аспергільозу (623-626), але не на інших (627-629). У двох невеликих ретроспективних серіях комбінація каспофунгину та L-AmB для інфекцій, резистентних до першої лінії терапії, призводила до сприятливого кінцевого результату у майже від 40% - 60% пацієнтів з інвазивним аспергільозом, хоча ці серії включали випадки «можливого» та «ймовірного» аспергільозу (630,631). Marr та інші повідомили про значне покращення 3-х місячного виживання при застосуванні вориконазолу плюс каспофунгін у порівнянні з одним вориконазолом у невеликому ретроспективному дослідженні (N=47) інвазивного аспергільозу, резистентного до першої лінії терапії (632). Це дослідження бази даних, хоча й обнадійливе, включало невелику кількість пацієнтів і 2 групи оцінюваних пацієнтів не були одночасними; таким чином, інші фактори організму та пов'язані з інфекцією могли вплинути на кінцевий результат.

Непорівняльне дослідження каспофунгіну, комбінованого з іншим активним протигрибковим лікарським засобом, як наступної лінії терапії інвазивного аспергільозу, повідомило про рівень успіху у 49% (25/51) через 12 тижнів після початку комбінованої терапії (633), що було подібним до монотерапії одним каспофунгіном (180). У відкритому дослідженні інвазивного аспергільозу мікафунгін у комбінації з іншими протигрибковими препаратами призвів до успішної відповіді у 29% (5/17) пацієнтів при лікуванні як первинна терапія та у 35% (60/174) пацієнтів з інфекцією, резистентною до першого лінійна терапія (634). Ці результати не сприяли частоті відповідей, що спостерігалися при застосуванні лише мікафунгіну (50% і 41% у первинній та рефрактерній терапевтичних групах відповідно), однак кількість пацієнтів у групах монотерапії мікафунгіном була надто малою для порівняння. До того ж початкова доза мікафунгіну (75 мг/добу), яка використовувалась у цьому дослідженні, була нижчою за поточними стандартами. Більш свіжі дані з рандомізованого проспективного клінічного дослідження з порівняння вориконазолу проти вориконазолу плюс анідулафунгін у якості основної терапії інвазивного аспергільозу оцінили ефект на основі 6-тижневої смертності (N=454 пацієнта з гематологічними злоякісними захворюваннями або ТСГК) (635). Комбінована терапія мала тенденцію щодо зниження смертності у порівнянні з монотерапією вориконазолом (19,3% проти 27,5% відповідно; 95% СІ, - 19,0 – 1,5;  $P=0,087$ ) (635).

Ізавуконазонію сульфат був схвалений FDA у березні 2015 року для лікування інвазивного аспергільозу та інвазивного мукормікозу (110). На відміну від інших азолів має дозування як промедикамент, що руйнується до активного компоненту, ізавуконазолу, після інфузії (636). Рандомізоване 3-х фазне дослідження з порівняння ізавуконазолу сульфату з вориконазолом для первинного лікування інвазивного аспергільозу та інших нитчастих грибів показав не нижчу ефективність ізавуконазолу сульфату проти вориконазолу (смертність від усіх причин у 19% проти 20%; досягнута різниця -1,0%; 95% СІ, -7,8 – 5,7) (637). Побічні ефекти, пов'язані з лікуванням, були подібними у ізавуконазонію сульфат та у вориконазолу (96% проти 98%;  $P=0,122$ ) причому найбільш поширеними були шлунково-кишкові розлади та інфекції або інвазії (дивись *Токсичність і вплив азолів при одночасному призначенні з іншими лікарськими засобами* для більшої інформації щодо безпечності). Ізавуконазонію сульфат продемонстрував нижчу частоту гепатобіліарних розладів, розладів очей, а також порушень шкіри та підшкірної клітковини. Побічні ефекти, пов'язані з прийомом препарату, також були нижчими для ізавуконазонію сульфат порівняно до вориконазолу (42% проти 60%;  $P < 0,001$ ). На основі цих даних ізавуконазонію сульфат може розглядатись для пацієнтів з інвазивними рефрактерними інфекціями або з непереносимістю препаратів амфотерицину В. Оновлення практичних рекомендацій IDSA від 2016 року вказує ізавуконазонію сульфат як альтернативний варіант терапії для первинного лікування інвазивного аспергільозу (638).

Посаконазол показав активність як препарат другої лінії проти широкого спектра інвазивних грибкових інфекцій (639-642). У відкритому дослідженні у пацієнтів з інвазивним аспергільозом, рефрактерним або у тих, хто не переносив стандартну протигрибкову терапію (N=107), 42% мали повний або частковий ефект на посаконазол (643). Посаконазол схвалений у Європейському Союзі для лікування інвазивного аспергільозу та деяких інших грибкових інфекцій, резистентних до стандартних протигрибкових препаратів. У Сполучених Штатах посаконазол схвалений FDA для профілактики інвазивних інфекцій, викликаних *Aspergilla* і *Candida*, а також для лікування орофарингеального кандидозу (включаючи випадки, резистентні до флуконазолу або ітраконазолу), однак не є показаним як основна або наступна лінія терапії інвазивних грибкових захворювань. (128). Група експертів настанови NCCN рекомендує монотерапію вориконазолом (категорія 1) як основна терапія інвазивного аспергільозу (дивись *Протигрибкові препарати: Азоли* у алгоритмі). Хоча комбінована протигрибкова терапія використовується для лікування інвазивного аспергільозу у деяких центрах, клінічна доказовість не достатня для висновку, чи є будь-який комбінований режим більш ефективним, ніж один вориконазол, золотий стандарт на сьогодні.

У пацієнтів, які отримують лікування ехінокандинами, робоча група рекомендує ТМЛ після початку лікування, щоб забезпечити адекватну концентрацію препарату в плазмі. Застосування ТМЛ загалом є гарантією.

### **Мукормікоз та інші інвазивні кандидози**

Підвищення частоти мукормікозу (раніше іменувався як «зігомікоз») з'явилася у деяких установах з підвищенням використання вориконазолу (527, 644, 645). У дослідженні контрольованих випадків інвазивного аспергільозу та мукормікозу у пацієнтів з гострою лейкемією та реципієнтів аlogenної ТСКК використання вориконазолу і наявність грибкового синуситу сприяли діагностиці мукормікозу (527). Однак, деякі трансплантаційні центри повідомили про підвищення частоти мукормікозу, яке передувало доступності вориконазолу (646,647), результат, який, ймовірно, відображає більшу частку пацієнтів захисних функцій організму. Мукормікоз зазвичай проявляється як риноцеребральна або легенева хвороба. Гістопатологія, яка демонструє широкі асептатні або гіпосептатні гіфи з розгалуженням під кутом 90 градусів, свідчить про мукормікоз, хоча для підтвердження необхідна культура.

Наразі не було отримано позитивних результатів рандомізованих досліджень щодо лікування мукормікозу та інших незвичайних інвазивних кандидозів. Таким чином, рекомендації щодо терапії ґрунтуються на обмеженій кількості пацієнтів на основі ретроспективних аналізів, реєстрів даних і відкритих досліджень рефрактерних інфекцій. Лікування мукормікозу передбачає застосування амфотерицину В (рекомендовано використовувати ліпідну композицію замість амфотерицину В дезоксихолату, щоб зменшити ймовірність нефротоксичності), а також раннє та агресивне хірургічне лікування, якщо це можливо. Існує прогалина в знаннях щодо оптимального дозування



композицій ліпідів амфотерицину В для інвазивних інфекцій, не викликаних *Aspergillus*; зазвичай використовується початкова доза 5 мг/кг/добу. Ізавуконазонію сульфат і посаконазол продемонстрували перспективні результати як терапія мукормікозу, резистентного або непереносимого препарату амфотерицину В, і можуть бути розглянуті для цих пацієнтів. (639,648,649). Дані з відкритого дослідження типу «випадок-контроль» показали, що й ізавуконазонію сульфат має активність проти рідкісних штамів грибів, включно з мукормікозом, у порівнянні з відповідним контролем, який мав терапію на основі амфотерицину В (загальна смертність від усіх причин у 33 % проти 39%; 95% CIs, 14,6 – 57,0% і 22,9 – 57,9% відповідно) (649). 95% пацієнтів, які отримували лікування ізавуконазонію сульфатом, мали одну чи більше побічних реакцій під час лікування, найчастіше розлади шлунково-кишкового тракту (дивись *Токсичність та вплив азолів при одночасному призначенні з іншими лікарськими засобами* для більшої інформації щодо безпечності).

Хоча ізавуконазонію сульфат схвалений для лікування інвазивного мукормікозу, посаконазол не був схвалений FDA для цього показання. Ізавуконазонію сульфат і посаконазол також можна розглядати як підтримуючу терапію мукормікозу після контролю інфекції за допомогою препарату амфотерицину В та/або хірургічної обробки.

Штами *Fusarium* (650-652) і *Scedosporium* виявилися важливими причинами смертності, пов'язаної з інвазивною грибковою інфекцією, при лейкемії та у реципієнтів аlogenної ТСГК у деяких центрах (647,653,654). Імовірність зараження штамами *Fusarium* значно підвищується через наявність дисемінованих уражень шкіри та виділення цвілі з гемокультури (650). Терапія інвазивного фузаріозу зазвичай включає вориконазол (655), посаконазол (642) або ліпідні форми амфотерицину В (656). Штами *Scedosporium* стійкі до амфотерицину В; терапія, як правило, включає ітраконазол, вориконазол або посаконазол (657,658). Консультація інфекціоніста рекомендована у всіх випадках інвазивного кандидозу, особливо у випадках з рідкими та стійких штамів грибів.

### **Рання діагностика інвазивного кандидозу**

Частота та різноманіття інвазивних кандидозів зросли, а ефективне лікування цих патогенів лишається великою проблемою. КТ грудної клітини може полегшити раннє виявлення аспергільозу та інших нитчастих грибів (659,660). КТ може виявити периферичні або субплевральні вузлики, які не виявляються на звичайних рентгенограмах грудної клітки. Ознака «гало» є характерною, однак не патогномонічною ознакою ранньої КТ грудної клітини ангіоінвазивних мікроорганізмів (552). Альвеолярна інфільтрація по типу «матового скла» навколо центрального вузла або зони консолідації може вказувати на зону крововиливу та вказують на наявність інвазивного кандидозу, аспергільоз є найпоширенішим. Робоча група рекомендує проведення КТ у пацієнтів з нейтропенією протягом 10 - 14 днів і постійною або рецидивуючою появою температури невідомого походження, яка не відповідає на емпіричні

антибактеріальні препарати. КТ грудної клітини може бути розглянуте раніше у пацієнтів з кількома попередніми циклами сильно цитотоксичної хіміотерапії та у пацієнтів, які отримують системну терапію кортикостероїдами.

Дослідження відрізняються щодо того, чи є сироватковий галактоманнан корисним інструментом спостереження для безсимптомних пацієнтів із високим ризиком інфікування грибковою інфекцією та пацієнтів зі стійкою фебрильною нейтропенією невизначеної етіології. У одному дослідженні проспективний серійний моніторинг галактомананової антигенемії у реципієнтів аlogenної ТСГК дав позитивні та негативні прогностичні значення 94,4% та 98,8% відповідно, і антигенемія передувала рентгенографічним результатам більше ніж на 1 тиждень у 80% випадків інвазивного аспергільозу (661). У іншому дослідженні чутливість становила лише 64,5% у випадках підтвердженого інвазивного аспергільозу (562). Результат був поганим при використанні галактоманану сироватки як інструмент спостереження у пацієнтів з стійкою фебрильною нейтропенією (PPV=1,7%) та у реципієнтів ТСГК (переважно аутологічної), а негативна прогностична цінність становила 100% у обох групах (562).

Odabasi та співавтори (556) оцінили дослідження бета-глюкану як ранній діагностичний маркер інвазивного кандидозу у пацієнтів з гострою лейкемією або MDS, які отримують протигрибкову профілактику (556). Хоча б один зразок сироватки був позитивним в середньому протягом 10 днів до клінічного діагнозу в усіх пацієнтів з доведеним або ймовірним інвазивним кандидозом, що включало кандидоз, фузаріоз, трихоспороноз і аспергільоз. Негативна прогностична цінність становила 100%, а специфічність тесту була 90% для одного позитивного результату тесту та принаймні 96% для 2 або більше послідовних позитивних результатів (556). Досвід аналізу бета-глюкану у реципієнтів НСТ обмежений і потребує додаткового вивчення.

Хоча цінні як діагностичні доповнення для підтвердження діагнозу ймовірного інвазивного аспергільозу у пацієнтів із сумісними факторами, клінічними знахідками і радіологічними знахідками (662) (дивись *Початкова клінічна презентація для легневих інфільтратів: Оцінка в алгоритмі*), цінність цих лабораторних маркерів як інструментів спостереження щодо інвазивних грибкових інфекцій є суперечливим. Використання контрольних маркерів як тригера для додаткової діагностичної оцінки або для модифікації протигрибкової терапії знаходиться на дослідницькому рівні (513) і потрібні додаткові дослідження. Наразі доказовість доказів недостатньо, щоб рекомендувати будь-який із цих методів як інструмент спостереження у безсимптомних пацієнтів з ослабленим імунітетом або пацієнтів із фебрильною нейтропенією.

*Practical guidance for the diagnosis and management of secondary hypogammaglobulinemia: A Work Group Report of the AAAAI Primary Immunodeficiency and Altered Immune Response Committees.*

**ГЕМАТОЛОГІЯ/ОНКОЛОГІЯ**

**Оцінка**

Імунна оцінка у випадках підозри на ВГГГ при онкогематологічних/онкологічних захворюваннях базується на оцінках при ПІД (706) і на сьогодні включає кількісний рівень імуноглобуліну, специфічних титрів антитіл та імунофенотипування Т/В/ природних клітин-кілерів. (704). ВКТТ і інша імуносупресивна або імуноаблятивна терапія загалом використовується для лікування онкогематологічних/онкологічних станів, а також основна патофізіологія В-клітинних злоякісних новоутворень робить внесок у розвиток ВГГГ (705).

Скринінг гуморальної імунної функції перед ініціацією лікування має розглядатись за наявності високого ризику розвитку ВГГГ. На сьогодні це рекомендується робити під час діагностики ХЛЛ, при діагностиці та перед початком CD19-CAR-T-клітинної терапії, яка може викликати ВГГГ шляхом виснаження В-клітин CD19 (707).

### **Управління**

Рекомендації щодо лікування IgG-3T при ВГГГ через гематологічні злоякісних новоутвореннях не стандартизовані і клінічна практика відрізняється у різних лікувальних настановах (708). Профілактична IgG-3T (п/ш Ig або в/в Ig) за відсутності інфекцій була рекомендована лише при рівні IgG меншому за 4 г/л протягом перших 3 місяців після початку CD19-CAR-T-клітинної терапії (675, 665). Існує домовленість про те, що IgG-3T повинна розглядатись у пацієнтів з ВГГГ, пов'язаною з гематологічними/онкологічними захворюваннями та тяжкими та/або рецидивуючими інфекціями, особливо коли інфекції є синопульмональними або вторинними по відношенню до інкапсульованих бактерій (709). Рекомендується проконсультуватися з клінічним імунологом у випадках, коли використання IgG-3T не було чітко визначено. (707). Коли IgG-3T є клінічно показаною, рекомендується дозування в/в Ig від 0,4 г/кг до 0,8 г/кг абсолютної маси тіла кожні 28 днів (708). В якості альтернативи замість цього використовують точну масу тіла (ідеальну або скориговану масу тіла). Було показано, що в/в Ig однаково ефективно запобігає інфекціям у пацієнтів із злоякісними гематологічними новоутвореннями із заощадженням коштів (693). Крім того, п/ш Ig є розумною альтернативою в/в Ig для ВГГГ при гематологічних/онкологічних захворюваннях, нещодавно дослідження виявило, що п/ш Ig добре переносився, зменшує кількість інфекцій, покращує якість життя та досить економічно ефективним. Проте п/ш Ig наразі не схвалено FDA для ВГГГ при гематологічних/онкологічних захворюваннях у Сполучених Штатах.

### **Хронічна лімфоцитарна лейкемія**

ВГГГ при ХЛЛ може часто спостерігатись як внаслідок базового процесу самого захворювання за рахунок порушення продукції імуноглобулінів, так і В-КТТ та імуносупресивних агентів, що використовуються для лікування (695). Частота ВГГГ підвищується з подовженням захворювання та імуносупресивної терапії (709). Імунні зміни при ХЛЛ, які призводять до ВГГГ, включають дефективне визрівання В-клітин за рахунок зниження Т-клітин або супресії Т-клітинної активності (710), погане функціонування неклональних CD5-негативних В-клітин (711), а також прямої CD95L/CD95 супресії CD95+

плазматичних клітин кісткового мозку (712). ХЛЛ-В клітини можуть замінити нормальні В-клітини (713) та прямо супресують продукцію IgG плазматичними клітинами у кістковому мозку (709). Клінічний спектр ВГГГ при ХЛЛ коливається від асимптоматичних лабораторних відхилень до підвищення інфекційних вогнищ з частими/хронічними або тяжкими синопульмональними та/або опортуністичними інфекціями (695). Незалежно від В-клітин дисфункціональні дендритні клітини або натуральні клітини-кілери та нейтропенія також модулюють ризик і спектр інфекцій (714). Ниркові та гастроінтестинальні порушення можуть також посилювати ВГГГ, інфекційне ураження та ризик смертності (715). Оцінка імуносупресії є також ускладненою при ХЛЛ за рахунок кількості імуносупресивних агентів, які використовуються для лікування. Пацієнти на еспратузумабі, на анти-CD22 терапії, яка має цілком плазматичні клітини та зменшує IgG і IgM, мають підвищений ризик вірусних інфекцій від варіцела-зостер та можуть мати користь від профілактичного або вчасного призначення антивірусних препаратів (716). Інгібітори тирозин-кінази Брутона та РІК3 мають потенціал до мімікрії з ПД, що викликані мутаціями у генах, які кодують ці білки (717). У одному дослідженні лікування інгібіторами тирозин-кінази Брутона (Ібрутиніб) було пов'язане зі зниженням рівнів IgG починаючи з 12 місяців від початку терапії (689). Однак у тому ж дослідженні спостерігалось підвищення рівня IgA (зі збільшенням рівнів IgA  $\geq 50\%$  від базового рівня за 12 місяців, пов'язаного зі значно меншою кількістю інфекцій), неклональних вільних легких ланцюгів та відсотку нормальних В-клітин на ібрутинібі у порівнянні зі станом перед лікуванням, що висвітлює складність імунної оцінки при ХЛЛ, де імуносупресивні терапії можуть також призводити до імунного відновлення (689). Комітет з оцінки ризиків щодо фармакоприхильності Європейської медичної агенції рекомендує, щоб пацієнти, які отримують іделалізіб, інгібітор РІК3, були проінформовані про ризик серйозних та/або фатальних інфекцій, що обумовлює профілактику пневмоцистної пневмонії та ретельний моніторинг ознак і симптомів інфекцій під час лікування (701). Рекомендується визначення базового рівня IgG під час діагностики ХЛЛ (698) та моніторинг імуноглобулінів і специфічних відповідей на відповідні вакцини титрами антитіл кожні 6 місяців або, за потреби на основі інфекційного анамнезу пацієнта (674). Треба наголосити, що оцінка вакцинальної відповіді при ХЛЛ є складною внаслідок того, що відповіді на білково-кон'юговані вакцини від слабких до помірних у майже 50% пацієнтів, а відповіді на полісахаридні вакцини практично відсутні (717). Хоча протективний ефект вакцин є під питанням, вакцинація проти грипу, *S.pneumoniae* і *H.influenzae* все ще рекомендується при ХЛЛ (718). У пацієнтів з низьким рівнем IgG і специфічними рівнями антитіл, які отримували некон'юговану пневмококову або іншу полісахаридну вакцину багато років тому, було запропоновано розглянути ревакцинацію до прийняття рішення про призначення IgG-3Т (697). Один з варіантів в/в Ig було схвалений FDA для ВГГГ у пацієнтів з В-клітинним ХЛЛ для попередження бактеріальних інфекцій (694). Дослідження, що включають метааналіз рандомізованих трайлів у пацієнтів з ХЛЛ та лімфомою,

показали, що хоча в/в Ig, як видається не забезпечує переваг у виживанні, він, однак значно знижує інфекції. Гайдлайни товариств рекомендували IgG-3T при ВГГГ при ХЛЛ з різними критеріями для ініціації. Нещодавно, доповідь 2017 року Робочої Групи ААААІ рекомендувала, що IgG-3T має розглядатись у пацієнтів з ХЛЛ з ВГГГ і рецидивуючими бактеріальними інфекціями та неадекватним рівнем антитіл у відповідь на вакцинацію проти дифтерії, правця або пневмококу (694). Специфічні межі щодо кількості інфекцій, ступеня ВГГГ або рівню титру антитіл, на якому треба починати IgG-3T доки залишаються не специфікованими (694). Таким чином, можливою практикою є слідкувати настановам з ПД для інтерпретації вакцинальної відповіді (719). Після початку терапії в/в Ig, публікації з онкогематології/онкології пропонують досягти мінімального рівня IgG у 5 г/л чи більше для досягнення повної редукції рівня інфекцій, з розглядом припинення/переоцінки за 1 рік від початку IgG-3T та продовженням проведення контролю кожні 12 місяців для огляду нагальної потреби у проведенні та відповіді на IgG-3T (720).

*Коментар робочої групи: станом на 01.03.2024р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою іделалізіб в Україні не зареєстровано.*

#### **Підсумок розгляду опублікованої літератури з ХЛЛ**

ХЛЛ асоціюється з високим ризиком розвитку ВГГГ та інфекцій, обидвох за рахунок природи базового стану та внаслідок великої кількості варіантів імуносупресивного лікування.

- *Оцінка:* Настанови рекомендують перевіряти рівень імуноглобуліну сироватки на час діагностування (697,698). Опубліковані точки зору експертів також рекомендують моніторинг рівню сироваткового IgG кожні 6 місяців (674).
- *Вакцинація:* Вакцинація рекомендується настановою CDC та Американського товариства з інфекційних захворювань для імуноскромментованих пацієнтів.
- *Ведення:* Багато настанов показують, що IgG-3T є лікувальною опцією при ВГГГ з огляду на чіткий зв'язок ВГГГ з повторними та важкими інфекціями з рекомендованими деякими настановами додатковими критеріями для початку IgG-3T при невдачі профілактичного прийому пероральних антибіотиків (697) або неадекватній специфічній імунній відповіді на вакцинацію від дифтерії, правця або пневмококу (694). Наразі ВГГГ, пов'язана з В-клітинною ХЛЛ, є лише єдиним типом ВГГГ, для якого FDA затвердила застосування в/в Ig.
- *Зони невизначеності:* Оптимальні критерії ініціації для IgG-3T та оптимальна стратегія ідентифікації імунного відновлення все ще мають бути визначеними.

#### **Лімфома**

ВГГГ при В-клітинній неходжкінській лімфомі (В-НХЛ) є менш частою, ніж при множинній мієломі (ММ) та ХЛЛ, з повідомленими рівнями між 7% та 15% до початку лікування (721). Середній час до діагностики ВГГГ становить

29,5 місяці (коливання 4,6 – 164 місяці) у великому ретроспективному аналізі (722). Спостерігалось зниження вакцинальних відповідей, таких як послаблена відповідь на вакцину проти грипу (723).

При В-НХЛ частота ВГГГ підвищується після лікування RTX. Після лікування RTX *de novo* ВГГГ зростала до 38,5% з 14,5% серед тих, у кого *de novo* ВГГГ розвивалась як симптоматична ВГГГ (визначної як  $\geq 2$  не нейтропенічні інфекції протягом 6-місячного періоду пост-RTX та лікування з в/в Ig) (721). ВГГГ також траплялось при лімфомі після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТСКК) з приводу В-НХЛ.

Є обмеження у інтерпретації клінічного значення цих досліджень. Визначення ВГГГ не завжди повідомлялись. Коли повідомлялись, граничні межі відрізнялись між дослідженнями з використанням у деяких значень між 6 та 7 г/л, що може розцінюватися як норма, залежно від клінічної ситуації. Ці дослідження охоплюють період, коли імуносупресивна терапія була впроваджена та немає чіткості відносно ступеня, при якому ці різні види терапії роблять внесок у розвиток ВГГГ. Також відмічається, що рішення щодо ініціації IgG-ЗТ часто екстраполюється з гайдлайнів ХЛЛ, оскільки не було досліджень, які б включали лише пацієнтів з лімфомою.

#### ***Підсумок розгляду опублікованої літератури з В-НХЛ***

Дані відносно оцінки та ведення пов'язаної з лімфомою ВГГГ є обмеженими та рішення часто екстраполюється з керівництв по ХЛЛ.

- 
- *Оцінка:* Слідуючи рекомендаціям з ХЛЛ, можливо має сенс визначати рівень IgG сироватки під час встановлення діагнозу для розуміння початкового рівня ГГГ (697,698).
  - *Вакцинація:* Вакцини рекомендуються керівництвом CDC і Американського товариства з інфекційних захворювань щодо імуноскомпроментованих пацієнтів.
  - *Ведення:* Екстраполуючи рекомендаціям з ХЛЛ, IgG-ЗТ може бути варіантом лікування ВГГГ, пов'язаної з повторними або тяжкими інфекціями.
  - *Зони невпевненості:* Потрібні дослідження з вивчення, чи може IgG-ЗТ принести клінічну користь при ВГГГ у пацієнтів з В-НХЛ.
- 

#### **Множинна мієлома (ММ)**

ГГГ при ММ розцінюється як наслідок клональної експансії продукуючих парепротейн плазматичних клітин, що призводить до супресії нормальних попередників CD19+ В-лінійних та плазматичних клітин (706). ВГГГ є звичайною при ММ: від 25% до 40% при моноклональній гаммапатії невизначеного значення, 52% при «тліючій» (безсимптомній) мієломі, понад 90% при вперше діагностованій ММ та 75% при ММ у ремісії (674). Існують значні гуморальні імунні дефекти, які можуть пояснити факт того, що інфекції при ММ переважно викликаються інкапсульованими бактеріями (707). Важливо у подальшому оцінити як і коли ВГГГ робить внесок у інфекції, які за підрахунком становлять від 22% до 30% усіх смертей при ММ та до 45% смертей протягом перших 6 місяців (704), таким чином можуть бути розроблені стратегії

для зниження негативних ефектів ВГГГ. Наразі лишається не досить чітко зрозумілим, як і коли має бути розпочата IgG-3T при ВГГГ, викликаній ММ. Одне початкове дослідження показало, що 12 місяців в/в Ig знижує інфекції у пацієнтів зі стабільною ММ на помірній імуносупресії, які не були жорстко вакциновані або отримували антибіотикопрофілактику до початку в/в Ig; це дослідження також передбачило, що пацієнти з поганою відповіддю на пневмококову вакцину мають користь від IgG-3T (705). 2-річне перехресне дослідження також продемонструвало, що профілактичний в/в Ig знижує інфекційну морбідність у пацієнтів з ММ, які отримують хіміотерапію (724). Однак більш сучасні дослідження не демонструють такий само позитивний вплив ВВІ-терапії на рівень, тяжкість або тривалість інфекцій (706). Також не було досліджень з вивчення використання IgG-3T саме при вперше встановленому діагнозі або нелікованій ММ. Результати останніх досліджень та той факт, що початкові позитивні дослідження були проведені в еру до використання ТГСК, разом з результатами новітніх методів лікування, послаблюють рекомендації щодо рутинного використання IgG-3T при пов'язаній з ММ ВГГГ (725).

#### ***Підсумок розгляду опублікованої літератури з ММ***

ВГГГ та інфекції викликані інкапсульованими бактеріями є звичайними при ММ, однак існує недостатньо доказів для рутинного використання IgG-3T.

- *Оцінка:* Оцінка імунітету рекомендується у групі тяжких чи рецидивуючих інфекцій.
- *Вакцинація:* Керівництвом CDC і Американського товариства інфекційних захворювань для імуноскомпрометованих пацієнтів рекомендується вакцинація.
- *Ведення:* IgG-3T може приносити користь у тих пацієнтів, які мають знижені рівні IgG та доведену послаблену відповідь антитілами на вакцинацію. Однак рішення відносно IgG-3T має прийматись у відповідності до лікування, яке використовується, оскільки попередні дослідження показали різні результати ефективності IgG-3T у пацієнтів, які отримують різні види лікування.
- *Зони невпевненості:* Потрібні рандомізовані контрольовані трайли для визначення можливості отримання користі від IgG-3T і коли саме.

#### **Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин**

ТГСГК є трансплантацією здорових гемопоетичних стовбурових клітин пацієнтам з дисфункціональним або деплетованим кістковим мозком. Вона є важливою терапевтичною опцією при онкогематологічних гематологічних захворюваннях, як і при ПД. Імунна реконституція/відновлення функцій може зайняти від місяців до років і є маркерною щодо здатності реципієнтів ТГСГК виробляти протективні антиген-специфічні антитіла на живі вакцини (708). Пост-ТГСГК відновлення лімфоцитів зазвичай займає найдовший час з відновленням в першу чергу НК з наступним відновленням CD8+Т-клітин - від 2 до 8 місяців після ТГСГК та подальшим відновленням В-клітин і, потому CD4+Т-клітин (708). В-клітинне відновлення зазвичай настає у строк від 3 до 6 міс після ТГСГК (726). Оскільки, гуморальна імункомпетенція залежить від

відновлення В-клітин пам'яті у додаток до наївних В-клітин, повне гуморальне відновлення не трапляється навіть після нормалізації тотальної кількості В-клітин протягом перших 6 місяців після трансплантації (724). Флударабін та підтримуюча терапія RTX після ТГСК дають додатковий внесок, як фактор ризику для підвищення частоти ВГГГ, її тяжкості та тривалості (722). Неясно, чи є пост-ТГСК ВГГГ, при підтримуючій терапії RTX пов'язаною з підвищенням інфекцій, оскільки одне дослідження показало асоціацію з підвищенням рівня інфекцій, а інше - не показало такого (728). В-клітинне відновлення після аутологічної трансплантації стовбурових клітин є швидшою за таку після алогенної трансплантації. Після аутологічної трансплантації В-клітини починають відновлюватись через 20 днів та можуть відновитись до норми у строк від 3 до 4 місяців. Однак, лікування RTX до аутологічної трансплантації стовбурових клітин може скоротити кількість В-клітин до невіддаємого визначенню або екстремально низького рівня навіть до 6 чи 12 місяців після трансплантації (729). Після алогенної трансплантації В-клітинне відновлення починається через 6 місяців, початково - з наївних В-клітин та займає приблизно 2 роки до відновлення IgM-позитивних В-клітин пам'яті. Цей процес може бути у подальшому затриманий наявністю РТПГ, різницею у типах джерел донорських клітин та передтрансплантаційними режимами кондиціонування (730). IgG сироватки та загальна кількість В-клітин не є адекватними маркерами гуморальної імунної реконституції, оскільки довгоживучі плазматичні клітини можуть виживати і продукувати IgG без забезпечення специфічних відповідей антитілами (731). Справжнє відновлення функції В-клітин починається у спеціалізованому мікрооточенні кісткового мозку, яке є чутливим до ураження мієлоаблятивними режимами передтрансплантаційного кондиціонування та потребує допомоги CD4+Т-клітин, які, у свою чергу потребують найдовшого часу для відновлення (732). До того, як реципієнти ТГСК відновлять здатність до продукції антиген-специфічних нейтралізуючих антитіл, вони лишаються чутливими до інфекцій інкапсульованими бактеріями та вірусами (708). Дійсно, дослідженнями продемонстровано, що більш раннє відновлення CD4+ Т-клітин асоціюється зі зниженням рівня інфекцій та покращенням виживання (733).

У пацієнтів з повторними тяжкими інфекціями, однак при нормальному рівні IgG сироватки, низька кількість CD4+ Т-клітин за даними проточної цитометрії та менший за 50% рівень відповідей на 23-валентну пневмококову вакцинацію показує персистенцію імунодефіцитного стану. Низькі рівні CD4+ були пов'язані з менш надійною відповіддю на ревакцинацію (734), а рівні CD4+ менші за 200 клітин/мкл через 3 місяці після трансплантації асоціювались зі зниженням рівня загального виживання, підвищенням інфекційної морбідності та нерезидивної смертності (735). Повна імунізація зазвичай повторюється за 2 роки після ТГСК, коли пацієнти є поза всякою імносупресією, а рівень CD4+Т-клітин є понад 200/мкл, з використанням принципів інфекційної профілактики, розроблених Американським товариством інфекційних захворювань та Громадською охороною здоров'я США для попередження опортуністичних інфекцій серед ВІЛ-інфікованих пацієнтів (736).

---



Рутинне використання IgG-3T для інфекційної профілактики не рекомендується, хоча це може розглядатись при тяжкій ВГГГ (IgG<400 мг/дл), особливо з бактеріємією або повторних синопульмональних інфекцій, незважаючи на адекватну персональну гігієну та антимікробну профілактику (708).

### ***Підсумок розгляду опублікованої літератури з ТГСК***

Імунна реконституція може займати від місяців до років після ТГСК, а ВГГГ зазвичай спостерігається після ТГСК.

- *Оцінка:* Імунна оцінка після ТГСК є унікальною, при якій підрахунок CD4+T-клітин був ідентифікований як індикатор імунного статусу пацієнта.
- *Вакцинація:* Імунна реконституція відмічається за здатністю до продукції антиген-специфічних антитіл у відповідь на живі вакцини. Нормальна кількість CD4+T-клітин та адекватні відповіді антитілами на пневмококові полісахаридні антигени можуть вказувати на імунне відновлення та здатність безпечно сприймати живі вакцини. Повна імунізація зазвичай повторюється за 2 роки після ТГСК, якщо пацієнтам припинена всяка імуносупресія а кількість CD4+T-клітин становить понад 200/мкл.
- *Ведення:* в/в Ig використовувався у пацієнтів після ТГСК при значному ступеня ВГГГ і тяжких інфекціях, однак існує недостатня доказовість для рекомендації його рутинного використання поза цими обставинами. Треба наголосити, що Американське товариство трансплантації крові та кісткового мозку і Канадійський ретельний вибір при трансплантації крові та кісткового мозку не рекомендували рутинне використання в/в Ig після ТГСК, а виключно – для окремих категорій пацієнтів (737).
- *Зони невпевненості:* Потрібна подальша ідентифікація додаткових предикторів імунного відновлення. Потрібні дослідження для ідентифікації оптимальних критеріїв ініціації IgG-3T у пацієнтів з інфекціями так як і для використання IgG-3T за відсутності інфекцій при специфічному імунному фенотипі (наприклад нижче конкретного рівня IgG)

### **CD19-CAR-T-клітинна терапія**

***Коментар робочої групи:*** На момент розробки клінічної настанови CAR-T в Україні не проводиться.

CD19-CAR-T-клітинна терапія є відносно новою лікувальною опцією для гострої лімфобластної лейкемії та В-НХЛ і є причиною ВГГГ внаслідок свого деплетуючого CD19+В-клітини ефекту (738). CD19-CAR-T-клітинна терапія має значні побічні імунні ефекти включно з аплазією В-клітин та ВГГГ (675). Оскільки CAR-T-клітини можуть виживати протягом років після інфузії, створюється потенціал щодо подовженої В-клітинної аплазії. Дійсно, про подовжену В-клітинну аплазію повідомлялось у багатьох пацієнтів (739). Однак, В-клітини можуть почати відновлення у частини пацієнтів вже через 3 місяці після інфузії (740). Одне дослідження продемонструвало, що час до відновлення CD19+В-клітин становив в середньому 6,7 місяців (0,3 – 12 місяців) (741).

Терапевтична ефективність CD19-CAR-T-клітинної терапії як здається не порушується у залежності від часу відновлення CD19+CAR-T-клітин (675). Про ВГГГ повідомлялось як про найчастішу екстра-пухлинну токсичність CD19-CAR-T-клітинної терапії (704). Повідомлена частота і тяжкість ВГГГ має широкі відмінності у дослідженнях. Наприклад, про ВГГГ повідомлялось у від 14% до 15% дорослих пацієнтів з лімфомою (675) та, як про пізній побічний ефект у від 44% до 74% пацієнтів з лімфомою (688). Різноманітні визначення ГГГ, різні протоколи заміщення IgG та відсутність чіткості у визначенні базових рівнів ГГГ може робити внесок у різницю між повідомленими випадками (675). Попередньо існуюча ГГГ була ідентифікована як фактор ризику для ВГГГ при CD19-CAR-T-клітинній терапії у багатоцентровому трайлі, де 74% пацієнтів мали низький рівень IgG, 63% низький IgM і 49% низький рівень IgA (675). Про бактеріальні, вірусні та грибкові інфекції повідомлялось у пацієнтів після проведення CD19 CAR-T-клітинної терапії з найвищою частотою інфекцій, яка спостерігалась у перші 28 днів після інфузії CAR-T клітин (742). Цікаво, що деякі пацієнти у трайлах з CD19 CAR-T-клітинної терапії отримували IgG-3T та неясно, до якого ступеня це може попереджати інфекційні ускладнення (743). У одному дослідженні, де всі 30 пацієнтів отримували IgG-3T для підтримання рівню IgG понад 5 г/л, ні про які інфекції не повідомлялось за 12-ти місячний період спостереження (744). У інших трайлах, де терапія в/в Ig розпочиналась лише для підгрупи пацієнтів за локальним керівництвом при низькому (не можливому для ідентифікації) рівні IgG з системними інфекціями або для підтримання рівня IgG понад 4 г/л, особливо при ризику інфекцій, про інфекції таки повідомлялось (745). Базові рівні імуноглобулінів, специфічні титри антитіл та підкласи лімфоцитів до початку CD19-CAR-T-клітинної терапії рекомендується визначати (675). Імунний моніторинг також рекомендується в одній публікації, в якій рекомендується визначати імуноглобулін і специфічні титри антитіл через 3 місяці від початку CD19 CAR-T-клітинної терапії для стратифікації пацієнтів за ризиком для визначення потреби у профілактичній IgG-3T (675). Позиційна стаття з Іспанії рекомендує визначати рівень імуноглобулінів та підгруп лімфоцитів щомісяця до шести місяців після інфузії та потім - двічі на рік (746). Експресія CD19 знижується, коли В-клітини диференціюють у плазматичні клітини (747) і відповідь В-клітин пам'яті може персистувати навіть після CD19-CAR-T-клітинної терапії. Подібно до того, як титри специфічних антитіл могли бути отримані у відповідь на вакцинацію, проведену після початку анти-CD20 терапії (748), може відбуватись деяка підтримка гуморального імунітету після CD19-CAR-T-клітинної терапії через виживання CD19-негативних плазматичних клітин. Пацієнти, які отримують CD19 CAR-T- клітинну терапію, можуть також піддаватися ТГСК і стратегії вакцинації розробляються відповідно схем вакцинації після ТГСК (746). За відсутності даних щодо ефективності профілактичної IgG-3T після CD19 CAR-T-клітинної терапії, експерти рекомендують профілактичну IgG-3T при рівні IgG меншому за 4 г/л протягом перших 3 місяців після початку CD19-CAR-T-клітинної терапії (675). За 3 місяці, рекомендація експертів – розглянути IgG-3T у пацієнтів з рівнями IgG нижчими

за, або що дорівнюють 4 г/л та серйозними, персистуючими або рецидивуючими бактеріальними (особливо синопульмональними) інфекціями на основі даних від ПД, трансплантації солідних органів (ТСО), ТГСК та В-клітинних неоплазій (675). Позиційна стаття з Іспанії запропонувала метою досягти рівень IgG понад 4 г/л з можливістю підвищення дози у пацієнтів при персистенції синопульмпероральних інфекцій, незважаючи на заміщення (746). Важливо наголосити, що ці рекомендації базуються на клінічному досвіді авторів з іншими В-клітинними злоякісними новоутвореннями, такими як ХЛЛ, ММ більше, ніж на літературі з CD19-CAR-T-клітинної терапії.

### ***Підсумок розгляду опублікованої літератури з CD19-CAR-T-клітинної терапії***

ВГГГ є найчастішим поза-пухлинним видом токсичності, повідомленої при використанні CAR-T клітин.

- *Оцінка:* Опублікована думка експертів рекомендує кількісний скринінг та титр специфічних антитіл у відповідь на вакцинацію до та після 3 місяців від початку CD19 CAR-T-клітинної терапії для стратифікації за ризиком потреби у IgG-3T (675).
- *Вакцинація:* Стратегії вакцинації екстрапольовані з вакцинальних стратегій після ТГСК.
- *Ведення:* Оприлюднена думка експертів з онкогематології/онкології пропонує профілактичну IgG-3T при рівні IgG меншим за 4 г/л протягом перших 3 місяців від початку CD19-CAR-T-клітинної терапії та розгляд IgG-3T після 3 місяців у пацієнтів з рівнями IgG меншими або дорівнюючими 4 г/л та тяжкими, персистуючими або рецидивуючими бактеріальними (особливо синопульмональними) інфекціями (675). Треба зазначити, що це попереднє керівництво було зроблене з відсутністю специфічних даних відносно ефективності профілактичної IgG-3T після CD19-CAR-T-клітинної терапії та базується на даних літератури з ПД, СТО, ТГСК і В-клітинних злоякісних новоутворень. Граничні межі IgG для ініціації IgG-3T мають бути інтерпретовані у контексті інших показників імунної функції, таких як рівні IgA і IgM, специфічні відповіді антитілами на тестову вакцинацію, кількість лімфоцитів та інфекції.
- *Зони невпевненості:* Потрібні дослідження для вивчення впливу ГГГ на кінцевий клінічний результат у пацієнтів, які отримали CD19-CAR-T-клітинну терапію та ідентифікувати, чи є IgG-3T ефективною, як послаблююча будь-який з цих ефектів. Попередні рекомендації відносно того, чи робити і коли ініціювати IgG-3T, мають бути підтверджені або переглянуті на дослідженнях, ідентифікуючих оптимальні критерії ініціації IgG-3T та оптимальну стратегію ідентифікації імунного відновлення.
- 

---

Наприкінці, треба зазначити, що в/в Ig було схвалено у Європі при ВГГГ у пацієнтів з вторинними імунодефіцитами (IgG <4 г/л або недостатність специфічних антитіл, визначена як менше за 2-кратне підвищення титрів антитіл до пневмококової полісахаридної та поліпептидної вакцини) з тяжкими або

рекурентними інфекціями та неефективним антимікробним лікуванням (667). Однак, при цьому в/в Ig є схваленим FDA лише для ВГГГ, пов'язаної з В-клітинною ХЛЛ (694).

---

***Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. NCCN Guidelines  
Version 3.2022***

**Підсумок**

Було досягнуто значного прогресу в профілактиці та лікуванні інфекційних ускладнень, пов'язаних з нейтропенією та ІСТ у пацієнтів хворих на рак. Деякі групи пацієнтів мають підвищений ризик розвитку інфекційних ускладнень під час перебігу захворювання та лікування раку. Інфекційні ускладнення залишаються важливою причиною захворюваності та смертності пацієнтів, які проходять курс протипухлинної терапії. Ступінь інфекційного ризику значною мірою залежить від основної злоякісної пухлини окремого пацієнта, ступеня нейтропенії, історії інфекцій і контакту з патогенами, лікування міслесупресивними схемами та загального стану імунної функції пацієнта. Тому вкрай важливо, щоб пацієнти проходили індивідуальну оцінку ризику інфікування, щоб звести до мінімуму виникнення ускладнень, пов'язаних з інфекцією. Профілактичні заходи для лікування інфекцій у хворих на рак включають регулярне спостереження для моніторингу ранніх лабораторних ознак інфекції (особливо в контексті реактивації вірусу) і відповідне використання профілактики та/або превентивної терапії антимікробними препаратами в групах пацієнтів високого ризику. Важливо зазначити, що попередня профілактика не потрібна всім пацієнтам з раком; профілактичні заходи слід застосовувати лише у пацієнтів із високим ризиком специфічних патогенів протягом періоду високого ризику, щоб уникнути появи резистентних патогенів.

Розробка антипсевдомонадних бета-лактамних препаратів та рутинне використання емпіричної протимікробної терапії при розвитку фебрильної нейтропенії сприяли зниженню смертності від бактеріальних інфекцій. Зі збільшенням кількості пацієнтів, які отримують лікування за допомогою потужних цитотоксичних схем (наприклад, при гострій лейкемії) та отримують аlogenну ТСГК, опортуністичні вірусні та грибові інфекції стали важливою причиною смертності цих пацієнтів. До того ж зростає поширення патогенів, стійких до антибіотиків, є проблемою. Інфекційний контроль повинен спиратися не лише на протиінфекційну профілактику, але й надалі включати стандартні заходи інфекційного контролю (наприклад, ретельне миття рук медичними працівниками). При виборі протимікробних засобів для профілактики та/або превентивної терапії слід враховувати місцеву чутливість і резистентність збудників.

Таким чином, профілактика та лікування інфекцій у хворих на рак є комплексною галуззю з постійним розвитком. Однак, ці досягнення у лікуванні мають лише підкреслити необхідність у мультидисциплінарному підході. Дана Настанова має на меті забезпечити загальний огляд категоризації ризику та

рекомендованих стратегій щодо попередження інфекцій у групах пацієнтів із високим ризиком і рекомендацій щодо емпіричної терапії, оцінки, нагляду, моніторингу пацієнтів з ознаками та/або симптомами інфекцій. Індивідуалізована оцінка ризику та відповідна ідентифікація та лікування гострої інфекції є важливими компонентами у загальному спектрі при веденні раку і може зробити великий внесок у оптимізацію кінцевого результату лікування пацієнтів з онкологічними, в тому числі з онкогематологічними захворюваннями.

## АЛГОРИТМИ ПРОФІЛАКТИКИ, ОЦІНКИ СТУПЕНЯ РИЗИКУ ТА ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ. ПРОФІЛАКТИКА.

### АНТИМІКРОБНА ПРОФІЛАКТИКА, ЩО БАЗУЄТЬСЯ НА ЗАГАЛЬНОМУ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ІНФЕКЦІЙ

Загальний ризик інфекцій у пацієнтів з раком	Приклади захворювань/терапії	Антимікробна профілактика
Низький	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Стандартні режими хімотерапії для більшості солідних пухлин</li> <li>● Очікувана нейтропенія менш ніж на 7 днів</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Бактеріальна – ні</li> <li>● Грибкова – ні</li> <li>● Вірусна – ні, крім попередніх епізодів ВПГ</li> </ul>
Проміжний	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Аутологічна ТСГК</li> <li>● Лімфома</li> <li>● Множинна мієлома</li> <li>● ХЛЛ</li> <li>● Терапія пуриновими аналогами (наприклад, флударабіном, клофарабіном, неларабіном, кладрибіном)</li> <li>● Очікувана нейтропенія на 7-10 днів</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Бактеріальна – розглядається профілактика хінолоном під час нетропенії</li> <li>● Грибкова – розглядається профілактика під час нейтропенії та при очікуванні мукозиту; розглядається профілактика РЖР</li> <li>● Вірусна – під час нейтропенії та довше з залежності від ризику</li> </ul>
Високий	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Алогенна ТСГК включно з кордовою кров'ю</li> <li>● Гостра лейкемія</li> <li>- Індукція</li> <li>- Консолідація/підтримуюча терапія</li> <li>● Терапія Алемтузумабом</li> <li>● РТПГ помірного та тяжкого ступеня</li> <li>● Очікувана нейтропенія понад 10 днів</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Бактеріальна – розглядається профілактика хінолоном під час нейтропенії</li> <li>● Грибкова – розглядається профілактика під час нейтропенії; розглядається профілактика РЖР</li> <li>● Вірусна – під час нейтропенії та довше з залежності від ризику</li> </ul>

**Скорочення:** ХЛЛ = хронічна лімфоцитарна лейкемія, РТПГ = реакція «трансплантат проти господаря», ТСГК = трансплантація стовбурових гемопоетичних клітин, ВПГ = вірус простого герпесу, ПЩП = пневмоцистна пневмонія

## ПОПЕРЕДЖЕННЯ ГРИБКОВИХ ІНФЕКЦІЙ

*Дивись Протигрибкові препарати\_щодо дозування, спектру та специфічних коментарів/застережень*

Загальний ризик інфекцій у пацієнтів з раком	Приклади захворювань/терапії	Розглядається протигрибкова профілактика на основі особливих факторів ризику пацієнта або специфічних для Центру <i>Дивись Антипневмоцистна профілактика</i>	Тривалість
Від проміжного до високого	ГЛЛ	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Флуконазол або ехінокандин</li> <li>● Препарати амфотерицину В (категорія 2В)</li> </ul>	Зазвичай до ліквідації нейтропенії
	МДА (нейтропенія)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Посаконазол (категорія 1)</li> <li>● Воріконазол, флуконазол, ехінокандин або препарати амфотерицину В (усі категорії 2В)</li> </ul>	
	ГМЛ (нейтропенія)		
	Аутологічна ТСГК з мукозитом	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Флуконазол або ехінокандин (обидва категорії 1)</li> </ul>	Не застосовується
	Аутологічна ТСГК без мукозиту	Профілактика відсутня (категорія 2В)	Продовжується на час нейтропенії
	Алогенна ТСГК (нейтропенія)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Флуконазол або ехінокандин (обидва категорії 1)</li> <li>● Воріконазол, посаконазол, ізавуконазол або препарати амфотерицину В (усі категорії 2В)</li> </ul>	
Значна РТПГ з проведенням імуносупресивної терапії	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Посаконазол (категорія 1)</li> <li>● Воріконазол, ехінокандин або препарати амфотерицину В (усі категорії 2В)</li> </ul>	До резолюції значної РТПГ	

**Скорочення:** ГЛЛ = гостра лімфобластна лейкемія, ГМЛ = гостра мієлоїдна лейкемія, МДС = мієлодиспластичний синдром, РТПГ = реакція «трансплантат проти господаря», ТСГК = трансплантація стовбурових гемопоетичних клітин

**ПОПЕРЕДЖЕННЯ РЕАКТИВАЦІЇ ВІРУСІВ ПРОСТОГО (ВПГ) ТА ОПЕРЕЗУЮЧОГО (ВОГ) ГЕРПЕСУ/ВІТРЯНКИ**  
**Дивись *Противірусні препарати* щодо дозування, спектру та особливих коментарів/застережень.**

Загальний ризик інфекцій у пацієнтів з раком <i>a</i>	Приклади захворювань/терапії	Мінімальний тривалість
Низький	<ul style="list-style-type: none"> <li>Стандартні режими хіміотерапії солідних пухлин</li> </ul>	Профілактика не проводиться до епізоду ВПГ; за потреби здійснюється під час активної терапії включно з періодами нейтропенії
Проміжний	<ul style="list-style-type: none"> <li>Аутологічна ТСГК</li> <li>Лімфома</li> <li>Множинна мієлома</li> <li>ХЛЛ</li> <li>Терапія пуриновими аналогами (наприклад, флударабіном)</li> </ul>	Профілактика ВПГ <ul style="list-style-type: none"> <li>Розглядається під час активної терапії та можливо довшезалежно від ступеня імуносупресії</li> </ul> Профілактика ВОГ <ul style="list-style-type: none"> <li>Розглядається щонайменше протягом 6-12 місяців після аутологічної ТСГК</li> </ul>
Високий	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гостра лейкемія</li> </ul>	Профілактика ВПГ під час активної терапії включно з періодами нейтропенії
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Інгібітори протеасом</li> </ul>	Профілактика ВОГ під час активної терапії включно з періодами нейтропенії
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Терапія Алемтузумабом</li> <li>Алогенна ТСГК</li> <li>РТПГ, що потребує значної ескалації імуносупресії</li> </ul>	Профілактика ВПГ <ul style="list-style-type: none"> <li>Мінімум протягом 2 місяців після алемтузумабу та докистане CD4 <math>\geq</math>200 клітин/мкл</li> </ul> Профілактика ВОГ <ul style="list-style-type: none"> <li>Профілактика має розглядатись щонайменше протягом року після алогенної ТСГК</li> </ul>

**Скорочення:** ХЛЛ = хронічна лімфоцитарна лейкемія, РТПГ = реакція трансплантат проти хазяїна, ТСГК = трансплантація стовбурових гемопоетичних клітин, ВПГ=вірус простого герпесу, ВОГ=вірус вітрянки/зостер (оперізуючого лішаю)



## ПОПЕРЕДЖЕННЯ РЕАКТИВАЦІЇ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСУ (ЦМВ)

**ЗАГАЛЬНИЙ РИЗИК  
ІНФЕКЦІЙ У  
ПАЦІЄНТІВ З РАКОМ**

**ПРИКЛАДИ  
ЗАХВОРЮВАНЬ/  
ТЕРАПІЇ**

**ПЕРІОД  
СПОСТЕРЕЖЕННЯ**

**ПРЕЕМПТИВНА ТЕРАПІЯ**

Високий ризик  
щодо ЦМВ

Реципієнти  
алогенної ТСГК

\*Типово щонайменше  
на 1 – 6 місяців після  
трансплантації у випадках  
ЦМВ IgG серопозитивності  
\*РТПГ, що потребує  
лікування

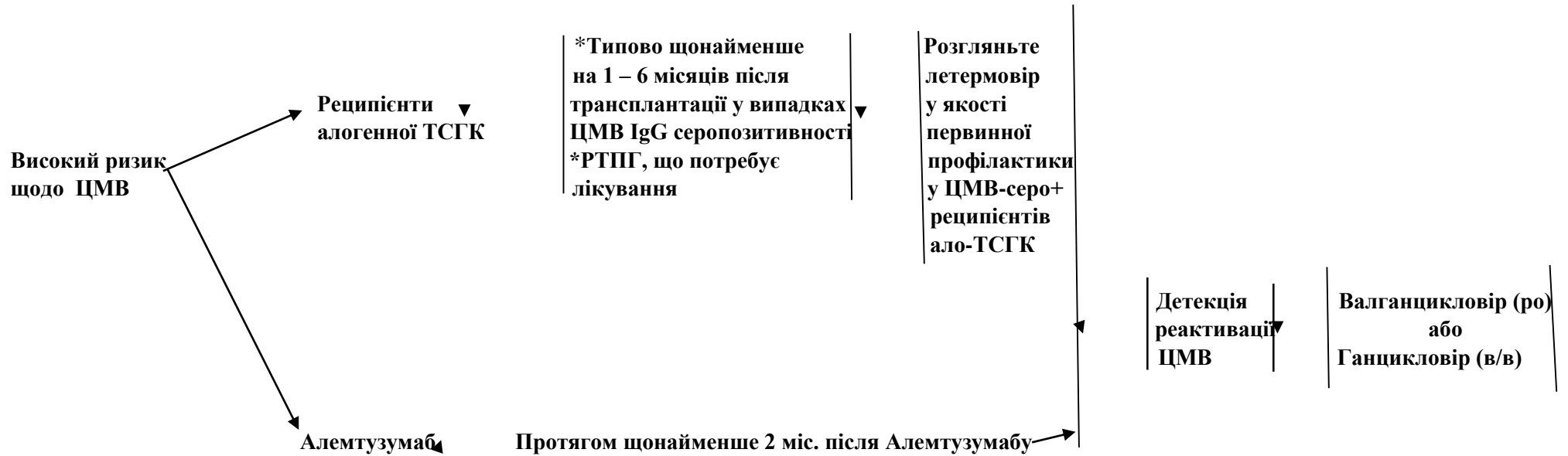
Розгляньте  
летермовір  
у якості  
первинної  
профілактики  
у ЦМВ-серо+  
реципієнтів  
ало-ТСГК

Алемтузумаб

Протягом щонайменше 2 міс. після Алемтузумабу

Детекція  
реактивації  
ЦМВ

Валганцикловір (po)  
або  
Ганцикловір (в/в)



## ПОПЕРЕДЖЕННЯ РЕАКТИВАЦІЇ ВІРУСІВ ГЕПАТИТУ В (ВГВ), ГЕПАТИТУ С (ВГС) ТА ВІРУСУ ІМУНОДЕФІЦИТУ ЛЮДИНИ (ВІЛ)





## ПОПЕРЕДЖЕННЯ ІНФЕКЦІЇ *PNEUMOCYSTIS JIROVECI* (*PNEUMOCYSTIS CARINII*)

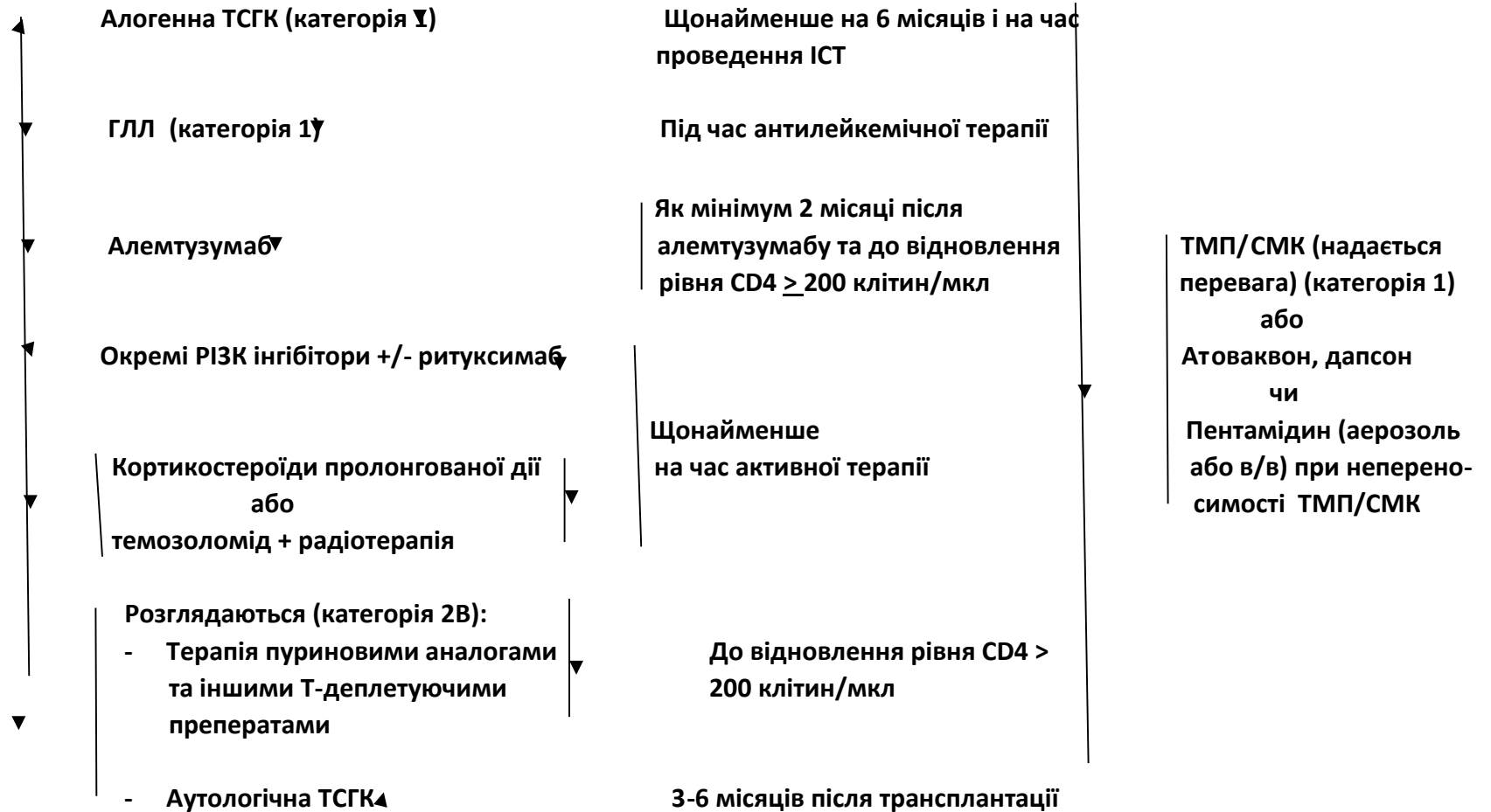
ЗАГАЛЬНИЙ РИЗИК  
ІНФЕКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ  
З РАКОМ

ПРИКЛАДИ ЗАХВОРЮВАНЬ/ТЕРАПІЇ

ТРИВАЛІСТЬ ПРОФІЛАКТИКИ

АНТИПНЕВМОЦИСТНА  
ПРОФІЛАКТИКА

Високий ризик щодо  
*Pneumocystis jirovecii*  
(*Pneumocystis carinii*)



## **ЗАГАЛЬНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ВАКЦИНАЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ОНКОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ**

### **Загальні коментарі**

- Живі вакцини НЕ повинні застосовуватись під час хіміотерапії або періодів значної імуносупресії, таких як лікування РТПГ.
- Безпечність вакцин у пацієнтів, які отримують імуностимулюючі препарати, лишається неясною. Ряд нових даних свідчить, що вакцини (наприклад, грипозна) можуть безпечно вводиться.
- Всі домашні (проживаючі разом) мають бути вчасно вакциновані.

### **Грипозна вакцинація**

- Пацієнти з гематологічними або солідними злоякісними пухлинами мають щорічно отримувати інактивовану грипозну вакцину

### **Пневмококова вакцинація**

- Кон'югована пневмококова вакцина має застосовуватись у дорослих з вперше діагностованим раком, які не отримували пневмококової вакцинації, з наступним введенням полісахаридної пневмококової вакцини щонайменше через 8 тижнів. Дивись *Розклад пневмококової вакцинації дорослих* щодо специфічних рекомендацій.
- Відповідь пневмококовими антитілами до деяких серотипів знижувався при одночасному введенні менінгококової кон'югованої вакцини. Таким чином, ці вакцини не мають застосовуватись разом.

### **Менінгококова вакцинація**

- Додаткова менінгококова вакцинація з серогрупою В рекомендована у пацієнтів з підвищеним ризиком щодо менінгококового захворювання. Пацієнти з підвищеним ризиком щодо менінгококового захворювання мають отримувати серію квадριвалентної вакцини та серію моновалентної менінгококової вакцини проти серогрупи В. Такі пацієнти з ризиком включають тих, що мають персистуючий дефіцит компонентів комплементу, які приймають інгібітори комплементу С5 (наприклад, екулізумаб чи равулізумаб) або пацієнтів з анатомічною чи функціональною аспленією.

### **Вакцинація проти папіломавірусу людини (HPV)**

- Рекомбінантна 3-дозова HPV вакцина має пропонуватись пацієнтам обох статей до 26-річного віку та може розглядатись у пацієнтів до 45-річного віку.

### **Вакцинація при подорожах**

- Рекомендується консультація інфекціоніста

### **Рекомбінантна зостерна вакцина**

- Застосування рекомбінантної вакцини проти вірусу оперізуючого лишая (ВОГ) рекомендується дорослим пацієнтам у віці  $\geq 50$  років та тим у віці  $\geq 18$  років, хто має підвищений ризик щодо захворювання на оперізуючий лишай (HZ). Вакцина RZV вводиться двома дозами з інтервалом  $\geq 2 - 6$  місяців. У дорослих з ризиком у віці  $\geq 18$  років друга доза може вводиться за 1 – 2 місяці після першої дози, якщо вони можуть мати переваги від коротшого розкладу вакцинації.

### **Вакцина Дифтерія/Правець/Кашлюк**

- Вводиться кожні 10 років

## РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ГРАФІКУ ВАКЦИНАЦІЇ ПІСЛЯ АУТОЛОГІЧНОЇ ТА АЛОГЕННОЇ ТСГК

<b>Інактивовані, субдиночні або токсодні вакцини</b>	<b>Рекомендований час після ТСГК</b>	<b>Кількість доз</b>
Дифтерія/Правець/Кашлюк	6 -12 місяців	3
Haemophilus influenzae тип В	6 – 12 місяців	3
Пневмококова вакцинація: 3 дози з проміжком 4-8 тижні	6 – 12 місяців	3
Гепатит А	6 – 12 місяців	2
Гепатит В	6 – 12 місяців	3
Менінгококова кон'югована вакцина	6 – 12 місяців	1-2
Грип (ін'єкційна)	4 – 6 місяців	1, щороку
Інактивована Поліомієлітна вакцина	6 – 12 місяців	3
Рекомбінантна Zoster вакцина	50-70 днів після аутологічної ТСГК Може бути розглянута після алогенної ТСГК	2
Вакцина проти папіломавірусу людини (HPV)	>6-12 місяців Для пацієнтів до 26-річного віку, розглядається до 45 років	3

<b>Живі вакцини</b>	<b>Рекомендований час після ТСГК</b>	<b>Кількість доз</b>
Кіп/свинка/краснуха	≥ 24 місяці	1 - 2
Вакцина проти вітряної віспи	≥ 24 місяці, якщо немає РТПГ або продовження імуносупресії та пацієнт був серонегативним на вітряну віспу до трансплантації	2

## ІМУННА І ТАРГЕТНА ТЕРАПІЯ

Таблиця 1. Таргетна терапія

Механізм дії	Препарат	Основне використання	Небезпека інфекцій	Рекомендації та коментарі
Інгібітори шляху убіквітин-протеасоми (1)	Бортезоміб	ММ, ЛМЗ	- Інфекції дихальних шляхів - ВОГ - ВГВ - PML	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Рекомендована профілактика ВОГ</li> <li>● ВОГ- вакцинація при ВОГ-серонегативності пацієнта хоча б за 1 місяць до початку</li> <li>● Розгляд вакцинації проти VZ у ВОГ-серонегативних пацієнтів</li> <li>● Викликана медикаментом нейтропенія і пневмоніт</li> <li>● Може траплятись подовження QT</li> </ul>
	Карфілзоміб	ММ		
	Іксазоміб			
Інгібітори тирозинкінази Брутона (2)	Акалабрутиніб	ХЛЛ, ЛМЗ	- ВОГ - ВГВ - Опортуністичні грибкові інфекції - PJP	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Розглядається профілактика ВПГ/ВОГ і PJP у пацієнтів з додатковими факторами ризику</li> <li>● Спричинена медикаментом нейтропенія</li> </ul>
	Ібрутиніб	ХЛЛ, ЛМЗ, МВ, ЛМарг3, РТПГ		
	Занубрутиніб	ХМЛ, ЛМЗ, МВ		
Інгібітори тирозинкінази BCR-ABL (2,3,5)	Бозутиніб	ХМЛ	- ЦМВ (дазатиніб) - ВОГ - ВГВ	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Препарати другої генерації асоціюються з вищим ризиком спричиненого ліками панкреатиту або з гепатотоксичністю</li> <li>● Може траплятись подовження QT</li> <li>● Викликана медикаментом нейтропенія</li> <li>● Спричинений медикаментом випіт у плевру (частіше за все дазатинібом)</li> </ul>
	Нілотиніб			
	Іматиніб	ХМЛ, ОЛЛ, ГІСТ, агресивний СМ, ДФСП, гіпереозинофільний синдром та/або хронічна еозинофільна лейкемія, МДС, ХМПЗ		
	Дазатиніб	ХМЛ, ОЛЛ		
	Понатиніб			
Інгібітори фосфатиділінозитол -	Копанлізіб	ФЛ	- ЦМВ - ВОГ	
	Іделалізіб	ХЛЛ		

Механізм дії	Препарат	Основне використання	Небезпека інфекцій	Рекомендації та коментарі
3-кінази (3)	Дувелісіб		- PML - Опортуністичні грибкові інфекції - PJP	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Розглядається моніторинг ЦМВ у ЦМВ-серопозитивних пацієнтів</li> <li>● Розглядається профілактика PJP</li> <li>● Може траплятись подовження QT</li> <li>● Спричинена медикаментом нейтропенія</li> <li>● Спричинені медикаментом пневмоніт, коліт та гепатит</li> </ul>
	Алпелісіб	PM3		
	Умбралізіб	ФЛ, ЛМарг3		
	Рігосертіб	ХМЛ		
Інгібітори mTOR (2)	Еверолімус	PM3, НЕП, НКК	- ВОГ - ВГВ - ВГС - PML - PJP - ТВ	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Скринінг на латентний ТВ, лікування за показаннями</li> <li>● Розглядається профілактика PJP у пацієнтів з додатковими факторами ризику</li> <li>● Викликані медикаментом пневмоніт і стоматит</li> <li>● Асоціюється з затримкою у заживленні ран</li> </ul>
	Гемсиролімус	НКК		
	Сиролімус	РТПГ		
Інгібітори гістонової деацетилази	Ворінонат	ТКЛШ	- ВГВ - ВІЛ	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Може спричинити реверсію латентного ВІЛ та ВГВ</li> <li>● Може траплятись подовження QT</li> </ul>
	Ромідепсин			
	Белінонат	ПТКЛ		
Інгібітор Янус-кінази (JAK) (2,3,5)	Федратиніб	Міелофіброз	- ЦМВ - ВГВ - ВПГ - Опортуністичні грибкові інфекції - PJP - PML - ТВ, - ВОГ	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Скринінг на латентні ТВ і ВГВ, лікування за показаннями</li> <li>● Розглядається профілактика PJP (в залежності від додаткових факторів ризику) та профілактика ВПГ/ВОГ</li> <li>● Моніторинг на синдром відміни з поступовою відміною</li> </ul>
	Руксолітиніб	РТПГ, міелофіброз, СП		



Механізм дії	Препарат	Основне використання	Небезпека інфекцій	Рекомендації та коментарі
				<ul style="list-style-type: none"> <li>● Федратиніб може асоціюватись з серйозною і інколи фатальною Верніке-подібною енцефалопатією</li> <li>● Спричинена медикаментом нейтропенія</li> </ul>
Інгібітори ізоцитрат дегідрогенази 1 (IDH1) та ізоцитрат-дегідрогенази 2 (IDH2)	Енасіденіб	ГМЛ	Немає значного підвищення інфекційного ризику	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Моніторинг різноманітних синдромів</li> <li>● Може траплятись подовження QT</li> </ul>
	Івосиденіб	ГМЛ, холангіокарцинома		
Інгібітори BRAF кінази (2)	Дабрафеніб	Меланома, НеДРЛ, РЦЗ	Немає значного підвищення інфекційного ризику	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Викликана медикаментом висипка (включно з серйозними реакціями гіперчутливості), лихоманка, артралгії, нейтропенія та лімфоцитопенія</li> <li>● Про викликані медикаментом пневмоніт та інтерстиціальне захворювання легень повідомлялось при одиночній та комбінованій терапіях (наприклад, інгібіторами BRAF-кінази + інгібіторами MEK-кінази)</li> <li>● Викликана ліками гепатотоксичність, особливо з вемурафенібом</li> <li>● Профіль побічних ефектів особливо проявляється у комбінації з терапією інгібіторами MEK-кінази</li> <li>● Може траплятись подовження QT</li> </ul>
	Енкорафеніб	КРР, меланома		
	Вемурафеніб	Меланома		
Інгібітори MEK кінази	Бініметиніб	Меланома	Немає значного підвищення	
	Кобіметиніб			

Механізм дії	Препарат	Основне використання	Небезпека інфекцій	Рекомендації та коментарі
(2)	Граметиніб	Меланома, НеДКРЛ, РЦЗ	інфекційного ризику	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Викликана медикаментом висипка (включно з серйозними реакціями гіперчутливості) та лихоманка</li> <li>● Викликана ліками гепатотоксичність, нейтропенія та лімфоцитопенія</li> <li>● Про викликані медикаментом пневмоніт та інтерстиціальне захворювання легень повідомлялось при одиночній та комбінованій терапіях (наприклад, інгібіторами BRAF-кінази + інгібіторами MEK-кінази)</li> <li>● Профіль побічних ефектів особливо проявляється у комбінації з терапією інгібіторами BRAF-кінази</li> <li>● Може траплятись подовження QT</li> </ul>
Інгібітори маркеру В-клітинної лімфоми BCL-2 (2)	Венетоклакс	ГМЛ, ХЛЛ/ЛМЛ	Немає значного підвищення інфекційного ризику	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Викликана ліками нейтропенія та лімфоцитопенія</li> </ul>
Інгібітори FTL3 (FMS-подібної тирозин-кінази)	Гілтеритиніб	ГМЛ	Немає значного підвищення інфекційного ризику	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Моніторинг на диференціаційний синдром при гілтеритинібі</li> <li>● Викликана нейтропенія</li> <li>● Спричинений ліками пневмоніт</li> <li>● Може траплятись подовження QT</li> </ul>
	Мідостаурин	ГМЛ, лейкемія тучних клітин, СМ		
Інгібітор ядерного експорту	Селінексор	ДВКВЛ, ММ	Немає значного підвищення інфекційного	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Викликані ліками побічні ефекти з боку ГІ-тракту (нудота,</li> </ul>

Механізм дії	Препарат	Основне використання	Небезпека інфекцій	Рекомендації та коментарі
			ризик	блювання та діарея), а також нейтропенія
Багатоцільові інгібітори протеїн-кінази (6)	Ленватиніб	Рак ендометрію, ГЦК, НКК, РЩЗ	Немає значного підвищення інфекційного ризику	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Токсичність препаратів відрізняється, однак включає спричинену ліками нейтропенію, лімфоцитопенію, висипку на шкірі, гепатотоксичність та GI ефекти включно з перфорацією</li> <li>● Асоціюється з затримкою заживлення ран</li> <li>● Може траплятись подовження QT</li> </ul>
	Пазопаніб	НКК, МТС		
	Регорафеніб	КРР, ГІСП, ГЦК		
	Сорафеніб	ГЦК, НКР, РЩЗ		
	Сунітиніб	ГІСП, РПЗ, НКК		
	Тівозаніб	НКК		
Інгібітор Rho-пов'язаної спіральної протеїн-кінази 2 (ROCK2)	Білумосудил	РТПГ	Немає значного підвищення інфекційного ризику	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Спричинена ліками нейтропенія і лімфоцитопенія</li> <li>● Асоціюється з затримкою заживлення ран</li> </ul>
ALK інгібітори (3)	Алектиніб	НеДКРЛ	Немає значного підвищення інфекційного ризику	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Спричинені ліками пневмоніт та гепатотоксичність</li> <li>● Утворення кіст у нирках з потенційною вторинною інфекцією спостерігалось з кризотинібом</li> <li>● Може траплятись подовження QT</li> </ul>
	Бригатиніб			
	Церитиніб			
	Кризотиніб	АВКЛ, НеДКРЛ		
	Лорлатиніб	НеДКРЛ		
Інгібітори CDK4/6	Абемацикліб	РМЗ	Немає значного підвищення інфекційного ризику	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Спричинені ліками нейтропенія, гепатотоксичність та висипка</li> <li>● Може траплятись подовження QT</li> </ul>
	Палбоцикліб	РМЗ		
	Рибоцикліб	РМЗ		

**Скорочення:**

**ГЛЛ** – гостра лімфобластна лейкемія; **ГМЛ** – гостра мієлоїдна лейкемія; **ХЛЛ** – хронічна лімфоцитарна лейкемія; **ХМЛ** – хронічна мієлолейкемія; **ЦМВ** – цитомегаловірус; **КРР** – колоректальний рак; **ТКЛШ** - Т-клітинна лімфома шкіри; **ПДФС** – протуберансна дерматофібросаркома; **ДВКВЛ** – дифузна великоклітинна В-клітинна лімфома; **ФЛ** – фолікулярна лімфома; **СГШ** – стромальна гастроінтестинальна пухлина; **РТПГ** – реакція трансплантат проти господаря; **ВГВ** – вірус гепатиту В; **ГЦК** – гепатоцелюлярна карцинома; **ВІЛ** – вірус імунодефіциту людини; **ВПГ** – вірус простого герпесу; **ЛМЗ** – лімфома мантийної зони; **МДС** – мієлодиспластичний синдром; **ММ** – множинна мієлома; **ХМПЗ** – хронічне мієлопроліферативне захворювання; **ЛМаргЗ** – лімфома маргінальної зони; **НЕП** – нейроендокринні пухлини; **НеДКРЛ** – не-дрібноклітинний рак легень; **РЈР** – пневмонія, викликана *Pneumocystis jirovecii*; **ПМЛ** – прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія; **ПТКЛ** – периферична Т-клітинна лімфома; **СП** – справжня поліцитемія; **НKK** – нирково-клітинна карцинома; **ЛМЛ** – лімфома з малих лімфоцитів; **СМ** – системний мастоцитоз; **ТВ** – туберкульоз; **ВОГ** – вірус оперезуючого лишая; **МВ** – макроглобулінемія Вальденстрема; **РМЗ** – рак молочної залози; **РЩЗ** – рак щитовидної залози; **РПЗ** – рак підшлункової залози; **МТС** - м'якотканинна саркома; **АВКЛ** – анапластична великоклітинна лімфома.

**Коментар робочої групи:** станом на 01.03.2024р. лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами: *абемацикліб, лорлатиніб, білумосудил, ленватиніб, тівозаніб, селінексор, бініметиніб, енкарафеніб, івосиденіб, енасіденіб, понатиніб, копанлізіб, дувелісіб, умбралізіб, рігосертіб, темсиролімус, воріностат, ромідепсин, беліностат, федратиніб, іксазоміб, занубрутиніб* в Україні не зареєстровано.

**Таблиця 2. Моноклональні антитіла і гібридні білки**

Механізм дії	Препарат	Основне використання	Ризик інфекцій	Рекомендації і коментарі
Подвійно-специфічний CD19-спрямований рекрутер CD3 Т-клітин (ViTE) (8)	Блінатумомаб	ГЛЛ	* Бактеріальні інфекції * ЦМВ, * ВПГ/ВОГ * РМЛ * опортуністичні грибкові інфекції * РЈР	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Розглядається профілактику РЈР і ВПГ/ВОГ</li> <li>● Моніторинг синдрому вивільнення цитокінів</li> <li>● Викликана ліками нейротоксичність, лейкоенцефалопатія, панкреатит, гепатотоксичність, нейтропенія та гіпогаммаглобулінемія</li> </ul>

Механізм дії	Препарат	Основне використання	Ризик інфекцій	Рекомендації і коментарі
Кон'югат таргету CD19 і алкілюючого препарату	Лонкастуксімаб тизерін	Великоклітинна В-клітинна лімфома	Обмежені дані щодо специфічних інфекцій	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Викликані ліками плевральний випіт, перикардальний випіт, асцит і мієлосупресія (тобто нейтропенія, лімфоцитопенія)</li> </ul>
Таргет CD20 (8)	Обінутузумаб	ХЛЛ, ФЛ	* ВГВ (високий ризик)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Скринінг на ВГВ с, лікування за показаннями</li> <li>● Розглядається профілактика ВОГ/ВПГ</li> <li>● Розглядається профілактика РЖР, особливо якщо одночасно проводиться терапія, що підвищує ризик РЖР</li> <li>● Викликана ліками нейтропенія, лімфоцитопенія і гіпогаммаглобулінемія</li> </ul>
	Офатумумаб	ХЛЛ	* ВГС	
	Ритуксімаб	ХЛЛ, НХЛ	* ВПГ/ВОГ * РМЛ	
Таргет CD22 (9)	Інотузумаб озогаміцин	ГЛЛ (В-клітинна)	Обмежені дані щодо специфічних інфекцій	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ризик синдрому капілярного витоку (моксетумомаб) та VOD/гепатотоксичності (інотузумаб)</li> <li>● Може траплятись подовження QT</li> </ul>
	Моксетумомаб паседотокс	ВолохКЛ		
Таргет CD30 (9)	Брентуксімаб ведотин	CD30+ лімфома Ходжкіна, анапластична велико-клітинна Т-клітинна лімфома	* РМЛ * ЦМВ * РЖР * ВПГ/ВОГ	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Розглядається моніторинг ЦМВ у серопозитивних на ЦМВ пацієнтів</li> <li>● Розглядається профілактика РЖР і ВПГ/ВОГ</li> <li>● Викликана медикаментом нейтропенія і лімфоцитопенія</li> </ul>
Таргет CD33 (9)	Гемтузумаб озогаміцин	ГМЛ	* Бактеріальні інфекції * Опортуністичні грибкові інфекції * РЖР	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Спричинена ліками VOD/гепатотоксичність, нейтропенічний коліт та інтерстиціальний пневмоніт</li> <li>● Може траплятись подовження QT</li> </ul>
Таргет CD38 (9)	Даратумумаб	ММ	* <i>Listeria</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Рекомендується профілактика ВПГ/ВОГ</li> <li>● Розглядається профілактика РЖР</li> </ul>
	Ізатуксімаб		* ВГВ	
	Равулізумаб	Пароксизмальна нічна	* ВПГ/ВОГ	

Механізм дії	Препарат	Основне використання	Ризик інфекцій	Рекомендації і коментарі
	Афліберсепт	гемоглобінурія Товста кишка	* ЦМВ * PJP * <i>Cryptococcus</i>	● Викликана ліками нейтропенія
Таргет CD52 (8)	Алемтузумаб	ХЛЛ, апластична анемія, ГМ/СС, Т-клітинна пролімфоцитарна лейкемія, Т- великоклітинна лімфолейкемія із грануловмістких клітин	* <i>Nocardia</i> * ТВ * <i>Listeria</i> * ВПГ/ВОГ * ЦМВ * ADV * ВКV * PML * Опортуністичні грибкові інфекції	● Розглядається моніторинг ЦМВ у серопозитивних на ЦМВ пацієнтів ● Рекомендується профілактика PJP, якщо CD4 < 200 ● Рекомендується профілактика ВПГ/ВОГ ● Ризик подовженої лімфоцитопенії
Таргет CD319 (SLAMF-7) (9)	Елотузумаб	ММ	ВОГ	● Рекомендується профілактика ВПГ/ВОГ ● Таргет CD319 (9), спричинений ліками інтерстиціальний пневмоніт
Таргет CCR4 (9)	Могамулізумаб	ГМ/СС	* Штами мікобактерій * ЦМВ * ВПГ/ВОГ * ВГВ * <i>Candida</i> * PJP	● Розглядається моніторинг ЦМВ у серопозитивних на ЦМВ пацієнтів ● Рекомендується профілактика PJP і ВПГ/ВОГ ● Викликана ліками дерматологічна токсичність
Інгібітор C5 комплементу (10)	Екулізумаб Равулізумаб	Пароксизмальна нічна гемоглобінурія, атиповий гемолітико-уремічний синдром з пов'язаною тромботичною мікроангіопатією	* Штами <i>Neisseria</i> (наприклад, <i>N. meningitidis</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> ) * Опортуністичні грибкові інфекції у пацієнтів у нейтропенії	● Рекомендується профілактика PJP і ВПГ/ВОГ ● Скринінг на гонорею у пацієнтів з високим ризиком ● Розглядається профілактика з ПНЦ (ципрофлоксацин або азитроміцин при алергії до ПНЦ) у додаток до вакцинації. Тривалість профілактики має залежати від часу напівжиття

Механізм дії	Препарат	Основне використання	Ризик інфекцій	Рекомендації і коментарі
				<p>лікарських засобів, рівнів sC5b-C9/sMAC, sC5a і відновлення CH50 активності комплементу (11)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Вакцинація щонайменше за 2 тижні до використання медикаменту (за можливості)</li> <li>● Ризик щодо інфекцій з іншими інкапсульованими бактеріями (<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>) є нижчим. Невакциновані пацієнти мають бути імунізовані у відповідності до Рекомендацій АСІР.</li> <li>● Інфекція з не групованою <i>Neisseria meningitides</i> може траплятись, незважаючи на вакцинацію.</li> </ul>
Інгібітор ІL-6 (10)	Тоцилізумаб	Спричинений CAR-T-клітинами синдром вивільнення цитокінів	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Бактеріальні інфекції</li> <li>* Мікобактерії (ТВ і не-ТВ)</li> <li>* ВОГ</li> <li>* ВГВ</li> <li>* Опортуністичні грибкові інфекції</li> <li>* РJP</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Скринінг на латентний ТВ, коли комбінується з іншими імуносупресивними препаратами у пацієнтів з високим ризиком та якщо є епідеміологічні показання</li> <li>● Ретельний моніторинг на ознаки інфекції, оскільки температура та ЦРБ можуть бути приховані.</li> <li>● Викликана ліками гепатотоксичність</li> </ul>
	Сілтуксимаб	Мультицентрична хвороба Кастлемана, не пов'язана з ВІЛ та ННВ-8		
Інгібітор ендотеліального ростового фактору судин (VEGF) (6)	Бевацизумаб	Рак шийки матки, колоректальний, яєчників; НКК, НеДКРЛ, гліобластома	Немає значного підвищення інфекційного ризику	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Викликана ліками нейтропенія, перфорація товстої кишки та ГІ геморагії</li> <li>● Асоціюється з порушенням заживлення ран</li> </ul>
	Афліберсепт	КРР		
Інгібітор рецептору VEGF (6)	Рамуцирумаб	КРР, рак шлунку, печінки; НеДКРШ		

Механізм дії	Препарат	Основне використання	Ризик інфекцій	Рекомендації і коментарі
Подвійно специфічні антитіла, направлені на рецептор EGFR і MET (з мутацією ексону 20)	Амівантамаб	НеДКРШ		<ul style="list-style-type: none"> <li>● Спричинена ліками висипка на шкірі включно з акне-подібним дерматитом і інтерстиціальний пневмоніт</li> </ul>
Інгібітор рецептору епідермального ростового фактору (EGFR/HER1) (6)	Цетуксимаб	КРР, рак голова/шия		<ul style="list-style-type: none"> <li>● Уникати сонячного опромінення; використання сонячного екрану</li> <li>● Консультація дерматолога при значній висипці</li> <li>● Спричинена ліками нейтропенія, значна висипка та акнеформні ураження на шкірі включно з акне-подібним дерматитом і інтерстиціальний пневмоніт</li> </ul>
	Панітумумаб	КРР		
	Нецітумумаб	НеДКРЛ		
Інгібітор HER2 (6)	Пертузумаб	Рак молочної залози	Бактеріальні інфекції	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ризик щодо інфекцій шкіри та нігтів</li> <li>● Викликана ліками висипка включно з акнеформним дерматитом.</li> </ul>

### Скорочення:

**АСІР** – Дорадчий комітет з практичної імунізації; **ADV** – аденовірус; **ГЛЛ** – гостра лімфобластна лейкемія; **ГМЛ** – гостра мієлоїдна лейкемія; **ВКV** – ВК-вірус; **CAR-T-клітини** - хімерний антигеновий рецептор Т-клітин; **ХЛЛ** – хронічна лімфолейкемія; **ЦМВ** – цитомегаловірус, **КРР** – колоректальний рак; **ЦРБ** – С-реактивний білок; **ФЛ** – фолікулярна лімфома; **ВГВ** – вірус гепатиту В; **ВолохКЛ** – волохатоклітинна лейкемія; **ВГС** – вірус гепатиту С; **ВІЛ** – Вірус імунодефіциту людини; **ННV-8** – герпес-вірус людини 8 типу; **ВПГ** – вірус простого герпесу; **ГМ/СС** – грибовидний мікоз/синдром Сезарі; **ММ** – множинна мієлома; **НХЛ** – неходжкінська лімфома; **НеДКРЛ** – не-дрібноклітинний рак легень; **ПНЦ** – пеніцилін; **РJP** –



пневмонія, викликана *Pneumocystis jiroveci*; **ПМЛ**– прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія; **НКК** – карцинома нирки; **ТВ** – туберкульоз; **VOD** – вено-оклюзивне захворювання печінки; **ВОГ** – вірус оперізуючого лишая.

**Коментар робочої групи:** станом на 01.03.2024р. лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами: лонкастуксімаб тизерін, моксетумомаб паседотокс, ізатуксімаб, равулізумаб, елотузумаб, могамулізумаб, сілтуксімаб, амівантамаб, нецітумумаб, в Україні не зареєстровано.

**Таблиця 3. Інгібітори контрольних точок (моноклональні антитіла) (1)**

Механізм дії	Препарат	Основне використання	Ризик інфекцій	Рекомендації і коментарі
Інгібітор цитотоксичного Т-лімфоцит пов'язаного антигену 4 (CTLA-4)	Іпілімумаб	Рак колоректальний, печінки; НеДКРЛ, НКК, меланома, мезотеліома		
Інгібітори програмованої смерті-1 (PD-1)	Ніволумаб	Рак колоректальний, плоскоклітинний голова/шия, печінки, уротеліальний, стравоходу, шлунку; НеДКРЛ, НКК, меланома, лімфома Ходжкіна	Підвищений ризик інфекцій від СРІs розцінюється як переважно виникаючий через імуносупресивне лікування їхніх ігАЕС	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Приклади ігАЕС: коліт, гепатит, пневмоніт, тиреоїдит, міозит, міастенія гравіс, висипка та багато інших.</li> </ul>
Інгібітор PD-1	Пембролізумаб	Рак шийки матки, шлунку, голова/шия, уротеліальний, колоректальний, молочної залози, плоскоклітинний шкіри, стравоходу, ендометрію, клітин Меркеля; НеДКРЛ, НКК, лімфома Ходжкіна, ВКВЛ тимусу, меланома; інші солідні пухлини	(наприклад, кортикостероїдами та/або антагоністами TNF-альфа, однак зростаюча інформація передбачає, що імунна дизрегуляція від СРІs може напряму підвищувати інфекційні ризики	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Про реактивацію латентного ТВ або ВГВ, а також інвазивний кандидоз тому повідомлялось з та без додаткової імуносупресії при лікуванні ігАЕС</li> <li>● Скринінг на ВГВ та ТВ, лікування за показаннями</li> <li>● На основі епідеміологічних факторів може бути показаний</li> </ul>

Механізм дії	Препарат	Основне використання	Ризик інфекцій	Рекомендації і коментарі
	Цеміплімаб	Плоскоклітинний рак шкіри; рак базальних клітин, НеДКРЛ		скринінг на <i>Coccidioides</i> і <i>Strongyloides</i>
	Достарлімаб	Рак ендометрію з невідповідністю репарації (dMMR) і солідні пухлини		● Профілактика РJP показана, якщо використовуються високі дози стероїдів ( $\geq 20$ мг на добу преднізону x 4 тижні)
Інгібітор ліганду PD-1 (PD-L1)	Атезоліумаб	Рак легень (дрібноклітинний), уротеліальний, печінки, молочної залози; НеДКРЛ, меланома		<u>Див. Гайдлайн NCCN щодо ведення пов'язаної з імунотерапією токсичності (664)</u>
	Дурвалумаб	Дрібноклітинний рак легень, НКК, уротеліальний рак		
	Авелумаб	Рак з клітин Меркеля, НКК, уротеліальний рак		

### Скорочення:

**КРР** – колоректальний рак; **СPI** – інгібітор ключових точок; **ВГВ** – вірус гепатиту В; **irAES** – імуно-обумовлені побічні ефекти; **ВКВЛ** – велико-клітинна В-клітинна лімфома; **НеДКРЛ** – не-дрібноклітинний рак легень; **РJP** - пневмонія, викликана *Pneumocystis jiroveci*; **НКК** – нирково-клітинна карцинома; **ТВ** – туберкульоз; **TNF**- фактор некрозу пухлини.

*Коментар робочої групи: станом на 01.03.2024р. лікарський засіб з міжнародними непатентованими назвами: авелумаб, цеміплімаб, достарлімаб, в Україні не зареєстровано.*

Таблиця 4. Терапія клітинами зі створеним химерним Т-клітинним антигенним рецептором (CAR-T) (13)

Механізм дії	Препарат	Основне використання	Ризик інфекцій	Рекомендації і коментарі
CD19 спрямування	Аксикабтаген цілолейцел	Великоклітинна В-клітинна лімфома, ФЛ	<b>Фактори ризику щодо інфекцій:</b> * Преінфузійні: базове захворювання, попередня хіміотерапія +/- трансплантація гемопоетичних клітин * Післяінфузійна: нейтропенія, СВЦ і його лікування (наприклад, високі дози кортикостероїдів, інгібітори ІЛ-6), лімфопенія та гіпогаммаглобулінемія  <b>Протягом 30 днів:</b> * Нейтропенія; СВЦ * Найвищий ризик інфекцій * Домінуючі бактеріальні інфекції  <b>Після 30 днів:</b> * В-клітинна аплазія, гіпогаммаглобулінемія * Нижча частота інфекцій * Більш частими є вірусні інфекції дихальних шляхів  Повідомлялось про грибові та герпес-вірусні інфекції, однак рідко	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Скринінг на ВГВ та лікування за показаннями</li> <li>● Рекомендується профілактика PJP і ВПГ/ВОГ</li> <li>● Розглядається протигрибкова профілактика за наявності додаткових факторів ризику, таких як подовжена нейтропенія або ІСТ при СВЦ</li> <li>● Моніторинг СВЦ, який може мімікрувати з сепсисом.</li> </ul> <p><i><u>Див. Рекомендації NCCN щодо ведення пов'язаної з імунотерапією токсичності (664)</u></i></p>
	Брексукабтаген аутолейцел	ГЛЛ (В-клітинна), ЛМЗ		
	Тізагенлеклеуцел	ГЛЛ (В-клітинна), ДВКВЛ		
	Лізокабтаген маралейцел	Лімфома (великоклітинна В-лімфома)		
Спрямування на антиген визрівання В-клітин (BCMA)	Ідекаптаген	ММ		
	Цілтакабтаген аутолейцел			

**Скорочення:**

**ГЛЛ** – гостра лімфобластна лейкемія; **СВЦ** – синдром вивільнення цитокінів; **ДВКВЛ** – дифузна великоклітинна В-клітинна лімфома; **ФЛ** – фолікулярна лімфома; **ВГВ** – вірус гепатиту В; **ВПГ** – вірус простого герпесу; **ЛМЗ** – лімфома мантийної зони; **ММ** – множинна мієлома; **РJP** - пневмонія, викликана *Pneumocystis jirovecii*; **ВОГ** – вірус оперізуючого лишая.

*Коментар робочої групи: станом на 01.02.2024р. лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами аксікабтаген цілолейцел, брексукабтаген аутолейцел, тізагенлеклеуцел, лізокабтаген маралейцел, ідекаптаген, цілтакабтаген аутолейцел в Україні не зареєстровано.*

**ЛОКАЛЬНІ ПОСИЛАННЯ:**

- 1.Redelman-Sidi G, Michielin O, Cervera C, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Immune checkpoint inhibitors, cell adhesion inhibitors, sphingosine-1-phosphate receptor modulators and proteasome inhibitors). Clin Microbiol Infect 2018;24;:S95-S107.
2. Reinwald M, Silva JT, Mueller NJ, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Intracellular signaling pathways: tyrosine kinase and mTOR inhibitors). Clin Microbiol Infect 2018;24 :S53-S70.
3. Davis JS, Ferreira D, Paige E, et al. Infectious Complications of Biological and Small Molecule Targeted Immunomodulatory Therapies. Clin Microbiol Rev 2020 10;33:e00035-19.
4. Davis M, Thompson GR, Patterson TF. Fungal Infections Potentiated by Biologics. Infect Dis Clin N Am. 2020; 34:389-411.
5. Kin A, Schiffer CA. Infectious Complications of Tyrosine Kinase Inhibitors in Hematologic Malignancies. Infect Dis Clin N Am 2020; 34:245-256.
6. Aguilar-Company J, Fernandez-Ruiz M, Garcia-Campelo R, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies an infectious diseases perspective (Cell surface receptors and associated signaling pathways). Clin Microbiol Infect 2018;24 Suppl:S41-S52.

7. Hwang JP, Feld JJ, Hammond SP, et al. Hepatitis B Virus Screening and Management for Patients With Cancer Prior to Therapy: ASCO Provisional Clinical Opinion Update. *J Clin Oncol*. 2020 Nov 1;38:3698-3715.
8. Mikulska M, Lanini S, Gudiol C, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52). *Clin Microbiol Infect* 2018;24 Suppl:S71-S82.
9. Drgona L, Gudiol C, Lanini S, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid or myeloid cells surface antigens [II]: CD22, CD30, CD33, CD38, CD40, SLAMF-7 and CCR4). *Clin Microbiol Infect* 2018;24 Suppl:S83-S94.
10. Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clin Microbiol Infect* 2018;24 Suppl:S21-S40.
11. Benamu E. Infectious Risks Associated with Biologics Targeting Janus Kinase-Signal Transducer and Activator of Transcription Signaling and Complement Pathway for Inflammatory Diseases. *Infect Dis Clin N Am*. 2020; 34:371-310.
12. Morelli T, Fujita K, Redelman-Sidi G, et al. Infections due to dysregulated immunity: an emerging complication of cancer immunotherapy *Thorax* 2022; 77:304-311.
13. Kansagra AJ, Frey NV, Bar M, et al. Clinical utilization of Chimeric Antigen Receptor T-cells (CAR-T) in B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL)-an expert opinion from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT). *Bone Marrow Transplant* 2019; 54:1868-1880.

14. Haidar G, Garner w, Hill JA. Infections after anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy for hematologic malignancies: timeline, prevention, and uncertainties. *Curr Opin Infect Dis* 2020; 33:449-457

## ОЦІНКА СТУПЕНЯ РИЗИКУ ТА ЛІКУВАННЯ ФЕБРИЛЬНОЇ НЕЙТРОПЕНІЇ

### ПОЧАТКОВА ОЦІНКА СТАНУ ФЕБРИЛЬНОЇ НЕЙТРОПЕНІЇ

#### Клінічні прояви

#### Початкова оцінка температури та нейтропенії

#### Мікробіологічна оцінка

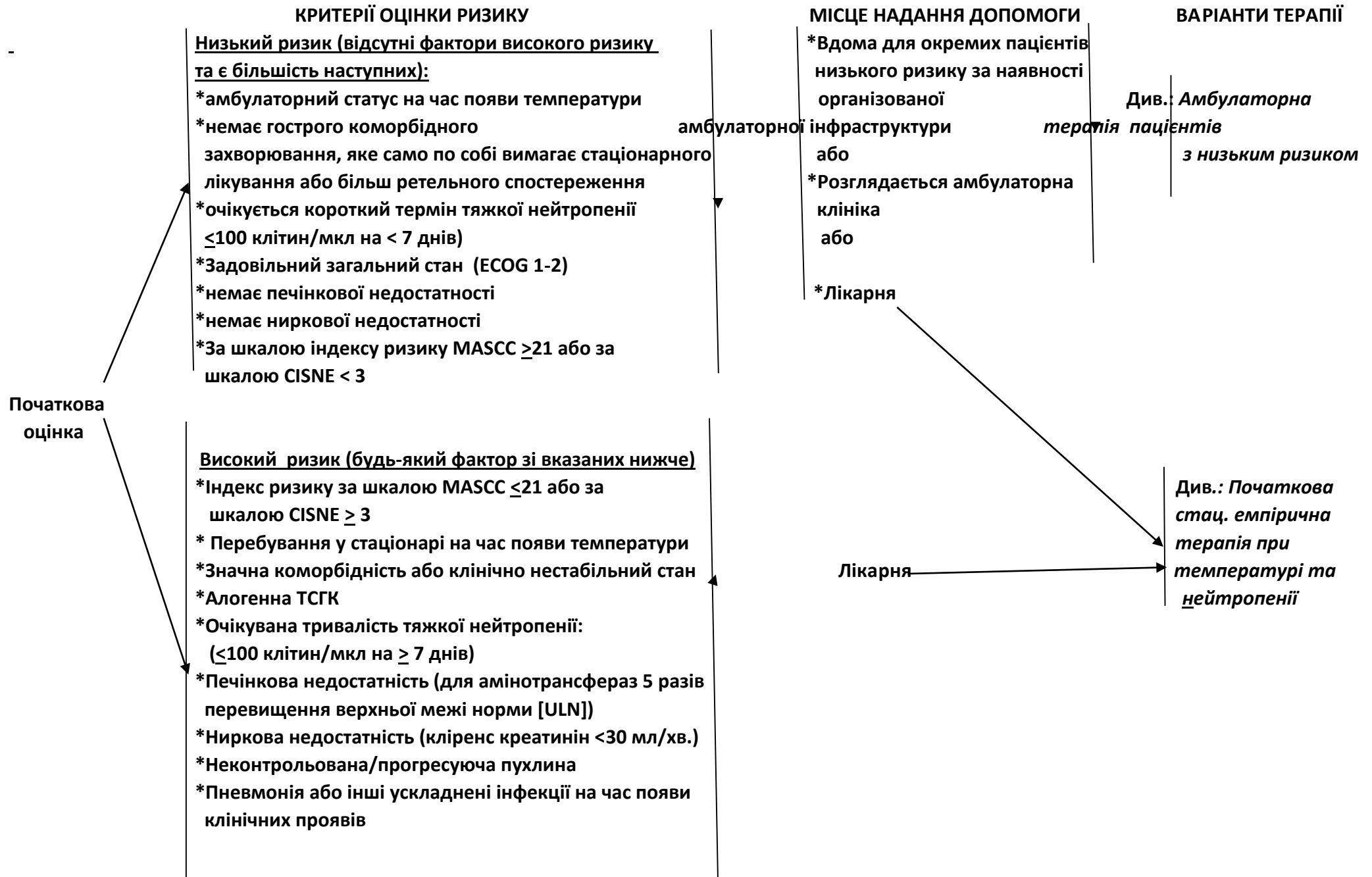
Температура:  
 \*одноразово температурний еквівалент  $\geq 38,3$  C перорально або  
 \*Еквівалент  $\geq 38,0$  C перорально протягом 1 години  
 Нейтропенія  
 \* $\leq 500$  нейтрофілів/мкл або  
 $\leq 1000$  нейтрофілів/мкл з визначеним зниженням до  $\leq 500$  нейтрофілів/мкл за наступні 48 годин

\* Повний анамнез та фізикальне обстеження, включно щодо:  
 - основних коморбідних захворювань  
 - типу і часу від останньої хіміотерапії  
 - нещодавня антибіотикотерапія/профілактика  
 - медикаменти  
 - використання доступів  
 \*Важливі епідеміологічно дані (наприклад, вживання марихуани, паління цигарок, вейпінг, вживання ін'єкційних наркотиків)  
 \*Лабораторне/радіологічне обстеження:  
 - ЗАК з формулою крові, повна метаболічна панель  
 - розглядається аналіз сечі та Rh- графія грудної клітини

\*Посів крові x 2 сети (один сет складається з 2 флаконів)  
 - один периферичний + один з катетеру (надається перевага)  
 \*Посів сечі (лише за наявності симптомів або аномалій у аналізі сечі; будьте обережні при трактовці за наявності сечового катетера)  
 \*Обстеження окремих місць:  
 - дослідження діареї (*Clostridioides difficile* [C.difficile], скринінг на ентеральні патогени)  
 - шкіра (аспірат/біопсія дефекту шкіри або дренажу)  
 \*Вірусна діагностика:  
 - ПЛР та/або прямі (DFA)-базовані флуоресцентні тести на антитіла з везикулярних/виразкових уражень шкіри або слизових;  
 - Горло або носоглотка при респіраторних симптомах, особливо під час спалахів

Див.:  
 Початкова оцінка ризику

## ПОЧАТКОВА ОЦІНКА РИЗИКУ У ПАЦІЄНТІВ З ФЕБРИЛЬНОЮ НЕЙТРОПЕНІЄЮ





**\*Використання певних імунних або таргетних препаратів**

**\*Мукозит 3-4 ступеня**

## АМБУЛАТОРНЕ ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З НИЗЬКИМ РИЗИКОМ

ПОКАЗАННЯ	ОЦІНКА	ВЕДЕННЯ
<p>Пацієнт віднесений до групи низького ризику на час появи фебрильної нейтропенії</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Ретельне обстеження</li> <li>*Перегляд лабораторних тестів: немає критичних значень</li> <li>*Перегляд соціальних критеріїв щодо домашньої терапії               <ul style="list-style-type: none"> <li>-пацієнт згоден на терапію вдома</li> <li>-можливий цілодобовий догляд</li> <li>-Телефон</li> <li>-Доступ до відділень невідкладної допомоги</li> </ul> </li> <li>- Домашнє оточення</li> <li>-Можливість доїзду до медичного центру або офісу лікуючого лікаря протягом 1 години</li> <li>*Доступність пероральної антибіотикотерапії               <ul style="list-style-type: none"> <li>-немає нудоти та блювання</li> <li>-здатність переносити пероральні медикаменти</li> <li>-не було попередньої профілактики хінолоном</li> </ul> </li> </ul>	<p>Див.: <i>Варіанти терапії та нагляд АБО</i></p> <p>Розглядається період нагляду (2-12 годин) (категорія 2B) з метою:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>*Підтвердити статус низького ризику та переконатись у стабільності пацієнта</li> <li>*Наглядати та ввести першу дозу антибіотиків і провести моніторинг реакції</li> <li>*Організувати план виписки додому та нагляду</li> <li>*Навчання пацієнта</li> </ul> <p style="text-align: right;">*Телефонний контроль протягом 12-24 годин</p>
ВАРІАНТИ ТЕРАПІЇ	НАГЛЯД	
<ul style="list-style-type: none"> <li>*Внутрішньовенні (в/в) антибіотики вдома</li> <li>*Щоденно в/в препарати довготривалої дії ± пероральна терапія</li> <li>*Лише пероральна терапія:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ципрофлоксацин плюс амоксицилін/клавуланат (категорія 1)</li> <li>- Левофлоксацин</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Щоденний моніторинг пацієнта</li> <li>*Щоденна оцінка (вдома чи візит до клініки) протягом перших 72 годин для оцінки відповіді, токсичності та скарг; якщо є ефект - телефонний нагляд щоденно</li> <li>*Специфічні причини для повернення до клініки:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- будь-яка позитивна культура з крові або іншого стерильного джерела</li> <li>- поява нових ознак/симптомів</li> </ul> </li> </ul>	

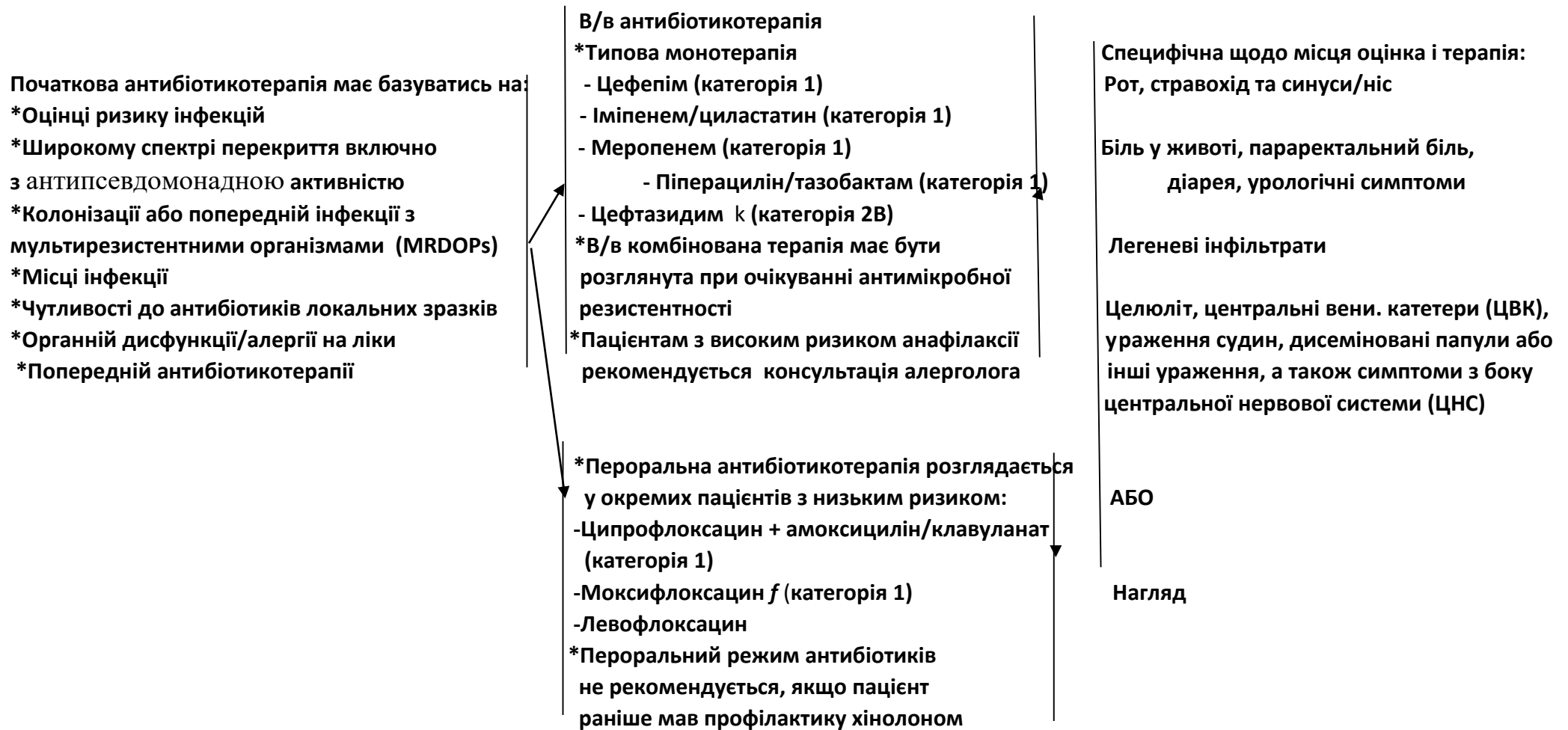
- Моксифлоксацин *f* (категорія 1)

- персистенція або повторна поява температури протягом 3-5 днів  
- нездатність продовжувати прописаний режим антибіотиків (наприклад, -

непереносимість

пероральних препаратів) - візит до стаціонару для інфузії антибіотиків в/в

## ПОЧАТКОВА ЕМПІРИЧНА ТЕРАПІЯ ФЕБРИЛЬНОЇ НЕЙТРОПЕНІЇ В УМОВАХ СТАЦІОНАРУ



# ОСОБЛИВОСТІ ОЦІНКИ СТУПЕНЯ РИЗИКУ ТА ТЕРАПІЇ, ВІДПОВІДНО ДО ЛОКАЛІЗАЦІЇ ВОГНИЩА ІНФЕКЦІЇ

КЛІНІЧНА ПРЕЗЕНТАЦІЯ  
(ДЕНЬ 0)

ЗНАХІДКИ

ОЦІНКА

МОДИФІКАЦІЇ ЛІКУВАННЯ

Усі пацієнти з фебрильною нейтропенією мають отримувати антибіотики широкого спектру дії !!!



**\*Однобічна сльозотеча**

**\*Посів та фарбування/біопсія**

**для перекриття можливого аспергільозу та мукор-мікозу у пацієнтів з високим ризиком при підозрілих даних КТ/МРТ**

**КЛІНІЧНА ПРЕЗЕНТАЦІЯ**  
**(День 0)**
**ОЦІНКА**
**МОДИФІКАЦІЇ ЛІКУВАННЯ**

**Усі пацієнти з фебрильною нейтропенією повинні отримувати антибіотики широкого спектру дії !!!**

**Біль у животі**

- \* Обстеження:
- \* СТ живота (надається перевага) або УЗД
- \* Лужна фосфатаза, трансамінази, білірубін, амілаза, ліпаза

- \* Розглядається терапія анаеробної інфекції
- \* За клінічними показаннями розглядаються ранні консультація хірурга та інших спеціалістів (наприклад, гастроентеролога, інтервенційного радіолога)

**Периректальний біль**

- \* обстеження
- \* Розгляньте дослідження типу СТ чи MRT живота/тазу

- \* Забезпечення адекватної анаеробної терапії
- \* Розглядається місцеве лікування

**Діарея ▼**

- \*Тестування на *C. difficile* (якщо не має проносних /зондового харчування, що викликають діарею)
- \*Розгляньте інші медичні причини діареї: нейтропенічний ентероколіт, GI GVHD, мукозит
- \*Для оцінки коліту та визначення етіології діареї може знадобитись колоноскопія
- \*В залежності від клінічних умов розглядаються тестування на вірусні патогени (наприклад, аденовірус, ротавірус, норовірус, ЦМВ), бактеріальні посіви та перевірку на наявність паразитів

 Підтверджена інфекція *C.difficile* (КДІ)

Див.: Лікув. КДІ

КДІ негативна/ідентифікована інша причина

Лікування відповідно клінічному

**діагнозу**
**Симптоми з боку сечовивідних шляхів ▼**

- \*Посів сечі
- \*Аналіз сечі

Додаткової терапії немає до ідентифікації специфічного патогену

КЛІНІЧНА ПРЕЗЕНТАЦІЯ  
(ДЕНЬ 0)

## ОЦІНКА

## МОДИФІКАЦІЇ ЛІКУВАННЯ

Усі пацієнти з фебрильною нейтропенією повинні отримувати антибіотики широкого спектру дії !!!

Легеневі ▼  
інфільтрати

\*Посів крові та мокроти

\*Розглядається в залежності від ризику:

- змив з носу на респіраторні віруси, швидкі тести, включно з SARS-CoV-2
- тест сечі на Legionella Ag
- галактоманан сироватки у пацієнтів з ризиком щодо грибкових інфекцій [Див.: *Пацієнти середнього та високого ризику*]
- СТ грудної клітини для кращого визначення інфільтратів
- Розглядається бронхо-альвеолярний лаваж (БАЛ)

включно з галактомананом та спеціальним фарбуванням або молекулярними дослідженнями для ідентифікації додаткових вірусних, протозойних, грибкових, мікобактеріальних та бактеріальних патогенів, особливо за відсутності відповіді на початкову терапію або при присутності дифузних інфільтратів

- Розглядається діагностична біопсія легень
- бета-глюкановий тест на RJP

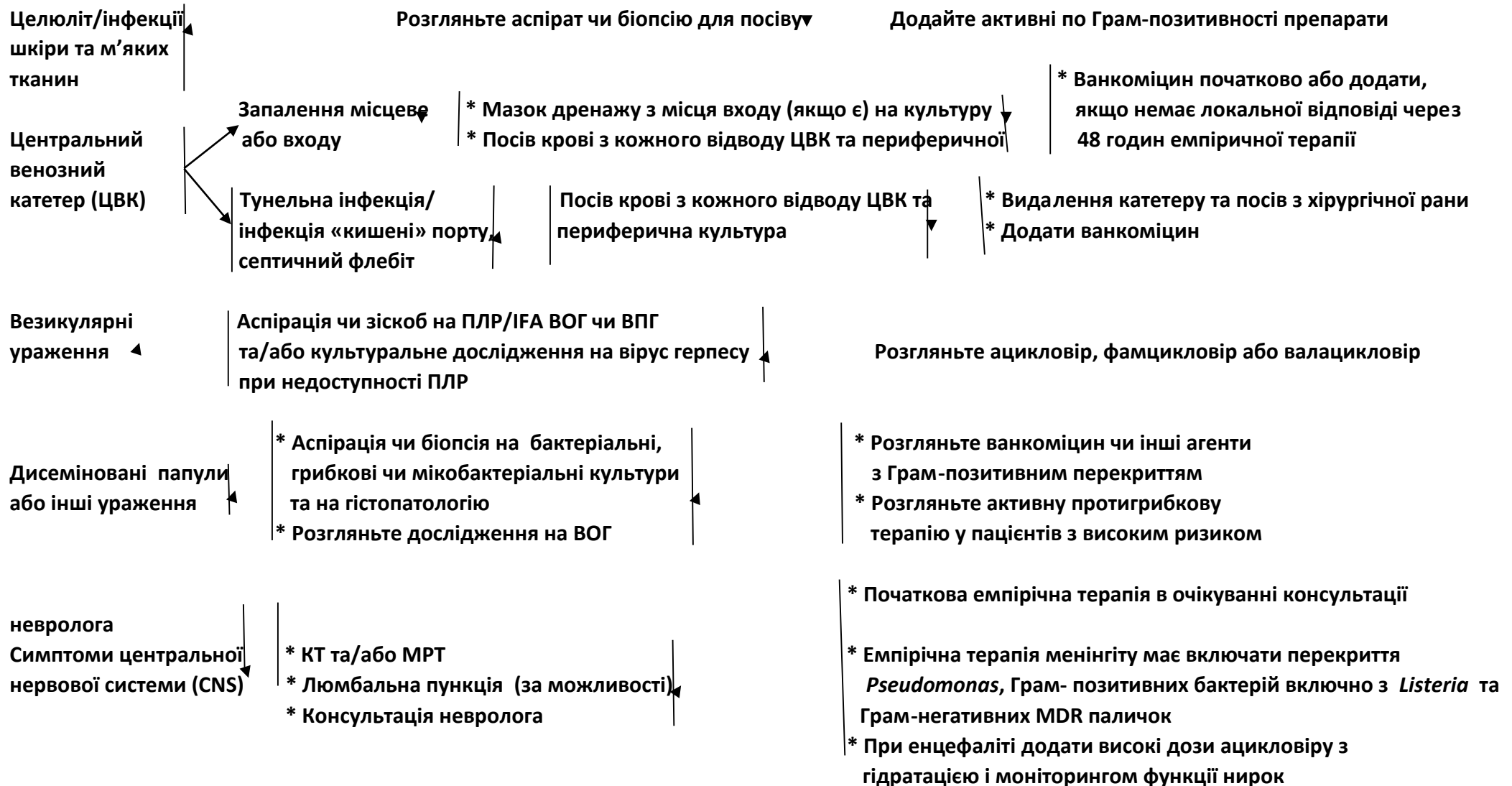
\*Розгляньте додаткове перекриття атипичних бактерій (азитроміцин, доксициклін або хінолон)

\*Розглядається додавання:

- Активних протигрибкових препаратів [Див.: *Пацієнти середнього та високого ризику*]
  - Антивірусної терапія під час місцевого піку сезонного грипу
  - ТМП/СМК за можливої етіології *Pneumocystis jirovecii*
  - Ванкоміцину чи лінезоліду при підозрі на МРЗС
- \*Повторна оцінка щодо можливості деескалації

**КЛІНІЧНА ПРЕЗЕНТАЦІЯ  
(ДЕНЬ 0)**
**ОЦІНКА**
**МОДИФІКАЦІЇ ЛІКУВАННЯ**

**Усі пацієнти з фебрильною нейтропенією повинні отримувати антибіотики широкого спектру дії !!!**





## ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЇ *CLOSTRIDIUM DIFFICILE* (КДІ)

### ПЕРВИННЕ ЛІКУВАННЯ

### ЛІКУВАННЯ ДРУГОЇ ЛІНІЇ

Підтверджена КДІ

\*Скоротити непотрібне лікування антибіотиками  
\*Ванкоміцин (125 мг р.о х 4 рази/добу 10-14 днів)  
АБО  
Фідаксоміцин (200 мг двічі на добу протягом 10 днів)

КДІ продовжується/  
погіршується

Фульмінантне  
захворювання

Резолюція КДІ

Рецидив/повтор КДІ

\*Скорочення недоцільної антибіотикотерапії  
\*Фідаксоміцин, якщо раніше не застосувався  
АБО

\*Ванкоміцин з поступовим зменшенням (125 мг х 4 рази на день 10-14 днів, двічі на день на 7 днів, потім один раз на день 7 днів, а потім кожні 2 - 3 дні протягом 2-8 тижнів)

\*Розгляньте фекальну трансплантацію (уникати при нейтропенії) з адекватною консультацією або безлотузумаб

\*Скоротити непотрібне лікування антибіотиками  
\*Розглядається перехід на фідаксоміцин, якщо початково було лікування ванкоміцином  
\*Розглядається фекальна трансплантація (уникати у нейтропенічних пацієнтів)

\*Пероральний ванкоміцин 500 мг х 4 рази/добу (або через назогастральний зонд) з IV метронідазолом 500 мг кожні 8 годин  
\*Розглядається ванкоміцин через ректальну інсталяцію, якщо є непрохідність

\*Розгляд продовження ванкоміцину або фідаксоміцину, якщо діарея повторюється  
\*Розгляд продовження профілактики ванкоміцином при використанні антибіотиків

*Коментар робочої групи: на момент розробки клінічної настанови фекальна трансплантація в Україні не проводиться.*

## РЕЗУЛЬТАТИ ЩОДЕННОГО МОНІТОРИНГУ, ПОДАЛЬША ТЕРАПІЯ



## МІНІМАЛЬНА ТРИВАЛІСТЬ ТЕРАПІЇ ІНФЕКЦІЇ, ЩО ВІДПОВІДАЄ НА ЛІКУВАННЯ

ТЕРАПІЯ  
ЗАХВОРЮВАННЯ,  
ЩО ВІДПОВІДАЄ

ЗАПРОПОНОВАНА МІНІМАЛЬНА ТРИВАЛІСТЬ ТЕРАПІЇ ДОКУМЕНТОВАНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Це є загальні вказівки для пацієнтів з неускладненим захворюванням, які можуть потребувати перегляду для конкретних пацієнтів. Тривалість лікування може бути змінена залежно від тяжкості інфекції та факторів пацієнта !!!

Документована  
інфекція ◀

- \* Має проводитись цільова терапія документованої інфекції
- \* Повторна оцінка емпіричної терапії широкого спектру
- \* Деескалація і тривалість антимікробної терапії може бути індивідуалізована на основі:
  - Відновлення нейтрофілів
  - Швидкості зниження температури
  - Специфічного місця інфекції
  - Інфекційного патогену
  - Основного захворювання пацієнта
- \* Видалення катетеру при септичному флегеліті, тунельній інфекції або інфекції «кишені» порта

- \* Шкіра/м'які тканини: 5 – 14 діб
- \* Інфекції кровотоку
  - Грам-негативні: 10 - 14 діб
  - Грам-позитивні: 7 – 14 діб
  - *S. aureus*: зазвичай потрібні 4 тижні після першого негативного посіву крові; радимо консультацію спеціаліста
  - Дріжджі:  $\geq 2$  тижні після першого негативного посіву крові
  - Видалення катетеру надає переваги при інфекціях кровотоку з *Candida* або іншими дріжджями, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Corynebacterium jeikeium*, *Acinetobacter*, штамами *Bacillus*, атипичними мікобактеріями, грибковою, ванкоміцин- резистентними ентерококами (VRE), *Stenotrophomonas maltophilia* та іншими MDRO
- \* Бактеріальний синусит: 7 – 14 діб
- \* Бактеріальна пневмонія: 5 – 14 діб
- \* Гриби (грибкова і дріжджі):
  - *Candida*: мінімум 2 тижні після першого негативного посіву крові
  - Грибкова (наприклад, *Aspergillus*): мінімум 12 тижнів
- \* Вірусні:
  - ВПГ/ВОГ: 7 – 10 діб (категорія 1); ацикловір, валацикловір або фамцикловір (неускладнене, локалізоване захворювання шкіри)
  - Грип: мінімум 5-денний курс осельтамівіру

## ШКАЛА ОЦІНКИ РИЗИКУ

### Використання шкали індексу ризику MASCC

- Використовуючи візуальну шкалу, оцінюється враження пацієнта хворобою на час первинної клінічної оцінки. Відсутність ознак чи симптомів або слабкі ознаки чи симптоми оцінюються у 5 пунктів; помірні ознаки чи симптоми оцінюються у 3 пункти. Це є взаємовиключним. Ніякі пункти не рахуються при тяжких ознаках чи симптомах або у помираючих.
- Базуючись на віці пацієнта, медичному анамнезі, наявних клінічних симптомах та місці лікування (госпіталізація/амбулаторно при виникненні фебрильного епізоду), підраховуються інші фактори моделі та загальна сума.
- Шкала оцінки ризику MASCC є прийнятною лише для дорослих. Вона не застосовується для педіатричних пацієнтів.

<u>Ураження хворобою</u> Наскільки хворий пацієнт на час презентації ?				
Немає ознак чи симптомів	Слабкі ознаки чи симптоми	Помірні ознаки чи симптоми	Тяжкі ознаки чи симптоми	Помираючі
Оцінюйте ураження хворобою з розглядом всіх коморбідних станів				

### Модель шкали оцінки ризику MASCC (1)

<u>Характеристики</u>	<u>Вага</u>
*Ураження хворобою	
- немає або слабкі симптоми	5
- помірні симптоми	3
*Відсутня гіпотензія	5
*Немає COPD	4
*Солідна пухлина або злоякісне гематологічне захворювання без попередньої грибкової інфекції	4
*Немає дегідратації	3
*Амбулаторний статус	3
* Вік < 60 років	2

**Модель шкали CISNE (2)**

Характеристики	Пункти
ECOG PS $\geq$ 2	2
Індукована стресом гіпоглікемія	2
COPD	1
Хронічне кардіо-васкулярне захворювання	1
Мукозит NCI ступеня $\geq$ 2	1
Моноцити < 200/мкл	1

**ЛОКАЛЬНІ ПОСИЛАННЯ:**

1. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EJ, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J Clin Oncol 2000;18:3038-3051
2. Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonesca P, Virizuela Echaburu J, et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study. J Clin Oncol 2015;33:465-471

## ТАБЛИЦІ

**АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ:  
ЛИШЕ З ГРАМ-ПОЗИТИВНОЮ АКТИВНІСТЮ**

Препарати	Доза	Спектр	Коментарі/застереження
Ванкоміцин	15 мг/кг в/в кожні 12 годин	Грам-позитивні мікроорганізми за виключенням ВРЕ та декількох рідких грам-позитивних мікроорганізмів	в/в форма *Не має розглядатись як рутинна терапія при нейтропенії та температурі доки не присутні конкретні фактори ризику. *Доза індивідуалізується моніторингом рівня (ТМЛ)
Даптоміцин	6 мг/кг/добу в/в з показаними для специфічних інфекцій більш високими дозами	*Грам-позитивні мікроорганізми *Має in vitro активність проти ВРЕ, але не має FDA-схвалення цього показання	*Щотижневе визначення креатін-фосфокінази для моніторингу радбomioлізу *Не показаний при пневмонії внаслідок інактивації сурфактантом легень *Дуже рекомендована консультація інфекціоніста.
Лінезолід	600 мг ро/в/в кожні 12 годин	Грам-позитивні мікроорганізми включно з ВРЕ	*Може спостерігатись гематологічна токсичність (типово для тривалих випадків, > 2 тижнів; найчастіше тромбоцитопенія (0,3%-10%) *Серотоніновий синдром є рідким; обережно вживати з селективними інгібіторами зворотнього захоплення серотоніну (SSRIs) (1) *Варіант лікування ВРЕ та МРЗС *Периферична нейропатія при довготривалому використанні

**ЛОКАЛЬНІ ПОСИЛАННЯ:**

1. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. N Engl J Med 2005;352:1112-1120.

## АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ: АНТИ-ПСЕВДОМОНАДНІ

Препарати	Дози	Спектр	Коментарі/застереження
Цефепім	2 г в/в кожні 8 годин	*Широкий спектр активності проти більшості Грам-позитивних і Грам-негативних мікроорганізмів *Неактивний проти більшості анаеробів та <i>Enterococcus spp.</i>	*Використовується при підозрі/доведеній інфекції ЦНС з чутливими мікроорганізмами *Емпірична терапія при фебрильній нейтропенії (категорія 1) *Може змінитись ментальний статус, особливо при нирковій недостатності
Цефтазидим	2 г в/в кожні 8 годин	*Погана Грам-позитивна активність - повідомлялось про проривну стрептококову інфекцію; додається Грам-позитивний препарат при емпіричному лікуванні фебрильної нейтропенії * Неактивний проти більшості анаеробів та <i>Enterococcus spp.</i>	*Використовується при підозрі/доведеній інфекції ЦНС з чутливими організмами *Емпірична терапія фебрильної нейтропенії (категорія 2В через резистентність деяких Грам-негативних паличок)
Іміпенем/циластатин хлорид	500 мг в/в кожні 6 годин	*Широкий спектр активності проти більшості Грам-позитивних, Грам-негативних та анаеробних мікроорганізмів *Мають перевагу проти широкого спектру бета-лактамазо(ESBL)-продукуючих мікроорганізмів та серйозних інфекцій з <i>Enterobacter</i>	*Використовується при підозрі на абдомінальне джерело інфекції *Меропенем має переваги над іміпенемом при підозрі/доведеній інфекції ЦНС *Карбапенеми можуть знижувати поріг приступів судом у пацієнтів з пухлинами ЦНС або при нирковій недостатності
	1 -2 г в/в кожні 8 годин	*Резистентні до карбапенему інфекції з Грам-негативними паличками є зростаючою	*Емпірична терапія фебрильної

Препарати	Дози	Спектр	Коментарі/застереження
Меропенем	або 500 мг в/в кожні 8 годин	проблемою у ряді центрів	нейтропенії (категорія 1) * Дані лімітовані, однак очікується, що доріпенем може мати подібну меропенему ефективність
Піперацилін/тазобактам	3,375 г в/в кожні 6 годин (помірні/середні інфекції) або 4,5 г в/в кожні 6-8 годин (тяжкі інфекції включно з фебрильною нейтропенією) Вводиться протягом 30 хвилин *Ряд установ використовують подовжені інфузії: 3,375 г чи 4,5 г кожні 8 годин введенням протягом 4 годин	*Широкий спектр активності проти більшості Грам-позитивних, Грам-негативних та анаеробних мікроорганізмів	*Використовується при підозрі на інтра-абдомінальне джерело інфекції *Не рекомендується при менінгіті *Емпірична терапія фебрильної нейтропенії (категорія 1)



## АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ПРЕПАРАТИ: ІНШІ

Препарати	Дози	Спектр	Коментарі/застереження
Амікацин Гентаміцин Тобраміцин	За нормальної функції нирок можливе введення 1 р./добу, наприклад, 5-7 мг/кг кожні 24 год.	В першу чергу активність проти Грам-негативних мікроорганізмів	Використовуються як частина комбінованої терапії при високому ризику або у гемодинамічно нестабільних пацієнтів
Ципрофлоксацин	500-750 мг ро кожні 12 годин або 400 мг в/в кожні 8-12 годин	*Ципрофлоксацин є високо активним проти Грам-нег. та атипівих мікроорганізмів (наприклад, <i>Legionella</i> spp.) однак має меншу за левофлоксацин або моксифлоксацин активність проти Грам-поз. мікроорганізмів	* Виключається для емпіричної терапії, якщо пацієнт нещодавно отримував профілактику хінолоном *Збільшується Грам-негативна резистентність у багатьох центрах
Левовфлоксацин	500-750 мг ро або в/в на добу	*Гарна активність проти Грам-негативних та атипівих мікроорганізмів (наприклад, <i>Legionella</i> spp.)	*Профілактика може підвищити бактеріальну резистентність та супреінфекцію (1)
Моксифлоксацин	400 мг ро або в/в на добу	*Покращена Грам-позитивна активність у порівнянні з ципрофлоксацином *Левовфлоксацин не має активності проти анаеробів *Моксифлоксацин має недостатню активність проти <i>Pseudomonas</i>	*Лімітовані дослідження щодо емпіричної терапії у пацієнтів з фебрильною нейтропенією *Профілактика у нейтропенічних пацієнтів (2,3) * Дані підтримують хінолони для профілактики; побічні ефекти хінолонів мають бути прийняті до уваги (дивись FDA застереження) *Надається перевага дозі для покриття <i>Pseudomonas</i>
Метронідазол	500 мг ро (надається перевага) кожні 8-12 годин	Гарна активність проти анаеробних організмів	*Асоціюється з периферичною нейропатією при продовженому використанні (> 4 тижнів)

Препарати	Дози	Спектр	Коментарі/застереження
Триметоприм/ сульфаметоксазол (TMP/SMX)	Профілактика: одноразова доза щоденно або подвоєна доза 3 рази на тиждень Терапія: 15 мг/кг/добу у поділених дозах кожні 6-8 годин на основі триметопримового компоненту	Активність проти <i>P.jirovecii</i> та інших суттєвих патогенів включно з <i>Toxoplasma gondii</i> та <i>Nocardia</i>	*Високоєфективний як профілактика проти <i>P.jirovecii</i> у пацієнтів з високим ризиком *Моніторинг щодо ниркової недостатності, мієлосупресії, гепатотоксичності та гаперкаліємії * вплив при одночасному призначені з метотрексатом

**ЛОКАЛЬНІ ПОСИЛАННЯ:**

1. Baden LR. Prophylactic antimicrobial agents and the importance of fitness. N Engl J Med 2005;353:1052-1054.
2. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. N Engl J Med 2005;353:977-987.
3. Cullen M, Billingham SN, Gaunt C, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. N Engl J Med 2005;353:988-998.

**ПРОТИГРИБКОВІ ПРЕПАРАТИ:  
АЗОЛИ**

**Азоли як клас мають важливий вплив при одночасному призначенні з іншими лікарськими засобами, особливо з новітніми терапевтичними препаратами. Будь ласка, ретельно з цим ознайомтесь. Вплив лікарських засобів-медикамент є звичайною та підлягає ретельному моніторингу.**

Азоли	Доза	Спектр	Коментарі/застереження
Флуконазол	У дорослих з нормальною функцією нирок: 400 мг в/в чи ро на добу	- Активний проти більшості видів <i>Candida</i> - Активний проти кокцідіомікозу та <i>C. neoformans</i> - Рекомендується тестування на чутливість <i>Candida</i> , що має впливати на терапевтичне рішення	* <i>C. Glabrata</i> асоціюється з різноманітною резистентністю in vitro, <i>C. krusei</i> є по суті резистентною, а <i>C. Aureus</i> є типово резистентною *Неактивний проти грибкови (наприклад, <i>Aspergillus</i> spp, <i>Mucorales</i> )
Ізавуконазоніум сульфат	Доза навантаження 372 мг в/в/ро кожні 8 годин x 6 доз, потім підтримуюча доза 372 мг в/в/ро на добу	*Активний проти інвазивного аспергільозу та мукормікозу у пацієнтів з раком та реципієнтів ТСКК (1,2,3)	*Може розглядатись у пацієнтів, які не переносять або рефрактерні до першої лінії анти-грибкової терапії *Може скорочувати інтервал QT
Ітраконазол	Доза навантаження 200 мг ро тричі на добу x 3 дні, потім підтримуюча доза 200 мг ро двічі на добу	*Активний проти <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> spp, а також ряду рідких видів грибів *Активний проти диморфних грибів та <i>C. Neoformans</i> * Рекомендується тестування на чутливість <i>Candida</i> , що має впливати на терапевтичне рішення	*Ітраконазол має негативні інотропні властивості та протипоказаний пацієнтам зі значною кардіальною систолічною дисфункцією *H2 блокатори та інгібітори протонної помпи (PPIs) можуть спричиняти інгібіцію абсорбції капсульної форми. Пероральний розчин має переваги для поліпшення абсорбції

Азоли	Доза	Спектр	Коментарі/застереження
			*Консультація інфекціоніста *Нова форма, SUBA-ітраконазол, має поліпшену абсорбцію
Посаконазол	Профілактика або лікування: - в/в ін'єкція та таблетка з подовженим вивільненням: доза навантаження 300 мг для таблетки ро двічі або 300 мг в/в двічі у День 1 і потім підтримуюча доза 300 мг ро щоденно - пероральна суспензія при використанні для профілактики 200 мг тричі на добу, якщо використовується для лікування: 200 мг чотири рази на день	*Ефективний для профілактики у нейтропенічних пацієнтів з мієлодиспластичним синдромом та гострою мієлоїдною лейкемією (7), а також у реципієнтів ТСТК зі значною РТПГ (8) *Активний проти <i>Candida, Aspergillus</i> spp., ряду <i>Zygomycetes</i> spp., а також ряду рідких видів грибів *Активний проти диморфних грибів та <i>C. neoformans</i> *Лімітовані дані щодо гістоплазмозу	*Оцінений як лікування рефрактерних інфекцій (однак не має FDA-схвалення) при ряді інвазивних кандодозів *Таблетки краще абсорбуються, хоча мають прийматися з їжею *Альтернативна протигрибкова терапія має розглядатись у пацієнтів, які не можуть їсти повноцінно або переносити пероральні харчові добавки *PPIs знижують плазмову концентрацію посаконазолу у пероральному розчині. Рідка форма має застосовуватись з повноцінною їжею або з харчовим додатком у вигляді рідини або з кислим карбонатним питвом.
Вориконазол	*Лікування інвазивного аспергільозу (4) -Доза навантаження: 6 мг/кг в/в або 400 мг ро кожні 12 годин x 2 дози у День1 -Підтримуюча: 4 мг/кг в/в кожні 12 годин або наступні пероральні підтримуючі дозування ≥40 кг 200 мг ро двічі на день	* Активний проти <i>Candida, Aspergillus</i> sp. та ряду рідких видів грибів * Активний проти диморфних грибів та <i>C. neoformans</i> *Стандарт лікування як перша лінія терапії інвазивного аспергільозу (категорія 1) (4,6) *Ефективний при кандідемії у пацієнтів без нейтропенії (5)	*Погана активність проти <i>Mucorales</i> *Віддалені ускладнення в результаті метаболічної дизрегуляції можуть включати ризик плоскоклітинної карциноми та гіперфосфатемії *При подовженому використанні може траплятись флюороз, пов'язаний з болями кісток/м'язів *Доказовість щодо комбінованої

Азоли	Доза	Спектр	Коментарі/застереження
	<p>&lt;40 кг 100 мг ро кожні двічі на день</p> <p>*Лікування кандидемії у пацієнтів без нейтропенії (5)</p> <p>- Доза навантаження: 6 мг/кг в/в або 400 мг ро кожні 12 годин x 2 дози у День 1</p> <p>-Підтримуюча: 3-4 мг/кг в/в двічі на день або наступні пероральні підтримуючі дози</p> <p>≥40 кг 200 мг ро двічі на день</p> <p>&lt;40 кг 100 мг ро двічі на день</p>		<p>терапії лишається лімітованою (9)</p> <p>*В/в форма має обережно використовуватись у пацієнтів зі значною нирковою дисфункцією</p> <p>*Під час терапії можуть траплятись порушення зору та галюцинації</p>

**ПРОТИГРИБКОВІ ПРЕПАРАТИ: ФОРМИ АМФОТЕРИЦИНУ В**

Форми Амфотерицину В	Доза	Спектр	Коментарі/застереження
Амфотерицину В деоксихолат (AmB-D)	Відрізняється з залежності від показань, загалом 0,5-1,5 мг/кг в/в на добу	* Широкий спектр протигрибкової активності включно з <i>Candida</i> , <i>Aspergillus sp.</i> (за виключенням <i>A. terreus</i> ), <i>Mucorales</i> , рідкими видами грибів, <i>C. neoformans</i> та диморфними грибами	*Значна інфузійна та ниркова токсичність включно з втратою електролітів *Навантаження сольовим розчином може знизити нефротоксичність *Інфузійна токсичність може бути керована антипіретиками, антигістамінними та меперидином (у стійких випадках)
Амфотерицин В ліпідний комплекс (ABLC)	3 – 5 мг/кг в/в на добу	* Деякі види грибів можуть бути за природою нечутливі до амфотерицину (наприклад, <i>Scedosporium</i> )	Знижена у порівнянні з AmB-D інфузійна та ниркова токсичність
Ліпосомальний Амфотерицин В (L-AMB)	3 – 5 мг/кг в/в на добу (10)		

## ПРОТИГРИБКОВІ ПРЕПАРАТИ: ЕХІНОКАНДИНИ

Ехінокандини (9)	Доза	Спектр	Коментарі/застереження
Анідулафунгін	200 мг в/в х 1 дозу, потім 100 мг в/в на добу	*Первинна терапія кандидемії та інвазивного кандідіазу (категорія 1) (11) * <i>S. auris</i> може бути резистентна до ехінокандинів *Може використовуватись як частина другої лінії або наступного режиму для інвазивного аспергільозу *Не є надійними чи ефективними проти більшості інших грибкових патогенів (наприклад, <i>Trichophyton</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Zygomycetes</i> )	*Ехінокандини мають погану проникність у ЦНС та очі *Чудовий профіль безпеки
Каспофунгін	*70 мг в/в х 1 дозу, потім 50 мг в/в на добу (35 мг в/в на добу у пацієнтів з помірним захворюванням печінки) *Деякі дослідники використовують 70 мг в/в на добу у якості другої лінії терапії аспергільозу		
Мікафунгін	*100 мг в/в на добу при кандидемії та 50-100 мг/добу в/в у якості профілактики *150 мг в/в на добу використовується деякими центрами для інфекцій <i>Aspergillus spp.</i> у якості другої лінії терапії		

### ЛОКАЛЬНІ ПОСИЛАННЯ:

1. Maertens JA, Raad II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mold disease caused by aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomized-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2016;387:760-769.
2. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis* 2016;16:828-837.
3. Patterson TF, Thompson GR, 3rd, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;63:e1-e60.
4. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-415.
5. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2005;366:1435-1442.
6. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-360.

7. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356:348-359.
8. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007;356:335-347.
9. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;162:81-89.
10. Cornely O, Maertens J, Bresnik M, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiload trial). *Clin Infect Dis* 2007;44:1289-1297.
11. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347:2020-2029.



## ПРОТИВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ

Препарат	Типове дозування на основі показань	Спектр	Коментарі/застереження
Ацикловір	<p>*Профілактика <i>c</i> : ВПГ (400-800 мг ро двічі на добу), ВОГ у реципієнтів алогенної ТСГК (400-800 мг ро двічі на добу) (1)</p> <p>*Профілактика після контакту з ВОГ: 800 мг РО 5 разів на добу</p> <p>*Лікування: Значна шкірно-слизова інфекція ВПГ (5 мг/кг в/в кожні 8 годин протягом 7-10 днів; одна зона ураження шкіри ВОГ (800 мг ро 5 разів на добу або 10 мг/кг в/в кожні 8 годин протягом 7-10 днів); дисемінована інфекція ВПГ чи ВОГ включно з вірусним енцефалітом (10 мг/кг кожні 8 годин) (2)</p>	ВПГ, ВОГ	<p>*Гідратація для уникнення кристалізаційної нефропатії при високих дозах</p> <p>*Дозування базується на ідеальній масі тіла</p>
Фамцикловір	<p>*Профілактика: ВПГ чи ВОГ (250 мг ро двічі на добу)</p> <p>*Лікування: ВПГ (250 мг ро двічі на добу) ВОГ (500 мг ро двічі на добу) (3,4)</p>	ВПГ, ВОГ	Немає даних щодо пов'язаної з онкологією профілактики
Ганцикловір	<p>*Превентивна терапія ЦМВ: 5 мг/кг кожні 12 годин протягом 2 тижнів; якщо ЦМВ все ще визначається, може потребуватись оцінка інфекціоніста</p> <p>*Лікування: ЦМВ захворювання (5 мг/кг кожні 12 годин протягом 2 тижнів і потім 5-6 мг/кг на добу щонайменше протягом додаткових 2-4 тижнів до резолюції усіх симптомів). Рекомендовано додатково внутрішньовенний імуноглобулін (в/в IG) при ЦМВ-пневмонії.</p>	ЦМВ, ВПГ, ВОГ	<p>*Може викликати супресію кісткового мозку</p> <p>*Клінічні дані щодо HHV-6 і HHV-8 лімітовані</p>
Валацикловір	<p>*Профілактика <i>c</i>: ВПГ або ВОГ (500 мг ро двічі або тричі на добу) краще, ніж пероральним ацикловіром для ВОГ</p> <p>*Лікування: ВПГ або ВОГ (1 г ро тричі на добу) (2) краще, ніж пероральним ацикловіром для ВПГ або ВОГ</p>	ВПГ ВОГ	*ЦМВ у реципієнтів алогенної ТСГК (2 г ро чотири рази на добу) (5)

Препарат	Типове дозування на основі показань	Спектр	Коментарі/застереження
Валганцикловір	*Превентивна терапія ЦМВ: індукція з 900 мг ро двічі на добу протягом щонайменше 2 тижнів та до негативного тесту, розглядається додатково 900 мг ро на добу щонайменше протягом 7 днів після негативного тесту як підтримуюча терапія	ЦМВ ВПГ ВОГ	* Може спричинити супресію кісткового мозку *Клінічні дані щодо HHV-6 і HHV-8 лімітовані
Балоксавір	Лікування: 40 мг або 80 мг ро в залежності від ваги	Грип А & В	*Дані щодо використання у імуносупресивних є лімітованими *Дані показують зростання резистентності у здорових осіб
Цидофовір	Лікування: Цидофовір 5 мг/кг в/в кожен тиждень протягом 2 тижнів, потім 5 мг/кг кожні 2 тижні з пробенецидом 2 г ро за 3 години до дози з наступним 1 г ро через 2 години після дози та 1 г ро через 8 годин після дози та гідратацією в/в. Доказовість щодо лікування аденовірусу є лімітованою; якщо застосовувати, дуже рекомендується консультація інфекціоніста.	ЦМВ ВПГ ВОГ Аденовірус	*Гідратація та пробенецид є потрібними для зниження нефротоксичності *Очна токсичність, кістково-мозкова токсичність
Фоскарнет	Профілактика ЦМВ: 60 мг/кг в/в кожні 8-12 годин протягом 7 днів з наступними 90-120 мг/кг на добу в/в до Дня 100 після ТСГК (6,7) Превентивна терапія ЦМВ: Індукція протягом 2 тижнів, або 60 мг/кг в/в кожні 8 годин, або 90 мг/кг в/в кожні 12 годин. Терапія: резистентний до ацикловіру ВПГ (40 мг/кг кожні 8 годин протягом 7-10 днів); ЦМВ-захворювання (90 мг/кг кожні 12 годин протягом 2 тижнів з наступними 120 мг/кг одноразово на добу протягом ще щонайменше 2-4 тижнів і до резолюції всіх симптомів). Рекомендується додавання в/в Ig при ЦМВ-пневмонії.	ВПГ ВОГ ЦМВ	Препарат вибору при резистентних до ацикловіру ВПГ і ВОГ, а також для ганцикловір-резистентного ЦМВ *Нефротоксичний; моніторинг електролітів Клінічні дані щодо HHV-6 і HHV-8 лімітовані. Лікування має бути резервованим лише для клінічно документованого захворювання; дуже рекомендується консультація інфекціоніста.
	Первинна профілактика для серопозитивних на ЦМВ		*Не був досліджений як препарат для

Препарат	Типове дозування на основі показань	Спектр	Коментарі/застереження
Летермовір	реципієнтів (R+), що отримують алогенну ТСГК: 480 мг РО на добу або щоденно в/в інфузією за 1 годину починаючи між Днем 0 і Днем+28 трансплантації та продовжувати протягом 100 днів після трансплантації. Зменшення дози до 240 мг ро або в/в на добу, якщо застосовується разом з циклоспорином.	ЦМВ	лікування * Має вплив при одночасному призначені з іншими лікарськими засобами, включно з азолами, циклоспорином і такролімусом; дивись вкладиш * Неактивний проти інших вірусів групи герпесу (включно з ВПГ і ВОГ). Ацикловір також потрібний.
Марібавір	Лікування: 400 мг ро двічі на добу	ЦМВ	* Показаний при пост-трансплантаційній ЦМВ-інфекції, рефрактерній до ганцикловіру/валганцикловіру, фоскарнету та цидофовіру. Дуже рекомендується консультація інфекціоніста. * Не має активності проти ВПГ, ВОГ чи HHV-6 * Інгібітор НЦМВ-кодованої кінази UL97 * Вірологічна невдача через резистентність може траплятись і спостерігалась перехресна резистентність між марібавіром і ганцикловіром/валганцикловіром * Моніторинг на вплив при одночасному призначені з іншими лікарськими засобами * Може спричиняти дизгевзію
Озельтамівір	Профілактика: 75 мг ро щоденно. (8) Лікування: 75 мг ро двічі на день (зазвичай протягом 5 днів)	Грип А & В	Може спричиняти нудоту (краще, якщо приймати з їжею)

Препарат	Типове дозування на основі показань	Спектр	Коментарі/застереження
Занамівір	Профілактика: 2 пероральні інгаляції (5 мг/інгаляцію) щоденно. Лікування: 2 пероральні інгаляції (5 мг/інгаляцію) двічі на день.	Грип А & В	Довжина курсу залежить від експозиції (продовжується чи була коротка); може викликати бронхоспазм
Внутрішньовенний імуноглобулін (в/в Ig)	Дози в/в Ig розрізняються у різних дослідженнях та при різних вірусних захворюваннях. Існують дані щодо використання для наступних: *Парвовірус В19 (9), 400-500 мг/кг в/в щоденно, протягом 5 днів *Супутнє лікування ЦМВ- та респіраторно-синцитіальний вірус (РСВ)- пневмоніах, 400 мг/кг в/в кожний наступний день у 3 – 5 доз	РСВ  Парвовірус В19  ЦМВ	*Можуть розглядатись патоген-специфічний імуноглобулін або моноклональні антитіла *ЦМВ-специфічний в/в Ig не є ефективнішим за стандартний в/в Ig
Рибавірин (категорія 3)	Розглядається для лікування викликаного РСВ захворювання нижніх дихальних шляхів (10,11) *600-800 мг ро двічі на день *6 г вводиться тривалою інгаляцією через небулайзер SPAG-2 протягом 12-18 годин щоденно або 2 г протягом 2 годин тричі на день	РСВ	*Лімітовано для пацієнтів, що отримують ТСГК або мають лейкемію *Досвід у імуноскомпрометованих дорослих з РСВ є лімітованим, однак має бути розглянутий, враховуючи потенційну морбідність та смертність, пов'язану з РСВ інфекцією. *Рибавірин є тератогенним; потрібна обережність при використанні (дивись внутрішній вкладиш)
Ентекавір	0,5 мг ро (початкове нуклеозид-лікування при компенсованому захворюванні печінки) або 1 мг ро на день (ламівудин-рефрактерність, або відома ламівудин-резистентна мутація, або декомпенсоване захворювання печінки)	ВГВ	*Монотерапії ентекавіром та тенофовіром загалом надається перевага. На вибір препарату значно впливає загальний стан пацієнта, ниркова недостатність та тип запланованої хіміотерапії.
Ламівудин	100 мг ро щоденно		Комбінована терапія не є загалом рекомендованою доки рівень вірусного навантаження значно не зростає.

Препарат	Типове дозування на основі показань	Спектр	Коментарі/застереження
			*Потенціал щодо ВГВ резистентності: -Ламівудин: високий -Тенофовір: доки не повідомлялось -Ентекавір: низький
Тенофовір	Тенофовір дисопроксил фумарат (TDF) 300 мг ро/день Тенофовір алафенамід (TAF) 25мг ро/день		*При нирковій недостатності рекомендована адаптація дози *Про лактатний ацидоз та значну гепатомегалію зі стеатозом повідомлялось для нуклеозидних аналогів. *Тенофовір (TDF більше ніж TAF) має потенціал нефротоксичності; моніторинг функції нирок.
Ремдесивір  Нірматрелвір/ Ритонавір  Молнупіравір	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 200 мг ремдесивіру в/в в день 1; після цього 100 мг в/в щоденно у дні 2 – 5; застереження щодо помірно-тяжкої дисфункції нирок, тобто CrCl &lt;30 мл/хвил.</li> <li>- 300 мг нірматрелвіру /100 мг ритонавіру ро двічі на день протягом 5 днів; при порушенні з боку нирок (рівень гломерулярної фільтрації eGFR &lt;60 і ≥ 30 мл/хвил.: 150 мг нірматрелвіру / 100 мг ритонавіру двічі на день протягом 5 днів; уникати тяжкого порушення з боку нирок (eGFR &lt; 30 мл/хвил); уникати тяжкого порушення печінки (Child-Pugh Class C)</li> <li>- 800 мг ро двічі на день протягом 5 днів</li> </ul>	SARS-CoV-2	<p>Окрім вказаних 3-х противірусних препаратів, в лікуванні COVID-19-інфекції у онкологічних пацієнтів, за відповідними показами можуть бути використані противірусні препарати моноклональних антитіл (Бєбтеловімаб, Тіксагевімаб/Цілгавімаб), плазма реконвалесцентів від COVID-19 з високим титром та імуномодулятори (Дексаметазон, Тоцілізумаб, Барицитиніб, Тофацитиніб, Сарілумаб):</p> <p><u>Див. Гайдлайн NCCN з попередження та лікування пов'язаних з раком інфекцій (4)</u></p>

**Коментар робочої групи:** станом на 01.03.2024р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою марібавір в Україні не зареєстровано.

**ЛОКАЛЬНІ ПОСИЛАННЯ:**

1. Bockh M, Kim HW, Flowers MED, et al. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation – a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood* 2006;107:1800-1805.
2. Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* (37th ed.). Hyde Park, VT: Jeb E. Sanford Publishers. 2007.
3. Frechette G, Romanowski B. Efficacy and safety of famciclovir for the treatment of ВПГ infection in HIV+ patients. *Can J Infect Dis* 1997;8(Suppl A):44A.
4. Schacker T, Hu H, Koelle DM, et al. Famciclovir for the suppression of symptomatic and asymptomatic herpes simplex virus reactivation in HIV-infected persons: A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128:21-28.
5. Ljungman P, de La Camara R, Milpied N, et al. Randomized study of valacyclovir as prophylaxis against cytomegalovirus reactivation in recipients of allogeneic bone marrow transplants. *Blood* 2002;99:3050-3056.
6. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1143-1238.
7. Reusser P, Einsele H, Lee J, et al. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002;99:1159-1164.
8. Vu D, Peck AJ, Nichols WG, et al. Safety and tolerability of oseltamivir prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients: a retrospective case-control study. *Clin Infect Dis* 2007;45: 187-193.
9. Heegaard Ed, Brown KE. Human parvovirus B19. *Clin Microbial Rev* 2002;15:485-505.
10. Whimby E, Champlin RE, Englund JA, et al. Combination therapy with aerosolized ribavirin and intravenous immunoglobulin for respiratory syncytial virus disease in adult bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1995;16:393-399.
11. Marcelin JR, Wilson JW, Razonable RR. Oral ribavirin therapy for respiratory syncytial virus infections in moderately to severely immunocompromised patients. *Transpl Infect Dis* 2014;16:242-250.

## ВНУТРІШНЬОВЕННИЙ ІМУНОГЛОБУЛІН (в/в Ig) (4, 663, 664, 665, 667, 668, 749, 750, 751, 752)

Захворювання/синдром/ стан	Показання та застереження до застосування в/в Ig	Доза, режим та тривалість застосування в/в Ig	Місце в/в Ig в лікуванні з урахуванням інших методів терапії
<p><i>Вторинні імунodefіцити (ВІД) та пов'язані з ними патологічні стани (1), що є пов'язаними з вторинною гіпогамаглобулінемією (ВГГГ), а саме - внаслідок онкогематологічного/онкологічного захворювання, хіміотерапії (ХТ) та імуносупресивної терапії (ІСТ), в тому числі у зв'язку з ТСГК, лікуванням моноклональними антитілами, інгібіторами БТК та протеосом і CAR-T-клітинами (2)</i></p>	<p>Замісна терапія у пацієнтів, які страждають від тяжких (потребують госпіталізації та в/в терапії антибіотиками) або повторних (від 2 і більше за 6 міс.) інфекцій при неефективному протимікробному лікуванні та доведеному порушенні утворення специфічних антитіл (неспроможність досягнення принаймі двократного підвищення титру IgG проти пневмококового полісахариду та вакцин проти поліпептидних антигенів) або рівні IgG сироватки &lt;4 г/л (1,2).</p> <p>Контроль рівню IgG сироватки для детекції гіпогамаглобулінемії (ГГГ) – перед початком ХТ та ІСТ з повторними плановими контролем щонайменше 1 раз на 6 міс. та додатковими контролюями при кожному епізоді тяжкої або повторної інфекції (2).</p> <p>Контроль рівню IgG сироватки</p>	<p>0,2 - 0,4 г/кг кожні 3 – 4 тижні.</p> <p>При ХЛЛ/ЛМЛ та В-НХЛ – дози та режим дещо відрізняються (див. нижче)</p> <p>Доза має індивідуально піддаватися корекції залежно від похідного рівню IgG сироватки та досягнутого протективного антиінфекційного ефекту: при персистенції інфекцій – збільшуватися, при відсутності – може бути зменшена (1).</p> <p>Коли замісну терапію IgG (IgG-ЗТ) розпочато, вона має бути продовженою до досягнення та стабілізації IgG сироватки на рівні, який забезпечує оптимальний антиінфекційний протективний ефект, а саме - щонайменше 5 г/л, для чого необхідно зробити принаймі 6 введень в/в Ig, з контрольним визначенням рівню сироваткового IgG через 3-4 тижні після останнього, 6-го</p>	<p>Хоча застосування IgG-ЗТ з високим ступенем доказовості знижує інфекційну морбідність у пацієнтів з ВІД/ВГГГ, однак виникнення інфекційних ускладнень не може бути виключеним і, в такому випадку пацієнт має, одночасно із продовженням IgG-ЗТ (зі збільшенням дози в/в Ig до максимально рекомендованої) отримувати відповідне специфічне протимікробне лікування, що надається відповідно до типу та локалізації інфекційних ускладнень (антибіотики, антивіротики, антимікотики, тощо) (7,8,9,10,11).</p>

Захворювання/синдром/ стан	Показання та застереження до застосування в/в Ig	Доза, режим та тривалість застосування в/в Ig	Місце в/в Ig в лікуванні з урахуванням інших методів терапії
	<p>для детекції ВГГГ у п пацієнтів з високим ризиком розвитку ВГГГ (ті, які мали ГГГ до початку ХТ/ІСТ або продемонстрували її на попередніх етапах терапії, пацієнти з ХЛЛ, ММ, В-НХЛ, гістіоцитарними неоплазіями, реципієнти ТСГК, CAR-T-клітинної терапії, терапії моноклональними анти-В-клітинними антитілами та алемтузумабом ) контроль рівню сироваткового IgG проводиться 1 раз на 1 міс. протягом всього періоду ХТ/ІСТ та продовжується на період від 6 до 24 міс. (залежно від типу лікування) по її закінченні (2).</p>	<p>введення. За результатом цього визначення приймається рішення стосовно закінчення або продовження IgG-ЗТ (2).</p>	
<p><i>Хронічна лімфоцитарна лейкемія/Лімфома з малих лімфоцитів (ХЛЛ/ЛМЛ)</i>  (3,4,5,6,7,8,9,10,11)</p>	<p>Замісна терапія при повторних синопульмональних інфекціях, що потребують в/в терапії антибіотиками або госпіталізації та з ГГГ на рівні IgG сироватки &lt;5 г/л</p> <p>Імуномодулююча терапія при імунних цитопеніях:</p>	<p>0,3 – 0,5 г/кг кожні 4 тижні Доза та інтервал введення мають індивідуально коригуватися з метою забезпечення рівню сироваткового IgG не нижчим за 5 г/л</p> <p>1,6 – 2 г/кг протягом 1-2 або 4-5 днів</p>	<p>в/в Ig застосовується разом з протимікробною терапією, що проводиться відповідно до наявних показів</p> <p>Терапія в/в Ig розглядається на альтернативній основі з терапією глюкокортикостероїдами,</p>



Захворювання/синдром/ стан	Показання та застереження до застосування в/в Ig	Доза, режим та тривалість застосування в/в Ig	Місце в/в Ig в лікуванні з урахуванням інших методів терапії
	<p>Аутоімунна гемолітична анемія (діагноз має бути підтверджено підрахунком ретикулоцитів, визначенням гаптоглобіну та пробою Кумбса; у випадку використання в терапії ХЛЛ флударабіну, в цьому випадку його застосування має бути припинено) ;</p> <p>Імунна тромбоцитопенічна пурпура (діагноз має бути підтверджено дослідженням кісткового мозку для виключення не імунного характеру тромбоцитопенії);</p> <p>Парціальна червоноклітинна аплазія (діагноз має бути підтверджено дослідженням кісткового мозку та проведені тести на парвовірус В19, герпес-віруси та токсичність лікарських засобів);</p> <p>Імуномодуюча терапія при ритуксимаб-пов'язаній нейтропенії, резистентній до лікування Г-КСФ</p>	<p>1,6 – 2 г/кг розділені на 1-2 або 4-5 днів</p>	<p>ритуксимабом, циклоспорином А, спленектомією, агоністами тромбопоетину (ельтромбопаг, роміплостин), або БТК-інгібіторами у випадку стероїд-резистентної або рецидивуючої аутоімунної гемолітичної анемії</p> <p>Ритуксимаб-пов'язана нейтропенія зазвичай виникає у період від декількох тижнів до декількох місяців після останнього застосування</p>

Захворювання/синдром/ стан	Показання та застереження до застосування в/в Ig	Доза, режим та тривалість застосування в/в Ig	Місце в/в Ig в лікуванні з урахуванням інших методів терапії
			ритуксимабу; спостерігається у більш ніж 20% пацієнтів і може бути глибокою, але зазвичай не супроводжується інфекційними ускладненнями. Вона може зникати спонтанно, або – після короткого курсу Г-КСФ. У випадку резистентності цієї нейтропенії до Г-КСФ, вона зазвичай добре відповідає на терапію в/в Ig
<i>Множинна мієлома (ММ)</i> (11,12,13)	Замісна терапія у пацієнтів з тяжкими рецидивуючими інфекціями та/або ГГГ (IgG сироватки <4 г/л)	0,2 - 0,4 г/кг кожні 3-4 тижні  Доза та інтервал введення мають індивідуально коригуватися з метою забезпечення рівню сироваткового IgG не нижчим за 4 г/л	У випадку інфекційних ускладнень в/в Ig застосовується разом з протимікробною терапією, що проводиться у відповідності до наявних показів
<i>В-Неходжкінські лімфоми (В-НХЛ)</i> (2,14)	Замісна терапія при повторних інфекціях з ГГГ (IgG сироватки <5 г/л), яка зазвичай спостерігається у випадку застосування в лікуванні анти-CD20-моноклональних антитіл та CD19-CAR-T-клітинної терапії  Імуномодулююча терапія при	0,3 – 0,5 г/кг кожні 4 тижні  Доза та інтервал введення мають індивідуально коригуватися з метою забезпечення рівню сироваткового IgG не нижчим за 5 г/л  1,6 – 2 г/кг розділені на 1-2 або 4-	в/в Ig застосовується разом з протимікробною терапією, що проводиться відповідно до наявних показів  Ритуксимаб-пов'язана

Захворювання/синдром/ стан	Показання та застереження до застосування в/в Ig	Доза, режим та тривалість застосування в/в Ig	Місце в/в Ig в лікуванні з урахуванням інших методів терапії
	ритуксимаб-пов'язаній нейтропенії, резистентній до лікування Г-КСФ	5 днів	нейтропенія зазвичай виникає у період від декількох тижнів до декількох місяців після останнього застосування ритуксимабу; спостерігається у більш ніж 20% пацієнтів і може бути глибокою, але зазвичай не супроводжується інфекційними ускладненнями. Вона може зникати спонтанно, або – після короткого курсу Г- КСФ. У випадку резистентності цієї нейтропенії до Г-КСФ, вона зазвичай добре відповідає на терапію в/в Ig
ТСГК (15,16,17,18,19)	Замісна терапія у реципієнтів алогенної ТСГК при важкій (IgG сироватки <4 г/л) ГГГ та повторних інфекціях  Профілактика ГГГ у післятрансплантаційний період:  - у реципієнтів алогенної ТСГК з кордової (пуповинної) крові;  - реципієнтів алогенної ТСГК з хронічною РТПГ за наявності	0,5 г/кг кожні 3-4 тижні  Доза та інтервал введення мають індивідуально коригуватися з метою забезпечення рівню сироваткового IgG не нижчим за 4 г/л  Тривалість застосування В/В IG визначається індивідуально залежно від імунної реконституції та наявності/стабільної (протягом	Альтернативної в/в Ig терапії не існує

Захворювання/синдром/ стан	Показання та застереження до застосування в/в Ig	Доза, режим та тривалість застосування в/в Ig	Місце в/в Ig в лікуванні з урахуванням інших методів терапії
	повторних синопульмональних інфекцій	щонайменше 3-4 міс.) відсутності повторних інфекцій	
<i>CAR-T-клітинна терапія</i> (15,21,22)	Замісна терапія у пацієнтів після анти-CD19-CAR-T-клітинної терапії при ГГГ (IgG сироватки <4-6 г/л) з наявністю тяжких або повторних інфекцій (зазвичай – бактеріальних)  Імуномодуюча терапія при синдромі вивільнення цитокінів («цитокіновий шторм») IV ступеня	0,4 - 05 г/кг кожні 4 тижні Терапія в/в Ig продовжується допоки рівень сироваткового IgG нормалізується та інфекції не будуть стабільно подолані (відсутність інфекційних ускладнень протягом щонайменше 3-4 міс.) Доза, інтервал введення в/в Ig та його рівень у сироватці мають індивідуально коригуватися залежно від характеристик пацієнта та частоти і тяжкості інфекцій  1,6 – 2 г/кг розділені на 1-2 дні	Альтернативи терапії в/в Ig не існує  в/в Ig може застосовуватися на конкурентній основі з іншими засобами: препаратами моноклональних антитіл, циклофосфамідом, антитимоцитарним глобуліном, анакінрой, екстракорпоральними методами абсорбції цитокінів, інтратекальною ХТ, тощо. При цьому має враховуватися баланс між

Захворювання/синдром/ стан	Показання та застереження до застосування в/в Ig	Доза, режим та тривалість застосування в/в Ig	Місце в/в Ig в лікуванні з урахуванням інших методів терапії
<p>Терапія інгібіторами ключових імунних точок:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- пембролізумаб, ніволумаб, іпілімумаб, цеміплімаб, достарлімаб, атозолізумаб, дурвалумаб, авелумаб</li> </ul> <p>(15,21,22)</p>	<p>Імуномодуюча терапія імуноопосередкованих органних ускладнень терапії:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Міокардит, стероїдрезистентний;</li> <li>- Бульозний дерматит, тяжкого ст.;</li> <li>- Синдром Стивена-Джонса/Токсичний епідермальний некроліз;</li> <li>- Міозит, тяжкого ст.;</li> </ul>	<p>Сумарна доза – 2 г/кг, яка вводиться розділеною на кілька рівних доз, протягом 2-5 днів</p> <p>1 г/кг/день, протягом 2-х днів, з повторенням циклів щомісячно, до повної резолюції</p> <p>1 г/кг/день, протягом 3-4 днів</p> <p>Сумарна доза – 2 г/кг, яка вводиться розділеною на кілька рівних доз, протягом 2-5 днів</p>	<p>користю та ризиком</p> <p>в/в Ig застосовується у випадку стероїдної резистентності на альтернативній основі з різними ІСТ та плазмаферезом (22)</p> <p>в/в Ig застосовується в додаток до ритуксимабу на альтернативній основі з преднізолоном/метилпреднізолоном (22)</p> <p>в/в Ig застосовується на альтернативній основі з преднізолоном/метилпреднізолоном та іншою ІСТ (22)</p> <p>в/в Ig застосовується у випадку стероїдрезистентності на альтернативній основі з мофетила мікофенолатом чи</p>

Захворювання/синдром/ стан	Показання та застереження до застосування в/в Ig	Доза, режим та тривалість застосування в/в Ig	Місце в/в Ig в лікуванні з урахуванням інших методів терапії
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Міастенія, гравіс тяжкого ст;</li>   <li>- Синдром Гієна-Барре, середнього та тяжкого ст.;</li>   <li>- Енцефаліт, важкий або прогресуючий;</li>   <li>- Демієлінізуючі ураження ЦНС;</li> </ul>	<p>Сумарна доза – 2 г/кг, яка вводиться розділеною на кілька рівних доз, протягом 2-5 днів</p> <p>Сумарна доза – 2 г/кг, яка вводиться розділеною на кілька рівних доз, протягом 2-5 днів</p> <p>Сумарна доза – 2 г/кг, яка вводиться розділеною на кілька рівних доз, протягом 2-5 днів</p> <p>Сумарна доза – 2 г/кг, яка вводиться розділеною на кілька рівних доз, протягом 2-5 днів</p> <p>Сумарна доза – 2 г/кг, яка вводиться розділеною на кілька рівних доз, протягом 2-5 днів</p>	<p>ритуксимабом (22)</p> <p>в/в Ig застосовується у якості 1-ї лінії терапії на альтернативній основі з плазмаферезом (22)</p> <p>в/в Ig застосовується у якості 1-ї лінії терапії на альтернативній основі з плазмаферезом та в комбінації з метилпреднізолоном (22)</p> <p>в/в Ig застосовується у якості 1-ї лінії терапії на альтернативній основі з плазмаферезом та в комбінації з метилпреднізолоном (22)</p> <p>в/в Ig застосовується у якості 1-ї лінії терапії на альтернативній основі з плазмаферезом та в комбінації з метилпреднізолоном (22)</p> <p>в/в Ig застосовується у</p>

Захворювання/синдром/ стан	Показання та застереження до застосування в/в Ig	Доза, режим та тривалість застосування в/в Ig	Місце в/в Ig в лікуванні з урахуванням інших методів терапії
	- Пневмоніт, важкий;	рівних доз, протягом 2-5 днів	випадку стероїдрезистентності на альтернативній основі з мофетила мікофенолатом чи інфліксимабом (22)
<p><i>Вірусні інфекції (15):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Цитомегаловірусна (CMV) інфекція (в перше чергу – ЦМВ-пневмонія)</li> <li>- Респіраторно-синцитіальна вірусна (РСВ) пневмонія</li> <li>- Парвовірус-В19 (PRV-В19) інфекція (в т.ч. PRV-В19-пов'язана парціальна червоноклітинна аплазія)</li> </ul>	<p>В/В IG застосовується в комплексі протівірусної терапії</p> <p>в/в Ig застосовується в комплексі протівірусної терапії</p> <p>Протівірусна терапія</p>	<p>0,4 г/кг щоденно, протягом 3-5 днів</p> <p>0,4 г/кг щоденно, протягом 3-5 днів</p> <p>0,4-0,5 г/кг щоденно, протягом 5 днів</p>	<p>в/в Ig застосовується додатково до протівірусної терапії ганцикловіром або фоскарнетом (за показами). ЦМВ-специфічний В/В IG не є ефективнішим за стандартний В/В IG</p> <p>в/в Ig застосовується разом із рибавірином. Можуть розглядатись патоген-специфічний імуноглобулін або моноклональні антитіла</p> <p>Альтернативи в/в Ig не існує</p>

**ЛОКАЛЬНІ ПОСИЛАННЯ:**

1. Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). 16 December 2021 EMA/CHMP/BPWP/94038/2007 Rev. 6 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). [Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration \(IVIg\) \(europa.eu\)](#)
2. Otani IM, Lehman HK, Jongco AM, et al. Practical guidance for the diagnosis and management of secondary hypogammaglobulinemia: A Work Group Report of the AAAAI Primary Immunodeficiency and Altered Immune Response Committees. *J Allergy Clin Immunol* 2022; V149; N5:1525-1559.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Version 3.2023 — June 12, 2023 Continue Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
4. D.Oscier, C.Dearden, E.Eren et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*, 2012, 159, 541-564.
5. B. Eichhorst, T. Robak, E. Montserrat et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015, 26, 78-84.
6. EE Perez, JS Orange, F. Bonilla et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: a review of evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2017, 139, S 1-46.
7. Chapel H, Dicato M, Gamm H, et al. Immunoglobulin replacement in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a comparison of two dose regimes. *Br J Haematol* 1994;88:209-212. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7803248>.
8. Cooperative Group for the Study of Immunoglobulin in Chronic Lymphocytic L, Gale RP, Chapel HM, et al. Intravenous immunoglobulin for the prevention of infection in chronic lymphocytic leukemia. A randomized, controlled clinical trial. *N Engl J Med* 1988;319:902-907. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2901668>.
9. Boughton BJ, Jackson N, Lim S, Smith N. Randomized trial of intravenous immunoglobulin prophylaxis for patients with chronic lymphocytic leukaemia and secondary hypogammaglobulinaemia. *ClinLab Haematol* 1995;17:75-80. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7621634>.
10. Molica S, Musto P, Chiurazzi F, et al. Prophylaxis against infections with low-dose intravenous immunoglobulins (IVIg) in chronic lymphocytic leukemia. Results of a crossover study. *Haematologica* 1996;81:121-126. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8641639>.
11. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, et al. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2009;50:764-772. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19330654>.
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Multiple Myeloma Version 3.2023 — December 8, 2022. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
13. National Institute for Health and Care Excellence. Myeloma: diagnosis and management. 2016. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/evidence/full-guideline-2306487277>. Accessed June 6, 2021.
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas Version 5.2023 — July 7, 2023. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections Version 1.2023 — June 28, 2023. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
16. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1143-1238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19747629>.



17. Sullivan KM, Dykewicz CA, Longworth DL, et al. Preventing opportunistic infections after hematopoietic stem cell transplantation: the Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, and American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines and beyond. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001:392-421. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11722995>.
18. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) Version 1.2023 — March 31, 2023. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
19. Australia National Blood Authority. Acquired hypogammaglobulinaemia secondary to haematological malignancies, or post-haemopoietic stem cell transplantation (HSCT). 2020. Available at: <https://www.criteria.blood.gov.au/MedicalCondition/View/2621>. Accessed June 6, 2021.
20. Auletta JJ, Kou J, Chen M, Shaw BE. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR US summary slides, 2021. Available at: <https://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/SlidesReports/SummarySlides/pages/index.aspx>.
21. JA Hill, S Giralt, TR Torgerson, HM Lazarus. CAR-T- and a side order of IgG, to go? – immunoglobulin replacement in patients receiving CAR-T cell therapy. *Blood Rev* 2019; 38: 100596.
22. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Management of Immunotherapy-Related Toxicities Version 2.2023 — May 9, 2023. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org).

## Загальні посилання

1. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11850858>.
2. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993;328:1323-1332. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8469254>.
3. Rolston KV, Rubenstein EB, Freifeld A. Early empiric antibiotic therapy for febrile neutropenia patients at low risk. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:223-237. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8803619>.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections Version 1.2023 — June 28, 2023. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
5. Mihiu CN, Schaub J, Kesh S, et al. Risk factors for late *Staphylococcus aureus* bacteremia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-institution, nested case-controlled study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:1429-1433. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19041067>.
6. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009;48:265-273. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19115967>.
7. Rizzo JD, Wingard JR, Tichelli A, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation: joint recommendations of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:138-151. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16443512>.
8. Sullivan KM, Dykewicz CA, Longworth DL, et al. Preventing opportunistic infections after hematopoietic stem cell transplantation: the Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, and American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines and beyond. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001:392-421. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11722995>.
9. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd\\_key.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html). Accessed November 9, 2017.
10. Griffiths H, Lea J, Bunch C, et al. Predictors of infection in chronic lymphocytic leukaemia (CLL). *Clin Exp Immunol* 1992;89:374-377. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1516254>.
11. Savage DG, Lindenbaum J, Garrett TJ. Biphasic pattern of bacterial infection in multiple myeloma. *Ann Intern Med* 1982;96:47-50. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6976144>.
12. Molteni A, Nosari A, Montillo M, et al. Multiple lines of chemotherapy are the main risk factor for severe infections in patients with chronic lymphocytic leukemia with febrile episodes. *Haematologica* 2005;90:1145-1147. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16079122>.
13. Perkins JG, Flynn JM, Howard RS, Byrd JC. Frequency and type of serious infections in fludarabine-refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: implications for clinical trials in this patient population. *Cancer* 2002;94:2033-2039. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11932906>.

14. DiNubile MJ. Fever and neutropenia: still a challenge. *Contemp Intern Med* 1995;7:35-37. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10150331>.
15. Schimpff SC. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. *Am J Med* 1986;80:13-20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3521270>.
16. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011;52:e56-93. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21258094>.
17. Rolston KV. The Infectious Diseases Society of America 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with cancer and neutropenia: salient features and comments. *Clin Infect Dis* 2004;39 Suppl 1:S44-48. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15250020>.
18. Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, et al. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1984;100:345-351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6696356>.
19. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64:328-340. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5216294>.
20. Bochud PY, Calandra T, Francioli P. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review. *Am J Med* 1994;97:256-264. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8092175>.
21. Engelhard D, Elishoov H, Or R, et al. Cytosine arabinoside as a major risk factor for *Streptococcus viridans* septicemia following bone marrow transplantation: a 5-year prospective study. *Bone Marrow Transplant* 1995;16:565-570. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8528173>.
22. Gonzalez-Barca E, Fernandez-Sevilla A, Carratala J, et al. Prospective study of 288 episodes of bacteremia in neutropenic cancer patients in a single institution. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:291-296. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8781879>.
23. Rossetti F, Cesaro S, Putti MC, Zanenco L. High-dose cytosine arabinoside and viridans streptococcus sepsis in children with leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1995;12:387-392. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7577391>.
24. Chen YK, Hou HA, Chow JM, et al. The impact of oral herpes simplex virus infection and candidiasis on chemotherapy-induced oral mucositis among patients with hematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011;30:753-759. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21225303>.
25. Epstein JB, Hancock PJ, Nantel S. Oral candidiasis in hematopoietic cell transplantation patients: an outcome-based analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;96:154-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12931087>.
26. Kalhs P, Kier P, Lechner K. Functional asplenia after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1990;113:805-806. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2240887>.
27. Anaissie EJ, Kontoyiannis DP, O'Brien S, et al. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine. *Ann Intern Med* 1998;129:559-566. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9758577>.
28. Morrison VA, Rai KR, Peterson BL, et al. Impact of therapy With chlorambucil, fludarabine, or fludarabine plus chlorambucil on infections in patients with chronic lymphocytic leukemia: Intergroup Study Cancer and Leukemia Group B 9011. *J Clin Oncol* 2001;19:3611-3621. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11504743>.
29. Anaissie E, Kontoyiannis DP, Kantarjian H, et al. Listeriosis in patients with chronic lymphocytic leukemia who were treated with fludarabine and prednisone. *Ann Intern Med* 1992;117:466-469. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1354425>.

30. O'Brien S, Kantarjian H, Beran M, et al. Results of fludarabine and prednisone therapy in 264 patients with chronic lymphocytic leukemia with multivariate analysis-derived prognostic model for response to treatment *Blood* 1993;82:1695-1700. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8400226>.
31. U. S. Food and Drug Administration. Prescribing information. Campath® (alemtuzumab) injection for intravenous use. 2014. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/103948s5150\\_lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/103948s5150_lbl.pdf). Accessed November 9, 2017.
32. Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, et al. Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2007;25:5616-5623. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17984186>.
33. Moreton P, Kennedy B, Lucas G, et al. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. *J Clin Oncol* 2005;23:2971-2979. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738539>.
34. Stilgenbauer S, Zenz T, Winkler D, et al. Subcutaneous alemtuzumab in fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia: clinical results and prognostic marker analyses from the CLL2H study of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27:3994-4001. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19597025>.
35. Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002;99:3554-3561. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11986207>.
36. Thursky KA, Worth LJ, Seymour JF, et al. Spectrum of infection, risk and recommendations for prophylaxis and screening among patients with lymphoproliferative disorders treated with alemtuzumab\*. *Br J Haematol* 2006;132:3-12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16371014>.
37. Laurenti L, Piccioni P, Cattani P, et al. Cytomegalovirus reactivation during alemtuzumab therapy for chronic lymphocytic leukemia: incidence and treatment with oral ganciclovir. *Haematologica* 2004;89:1248-1252. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15477211>.
38. Nguyen DD, Cao TM, Dugan K, et al. Cytomegalovirus viremia during Campath-1H therapy for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia and prolymphocytic leukemia. *Clin Lymphoma* 2002;3:105-110. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12435283>.
39. O'Brien S, Ravandi F, Riehl T, et al. Valganciclovir prevents cytomegalovirus reactivation in patients receiving alemtuzumab-based therapy. *Blood* 2008;111:1816-1819. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18039954>.
40. Sandherr M, Einsele H, Hebart H, et al. Antiviral prophylaxis in patients with haematological malignancies and solid tumours: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Oncol* 2006;17:1051-1059. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16410361>.
41. Oscier D, Fegan C, Hillmen P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2004;125:294-317. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15086411>.
42. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111:5446-5456. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18216293>.
43. U.S. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: Boxed warning and new recommendations to decrease risk of hepatitis B reactivation with the immune-suppressing and anti-cancer drugs Arzerra (ofatumumab) and Rituxan (rituximab). 2013. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm366406.htm>. Accessed November 9, 2017.
44. Genentech, Inc. Prescribing information. Rituxan® (rituximab) injection for intravenous use. 2016. Available at: [https://www.gene.com/download/pdf/rituxan\\_prescribing.pdf](https://www.gene.com/download/pdf/rituxan_prescribing.pdf). Accessed November 9, 2017.

45. Novartis Pharmaceuticals. Prescribing information. Arzerra® (ofatumumab) injection for intravenous infusion. 2016. Available at: <https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/arzerra.pdf>. Accessed November 9, 2017.
46. Dervite I, Hober D, Morel P. Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *N Engl J Med* 2001;344:68-69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11187122>.
47. Kim EB, Kim DS, Park SJ, et al. Hepatitis B virus reactivation in a surface antigen-negative and antibody-positive patient after rituximab plus CHOP chemotherapy. *Cancer Res Treat* 2008;40:36-38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19688064>.
48. Koo YX, Tay M, Teh YE, et al. Risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in hepatitis B surface antigen negative/hepatitis B core antibody positive patients receiving rituximab-containing combination chemotherapy without routine antiviral prophylaxis. *Ann Hematol* 2011;90:1219-1223. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21520001>.
49. Matsue K, Kimura S, Takanashi Y, et al. Reactivation of hepatitis B virus after rituximab-containing treatment in patients with CD20-positive Bcell lymphoma. *Cancer* 2010;116:4769-4776. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20597091>.
50. Niitsu N, Hagiwara Y, Tanae K, et al. Prospective analysis of hepatitis B virus reactivation in patients with diffuse large B-cell lymphoma after rituximab combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:5097-5100. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20837949>.
51. Pei SN, Chen CH, Lee CM, et al. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-based regimens: a serious complication in both HBsAg-positive and HBsAg-negative patients. *Ann Hematol* 2010;89:255-262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19697028>.
52. Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 2009;113:4834-4840. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19264918>.
53. D'Souza A, Wilson J, Mukherjee S, Jaiyesimi I. Progressive multifocal leukoencephalopathy in chronic lymphocytic leukemia: a report of three cases and review of the literature. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10:E1-9. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20223720>.
54. Hopfinger G, Plessl A, Grisold W, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab in a patient with relapsed follicular lymphoma and low IgG levels and a low CD4+ lymphocyte count. *Leuk Lymphoma* 2008;49:2367-2369. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19052987>.
55. Paues J, Vrethem M. Fatal progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with non-Hodgkin lymphoma treated with rituximab. *J Clin Virol* 2010;48:291-293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20558102>.
56. Reddy N, Abel TW, Jagasia M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with follicular lymphoma treated with multiple courses of rituximab. *Leuk Lymphoma* 2009;50:460-462. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19266387>.
57. Rey J, Belmecheri N, Bouayed N, et al. JC papovavirus leukoencephalopathy after first line treatment with CHOP and rituximab. *Haematologica* 2007;92:e101. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024364>.
58. Tuccori M, Focosi D, Maggi F, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a report of three cases in HIV-negative patients with non-Hodgkin's lymphomas treated with rituximab. *Ann Hematol* 2010;89:519-522. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19727726>.
59. Yokoyama H, Watanabe T, Maruyama D, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with B-cell lymphoma during rituximab-containing chemotherapy: case report and review of the literature. *Int J Hematol* 2008;88:443-447. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18855101>.
60. De Vos FY, Gijtenbeek JM, Bleeker-Rovers CP, van Herpen CM. Pneumocystis jirovecii pneumonia prophylaxis during temozolomide treatment for high-grade gliomas. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;85:373-382. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22925496>.



61. Gilead Sciences, Inc. Prescribing Information. Zydelig® (idelalisib) tablets for oral use. 2016. Available at: [http://www.gilead.com/~media/files/pdfs/medicines/oncology/zydelig/zydelig\\_pi.pdf?la=en](http://www.gilead.com/~media/files/pdfs/medicines/oncology/zydelig/zydelig_pi.pdf?la=en). Accessed November 9, 2017.
62. Ahn IE, Jerussi T, Farooqui M, et al. Atypical *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in previously untreated patients with CLL on single-agent ibrutinib. *Blood* 2016;128:1940-1943. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27503501>.
63. Abkur TM, Saeed M, Ahmed SZ, et al. *Pneumocystis jirovecii* prophylaxis in patients undergoing Bendamustine treatment: the need for a standardized protocol. *Clin Case Rep* 2015;3:255-259. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25914820>.
64. Crippa F, Holmberg L, Carter RA, et al. Infectious complications after autologous CD34-selected peripheral blood stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8:281-289. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12064366>.
65. Rapoport AP, Miller Watelet LF, Linder T, et al. Analysis of factors that correlate with mucositis in recipients of autologous and allogeneic stemcell transplants. *J Clin Oncol* 1999;17:2446-2453. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561308>.
66. Ruescher TJ, Sodeifi A, Scrivani SJ, et al. The impact of mucositis on alpha-hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Cancer* 1998;82:2275-2281. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9610710>.
67. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2001;19:2201-2205. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11304772>.
68. Straka C, Sandherr M, Salwender H, et al. Testing G-CSF responsiveness predicts the individual susceptibility to infection and consecutive treatment in recipients of high-dose chemotherapy. *Blood* 2011;117:2121-2128. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21163927>.
69. Mackall C, Fry T, Gress R, et al. Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:457-462. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19861978>.
70. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1143-1238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19747629>.
71. Meijer E, Dekker AW, Rozenberg-Arska M, et al. Influence of cytomegalovirus seropositivity on outcome after T cell-depleted bone marrow transplantation: contrasting results between recipients of grafts from related and unrelated donors. *Clin Infect Dis* 2002;35:703-712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12203168>.
72. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood* 2002;100:4358-4366. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393425>.
73. Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis* 2000;181:309-316. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10608780>.
74. Girmenia C, Barosi G, Piciocchi A, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal diseases in allogeneic stem cell transplantation: revised recommendations from a consensus process by Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:1080-1088. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24582783>.
75. Winston DJ, Schiffman G, Wang DC, et al. Pneumococcal infections after human bone-marrow transplantation. *Ann Intern Med* 1979;91:835-841. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/42335>.
76. Kulkarni S, Powles R, Treleaven J, et al. Chronic graft versus host disease is associated with long-term risk for pneumococcal infections in recipients of bone marrow transplants. *Blood* 2000;95:3683-3686. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10845897>.
77. Bennett CL, Djulbegovic B, Norris LB, Armitage JO. Colony-stimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy. *N Engl J Med* 2013;368:1131-1139. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23514290>.

78. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1732432>.
79. Engels EA, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1998;16:1179-1187. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9508206>.
80. Bow EJ, Rayner E, Louie TJ. Comparison of norfloxacin with cotrimoxazole for infection prophylaxis in acute leukemia. The trade-off for reduced gram-negative sepsis. *Am J Med* 1988;84:847-854. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3284340>.
81. Elting LS, Bodey GP, Keefe BH. Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case-control study of predisposing factors. *Clin Infect Dis* 1992;14:1201-1207. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1623076>.
82. Razonable RR, Litzow MR, Khaliq Y, et al. Bacteremia due to viridans group Streptococci with diminished susceptibility to Levofloxacin among neutropenic patients receiving levofloxacin prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2002;34:1469-1474. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12015693>.
83. Eleutherakis-Papaiakovou E, Kostis E, Migkou M, et al. Prophylactic antibiotics for the prevention of neutropenic fever in patients undergoing autologous stem-cell transplantation: results of a single institution, randomized phase 2 trial. *Am J Hematol* 2010;85:863-867. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20882526>.
84. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 2005;142:979-995. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15968013>.
85. Gafter-Gvili A, Paul M, Fraser A, Leibovici L. Effect of quinolone prophylaxis in afebrile neutropenic patients on microbial resistance: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:5-22. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17077101>.
86. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD004386. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22258955>.
87. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2005;353:977-987. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16148283>.
88. Cullen M, Steven N, Billingham L, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* 2005;353:988-998. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16148284>.
89. Cullen MH, Billingham LJ, Gaunt CH, Steven NM. Rational selection of patients for antibacterial prophylaxis after chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25:4821-4828. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17947731>.
90. Bartlett JG, Perl TM. The new *Clostridium difficile*--what does it mean? *N Engl J Med* 2005;353:2503-2505. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16322604>.
91. Cook PP, Catrou P, Gooch M, Holbert D. Effect of reduction in ciprofloxacin use on prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* rates within individual units of a tertiary care hospital. *J Hosp Infect* 2006;64:348-351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17046104>.
92. Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A predominantly clonal multiinstitutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005;353:2442-2449. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16322602>.
93. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2005;353:2433-2441. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16322603>.
94. Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, et al. Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Marrow Transplantation survey. *Br J Haematol* 2002;117:444-450. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11972532>.

95. Youssef S, Rodriguez G, Rolston KV, et al. Streptococcus pneumoniae infections in 47 hematopoietic stem cell transplantation recipients: clinical characteristics of infections and vaccine-breakthrough infections, 1989-2005. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:69-77. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17435587>.
96. Engelhard D, Akova M, Boeckh MJ, et al. Bacterial infection prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:467-470. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19861980>.
97. Brown SD, Rybak MJ. Antimicrobial susceptibility of Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes and Haemophilus influenzae collected from patients across the USA, in 2001-2002, as part of the PROTEKT US study. *J Antimicrob Chemother* 2004;54 Suppl 1:i7-15. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15265831>.
98. Kumashi P, Girgawy E, Tarrand JJ, et al. Streptococcus pneumoniae bacteremia in patients with cancer: disease characteristics and outcomes in the era of escalating drug resistance (1998-2002). *Medicine (Baltimore)* 2005;84:303-312. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16148730>.
99. Recommended adult immunization schedule: United States, 2012. *Ann Intern Med* 2012;156:211-217. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22298576>.
100. Rotstein C, Bow EJ, Laverdiere M, et al. Randomized placebocontrolled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients: benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. The Canadian Fluconazole Prophylaxis Study Group. *Clin Infect Dis* 1999;28:331-340. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10064252>.
101. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992;326:845-851. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1542320>.
102. Slavin MA, Osborne B, Adams R, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation--a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis* 1995;171:1545-1552. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7769290>.
103. Marr KA, Seidel K, Slavin MA, et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term followup of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000;96:2055-2061. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10979947>.
104. Kern W, Behre G, Rudolf T, et al. Failure of fluconazole prophylaxis to reduce mortality or the requirement of systemic amphotericin B therapy during treatment for refractory acute myeloid leukemia: results of a prospective randomized phase III study. German AML Cooperative Group. *Cancer* 1998;83:291-301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9669812>.
105. Winston DJ, Chandrasekar PH, Lazarus HM, et al. Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia. Results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Ann Intern Med* 1993;118:495-503. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8442620>.
106. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, et al. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2010;116:5111-5118. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20826719>.
107. Vazquez JA, Skiest DJ, Nieto L, et al. A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS. *Clin Infect Dis* 2006;42:1179-1186. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16575739>.
108. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356:348-359. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17251531>.
109. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007;356:335-347. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17251530>.



110. Astellas Pharma. Prescribing information. Cresemba® (isavuconazonium sulfate) capsules and intravenous use. 2015. Available at: <https://www.astellas.us/docs/cresemba.pdf>. Accessed November 9, 2017.
111. Cowen EW, Nguyen JC, Miller DD, et al. Chronic phototoxicity and aggressive squamous cell carcinoma of the skin in children and adults during treatment with voriconazole. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:31-37. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19896749>.
112. Gerber B, Guggenberger R, Fasler D, et al. Reversible skeletal disease and high fluoride serum levels in hematologic patients receiving voriconazole. *Blood* 2012;120:2390-2394. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22859610>.
113. Miller DD, Cowen EW, Nguyen JC, et al. Melanoma associated with long-term voriconazole therapy: a new manifestation of chronic photosensitivity. *Arch Dermatol* 2010;146:300-304. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20083676>.
114. Tarlock K, Johnson D, Cornell C, et al. Elevated fluoride levels and periostitis in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients receiving long-term voriconazole. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:918-920. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25327935>.
115. Williams K, Mansh M, Chin-Hong P, et al. Voriconazole-associated cutaneous malignancy: a literature review on photocarcinogenesis in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2014;58:997-1002. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24363331>.
116. Marr KA, Crippa F, Leisenring W, et al. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood* 2004;103:1527-1533. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14525770>.
117. Marr KA, Leisenring W, Crippa F, et al. Cyclophosphamide metabolism is affected by azole antifungals. *Blood* 2004;103:1557-1559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14504090>.
118. US Food and Drug Administration. Isavuconazonium – invasive aspergillosis and invasive mucormycosis. Advisory Committee briefing document. 2015. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/anti-infectivedrugsadvisorycommittee/ucm430748.pdf>. Accessed November 9, 2017.
119. Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart* 2003;89:1363-1372. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14594906>.
120. U.S. Food and Drug Administration. Prescribing information. Sporanox® (itraconazole) capsules. 2014. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/020083s0531bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020083s0531bl.pdf). Accessed November 9, 2017.
121. Andes D, van Ogtrop M. Characterization and quantitation of the pharmacodynamics of fluconazole in a neutropenic murine disseminated candidiasis infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2116-2120. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10471550>.
122. Brammer KW, Farrow PR, Faulkner JK. Pharmacokinetics and tissue penetration of fluconazole in humans. *Rev Infect Dis* 1990;12 Suppl 3:S318-326. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2184510>.
123. Clancy CJ, Yu VL, Morris AJ, et al. Fluconazole MIC and the fluconazole dose/MIC ratio correlate with therapeutic response among patients with candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3171-3177. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16048920>.
124. Csajka C, Decosterd LA, Buclin T, et al. Population pharmacokinetics of fluconazole given for secondary prevention of oropharyngeal candidiasis in HIV- positive patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:723-727. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11829202>.
125. Rex JH, Pfaller MA, Galgiani JN, et al. Development of interpretive breakpoints for antifungal susceptibility testing: conceptual framework and analysis of in vitro-in vivo correlation data for fluconazole, itraconazole, and candida infections. Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing of the National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Clin Infect Dis* 1997;24:235-247. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9114154>.
126. U.S. Food and Drug Administration. Prescribing information. Diflucan® (fluconazole) tablets, oral suspension, and intravenous use. 2014. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/019949s058,019950s062,020090s0421bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/019949s058,019950s062,020090s0421bl.pdf). Accessed November 9, 2017.

127. Krishna G, Moton A, Ma L, et al. Pharmacokinetics and absorption of posaconazole oral suspension under various gastric conditions in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:958-966. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075045>.
128. Merck. Prescribing information. Noxafil® (posaconazole) oral suspension, delayed-release tablet, intravenous use. 2017. Available at: [http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/n/noxafil/noxafil\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/n/noxafil/noxafil_pi.pdf). Accessed November 9, 2017.
129. Gross BN, Ihorst G, Jung M, et al. Posaconazole therapeutic drug monitoring in the real-life setting: a single-center experience and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2013;33:1117-1125. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23864486>.
130. Bryant AM, Slain D, Cumpston A, Craig M. A post-marketing evaluation of posaconazole plasma concentrations in neutropenic patients with haematological malignancy receiving posaconazole prophylaxis. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37:266-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21236645>.
131. Bruggemann RJ, Touw DJ, Aarnoutse RE, et al. International interlaboratory proficiency testing program for measurement of azole antifungal plasma concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:303-305. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19015363>.
132. Kraft WK, Chang PS, van Iersel ML, et al. Posaconazole tablet pharmacokinetics: lack of effect of concomitant medications altering gastric pH and gastric motility in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:4020-4025. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24798274>.
133. Heinz WJ, Egerer G, Lellek H, et al. Posaconazole after previous antifungal therapy with voriconazole for therapy of invasive aspergillus disease, a retrospective analysis. *Mycoses* 2013;56:304-310. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23170837>.
134. Maertens J, Cornely OA, Ullmann AJ, et al. Phase 1B study of the pharmacokinetics and safety of posaconazole intravenous solution in patients at risk for invasive fungal disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:3610-3617. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733463>.
135. Jang SH, Colangelo PM, Gobburu JV. Exposure-response of posaconazole used for prophylaxis against invasive fungal infections: evaluating the need to adjust doses based on drug concentrations in plasma. *Clin Pharmacol Ther* 2010;88:115-119. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20505665>.
136. Tonini J, Thiebaut A, Jourdil JF, et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients who develop gastrointestinal graft-versus-host disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:5247-5252. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22850515>.
137. Shields RK, Clancy CJ, Vadnerkar A, et al. Posaconazole serum concentrations among cardiothoracic transplant recipients: factors impacting trough levels and correlation with clinical response to therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:1308-1311. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21189337>.
138. Eiden C, Meniane JC, Peyriere H, et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole in hematology adults under posaconazole prophylaxis: influence of food intake. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:161-167. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21611869>.
139. Hoenigl M, Raggam RB, Salzer HJ, et al. Posaconazole plasma concentrations and invasive mould infections in patients with haematological malignancies. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39:510-513. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22481057>.
140. Lebeaux D, Lanternier F, Elie C, et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole: a monocentric study with 54 adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:5224-5229. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19752284>.
141. Howard SJ, Cerar D, Anderson MJ, et al. Frequency and evolution of Azole resistance in *Aspergillus fumigatus* associated with treatment failure. *Emerg Dis* 2009;15:1068-1076. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19624922>.
142. Mavridou E, Bruggemann RJ, Melchers WJ, et al. Efficacy of posaconazole against three clinical *Aspergillus fumigatus* isolates with mutations in the cyp51A gene. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:860-865. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19917751>.

143. Boogaerts MA, Verhoef GE, Zachee P, et al. Antifungal prophylaxis with itraconazole in prolonged neutropenia: correlation with plasma levels. *Mycoses* 1989;32 Suppl 1:103-108. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2561181>.
144. Tricot G, Joosten E, Boogaerts MA, et al. Ketoconazole vs. itraconazole for antifungal prophylaxis in patients with severe granulocytopenia: preliminary results of two nonrandomized studies. *Rev Infect Dis* 1987;9 Suppl 1:S94-99. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3027853>.
145. Glasmacher A, Hahn C, Leutner C, et al. Breakthrough invasive fungal infections in neutropenic patients after prophylaxis with itraconazole. *Mycoses* 1999;42:443-451. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10546485>.
146. Glasmacher A, Hahn C, Molitor E, et al. Itraconazole trough concentrations in antifungal prophylaxis with six different dosing regimens using hydroxypropyl-beta-cyclodextrin oral solution or coated-pellet capsules. *Mycoses* 1999;42:591-600. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10680434>.
147. Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, et al. Itraconazole therapy for cryptococcal meningitis and cryptococcosis. *Arch Intern Med* 1989;149:2301-2308. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2552949>.
148. Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, Stevens DA. Treatment of invasive aspergillosis with itraconazole. *Am J Med* 1989;86:791-800. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2543220>.
149. Sharkey PK, Rinaldi MG, Dunn JF, et al. High-dose itraconazole in the treatment of severe mycoses. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:707-713. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1648887>.
150. Wheat J, Hafner R, Korzun AH, et al. Itraconazole treatment of disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. AIDS Clinical Trial Group. *Am J Med* 1995;98:336-342. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7709945>.
151. Lestner JM, Roberts SA, Moore CB, et al. Toxicodynamics of itraconazole: implications for therapeutic drug monitoring. *Clin Infect Dis* 2009;49:928-930. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19681707>.
152. Barone JA, Moskovitz BL, Guarnieri J, et al. Food interaction and steady-state pharmacokinetics of itraconazole oral solution in healthy volunteers. *Pharmacotherapy* 1998;18:295-301. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9545149>.
153. Pascual A, Calandra T, Bolay S, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* 2008;46:201-211. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18171251>.
154. Jeans AR, Howard SJ, Al-Nakeeb Z, et al. Combination of voriconazole and anidulafungin for treatment of triazole-resistant aspergillus fumigatus in an in vitro model of invasive pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:5180-5185. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22825124>.
155. Smith J, Safdar N, Knasinski V, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1570-1572. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16569888>.
156. Troke PF, Hockey HP, Hope WW. Observational study of the clinical efficacy of voriconazole and its relationship to plasma concentrations in patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:4782-4788. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768513>.
157. Dolton MJ, Ray JE, Chen SC, et al. Multicenter study of voriconazole pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:4793-4799. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22751544>.
158. Miyakis S, van Hal SJ, Ray J, Marriott D. Voriconazole concentrations and outcome of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:927-933. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19845698>.
159. Gomez-Lopez A, Cendejas-Bueno E, Cuesta I, et al. Voriconazole serum levels measured by high-performance liquid chromatography: a monocentric study in treated patients. *Med Mycol* 2012;50:439-445. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22070341>.

160. Ueda K, Nannya Y, Kumano K, et al. Monitoring trough concentration of voriconazole is important to ensure successful antifungal therapy and to avoid hepatic damage in patients with hematological disorders. *Int J Hematol* 2009;89:592-599. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19340528>.
161. Trifilio S, Singhal S, Williams S, et al. Breakthrough fungal infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients on prophylactic voriconazole. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:451-456. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17589527>.
162. Mitsani D, Nguyen MH, Shields RK, et al. Prospective, observational study of voriconazole therapeutic drug monitoring among lung transplant recipients receiving prophylaxis: factors impacting levels of and associations between serum troughs, efficacy, and toxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:2371-2377. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22330924>.
163. Pascual A, Csajka C, Buclin T, et al. Challenging recommended oral and intravenous voriconazole doses for improved efficacy and safety: population pharmacokinetics-based analysis of adult patients with invasive fungal infections. *Clin Infect Dis* 2012;55:381-390. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22610925>.
164. Zonios DI, Gea-Banacloche J, Childs R, Bennett JE. Hallucinations during voriconazole therapy. *Clin Infect Dis* 2008;47:e7-e10. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18491963>.
165. Hamada Y, Seto Y, Yago K, Kuroyama M. Investigation and threshold of optimum blood concentration of voriconazole: a descriptive statistical meta-analysis. *J Infect Chemother* 2012;18:501-507. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22231601>.
166. Kim KH, Lee S, Lee S, et al. Voriconazole-associated severe hyponatremia. *Med Mycol* 2012;50:103-105. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21671829>.
167. Matsumoto K, Ikawa K, Abematsu K, et al. Correlation between voriconazole trough plasma concentration and hepatotoxicity in patients with different CYP2C19 genotypes. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:91-94. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19261446>.
168. Purkins L, Wood N, Kleinermans D, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of multiple-dose oral voriconazole. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56 Suppl 1:17-23. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14616409>.
169. Pfizer, Inc. Prescribing information. Vfend® (voriconazole) tablets, oral suspension, and intravenous use. 2017. Available at: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=618>. Accessed November 9, 2017.
170. Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, et al. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1162-1176. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24379304>.
171. Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:24-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18955533>.
172. Koh LP, Kurup A, Goh YT, et al. Randomized trial of fluconazole versus low-dose amphotericin B in prophylaxis against fungal infections in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2002;71:260-267. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12447954>.
173. Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med* 2003;138:705-713. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12729424>.
174. Bates DW, Su L, Yu DT, et al. Correlates of acute renal failure in patients receiving parenteral amphotericin B. *Kidney Int* 2001;60:1452-1459. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11576359>.
175. Wingard JR, Kubilis P, Lee L, et al. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1999;29:1402-1407. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10585786>.



176. Rijnders BJ, Cornelissen JJ, Slobbe L, et al. Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2008;46:1401-1408. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18419443>.
177. Perfect JR. Aerosolized antifungal prophylaxis: the winds of change? *Clin Infect Dis* 2008;46:1409-1411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18419444>.
178. Espinel-Ingroff A. In vitro antifungal activities of anidulafungin and micafungin, licensed agents and the investigational triazole posaconazole as determined by NCCLS methods for 12,052 fungal isolates: review of the literature. *Rev Iberoam Micol* 2003;20:121-136. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15456349>.
179. Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, et al. A randomized doubleblind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis* 2001;33:1529-1535. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11588698>.
180. Maertens J, Raad I, Petrikos G, et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:1563-1571. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15578352>.
181. Kartsonis NA, Saah AJ, Joy Lipka C, et al. Salvage therapy with caspofungin for invasive aspergillosis: results from the caspofungin compassionate use study. *J Infect* 2005;50:196-205. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15780413>.
182. Astellas Pharma. Prescribing information. Mycamine (micafungin sodium) for injection; IV infusion only. 2016. Available at: <https://www.astellas.us/docs/mycamine.pdf>. Accessed November 9, 2017.
183. van Burik J-AH, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2004;39:1407-1416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15546073>.
184. Yokote T, Akioka T, Oka S, et al. Successful treatment with micafungin of invasive pulmonary aspergillosis in acute myeloid leukemia, with renal failure due to amphotericin B therapy. *Ann Hematol* 2004;83:64-66. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14661114>.
185. Ota S, Tanaka J, Kahata K, et al. Successful micafungin (FK463) treatment of invasive pulmonary aspergillosis in a patient with acute lymphoblastic leukemia in a phase II study. *Int J Hematol* 2004;79:390-393. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15218972>.
186. Singer MS, Seibel NL, Vezina G, et al. Successful treatment of invasive aspergillosis in two patients with acute myelogenous leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:252-256. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12621247>.
187. Krause DS, Simjee AE, van Rensburg C, et al. A randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004;39:770-775. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15472806>.
188. Vazquez JA, Schranz JA, Clark K, et al. A phase 2, open-label study of the safety and efficacy of intravenous anidulafungin as a treatment for azole-refractory mucosal candidiasis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;48:304-309. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18545153>.
189. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007;356:2472-2482. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17568028>.
190. Harnicar S, Adel N, Jurcic J. Modification of vincristine dosing during concomitant azole therapy in adult acute lymphoblastic leukemia patients *J Oncol Pharm Pract* 2009;15:175-182. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19282418>.
191. Bodey GP, Mardani M, Hanna HA, et al. The epidemiology of *Candida glabrata* and *Candida albicans* fungemia in immunocompromised patients with cancer. *Am J Med* 2002;112:380-385. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11904112>.

192. Weinberger M, Elattar I, Marshall D, et al. Patterns of infection in patients with aplastic anemia and the emergence of *Aspergillus* as a major cause of death. *Medicine (Baltimore)* 1992;71:24-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1549057>.
193. Walsh TJ, Whitcomb PO, Revankar SG, Pizzo PA. Successful treatment of hepatosplenic candidiasis through repeated cycles of chemotherapy and neutropenia. *Cancer* 1995;76:2357-2362. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8635043>.
194. Offner F, Cordonnier C, Ljungman P, et al. Impact of previous aspergillosis on the outcome of bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1998;26:1098-1103. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9597235>.
195. Fukuda T, Boeckh M, Guthrie KA, et al. Invasive aspergillosis before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 10-year experience at a single transplant center. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10:494-503 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15205670>.
196. Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* in immunocompromised non-HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2007;82:1052-1059. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17803871>.
197. Hughes WT, Kuhn S, Chaudhary S, et al. Successful chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med* 1977;297:1419-1426. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/412099>.
198. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, et al. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med* 1987;316:1627-1632. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3495732>.
199. Lindemulder S, Albano E. Successful intermittent prophylaxis with trimethoprim/sulfamethoxazole 2 days per week for *Pneumocystis carinii* (jiroveci) pneumonia in pediatric oncology patients. *Pediatrics* 2007;120:e47-51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606548>.
200. Marr KA, Bow E, Chiller T, et al. Fungal infection prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:483-487. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19861982>.
201. Marras TK, Sanders K, Lipton JH, et al. Aerosolized pentamidine prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia after allogeneic marrow transplantation. *Transpl Infect Dis* 2002;4:66-74. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12220242>.
202. Sangiolo D, Storer B, Nash R, et al. Toxicity and efficacy of daily dapsone as *Pneumocystis jiroveci* prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation: a case-control study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:521-529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15983552>.
203. Souza JP, Boeckh M, Gooley TA, et al. High rates of *Pneumocystis carinii* pneumonia in allogeneic blood and marrow transplant recipients receiving dapsone prophylaxis. *Clin Infect Dis* 1999;29:1467-1471. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10585797>.
204. Vasconcelles MJ, Bernardo MV, King C, et al. Aerosolized pentamidine as pneumocystis prophylaxis after bone marrow transplantation is inferior to other regimens and is associated with decreased survival and an increased risk of other infections. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000;6:35-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10707997>.
205. DeMasi JM, Cox JA, Leonard D, et al. Intravenous pentamidine is safe and effective as primary pneumocystis pneumonia prophylaxis in children and adolescents undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:933-936. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23538522>.
206. Diri R, Anwer F, Yeager A, et al. Retrospective review of intravenous pentamidine for *Pneumocystis pneumonia* prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2016;18:63-69. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26606757>.
207. Kim SY, Dabb AA, Glenn DJ, et al. Intravenous pentamidine is effective as second line *Pneumocystis pneumonia* prophylaxis in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:779-783. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17635000>.
208. National Institutes of Health. Prescribing information. Dapsone tablet. 2011. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=0792169d-c6f9-4af0-93ae-b75d710c47a9>. Accessed November 9, 2017.

209. El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik TM, et al. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. Community Program for Clinical Research on AIDS and the AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1998;339:1889-1895. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9862944>.
210. Madden RM, Pui CH, Hughes WT, et al. Prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia with atovaquone in children with leukemia. *Cancer* 2007;109:1654-1658. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17345613>.
211. Kritz A, Sepkowitz K, Weiss M, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia developing within one month of intensive chemotherapy for treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1991;325:661-662. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1861704>.
212. Sepkowitz KA. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without AIDS. *Clin Infect Dis* 1993;17 Suppl 2:S416-422. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8274607>.
213. Sepkowitz KA. *Pneumocystis carinii* pneumonia among patients with neoplastic disease. *Semin Respir Infect* 1992;7:114-121. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1439321>.
214. Sepkowitz KA, Brown AE, Telzak EE, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia among patients without AIDS at a cancer hospital. *JAMA* 1992;267:832-837. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1732656>.
215. Merck & Co., Inc. Prescribing information. Temodar® (temozolomide) capsules, and injection (IV infusion). 2017. Available at: [https://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/t/temodar\\_capsules/temodar\\_pi.pdf](https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/t/temodar_capsules/temodar_pi.pdf). Accessed November 9, 2017.
216. Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED. Infection with herpes simplex virus and cell-mediated immunity after marrow transplant. *J Infect Dis* 1980;142:338-346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6255035>.
217. Saral R, Burns WH, Laskin OL, et al. Acyclovir prophylaxis of herpes simplex-virus infections. *N Engl J Med* 1981;305:63-67. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6264292>.
218. Saral R, Ambinder RF, Burns WH, et al. Acyclovir prophylaxis against herpes simplex virus infection in patients with leukemia. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Intern Med* 1983;99:773-776. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6359995>.
219. Zaia J, Baden L, Boeckh MJ, et al. Viral disease prevention after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:471-482. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19861981>.
220. Keating M, Coutre S, Rai K, et al. Management guidelines for use of alemtuzumab in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Clin Lymphoma* 2004;4:220-227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15072613>
221. Boeckh M, Kim HW, Flowers MED, et al. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation--a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood* 2006;107:1800-1805. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16282339>.
222. Erard V, Guthrie KA, Varley C, et al. One-year acyclovir prophylaxis for preventing varicella-zoster virus disease after hematopoietic cell transplantation: no evidence of rebound varicella-zoster virus disease after drug discontinuation. *Blood* 2007;110:3071-3077. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17515400>.
223. Asano-Mori Y, Kanda Y, Oshima K, et al. Long-term ultra-low-dose acyclovir against varicella-zoster virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol* 2008;83:472-476. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18266207>.
224. Oshima K, Takahashi T, Mori T, et al. One-year low-dose valacyclovir prophylaxis for varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. A prospective study of the Japan Hematology and Oncology Clinical Study Group. *Transpl Infect Dis* 2010;12:421-427. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20626711>.

225. Schuchter LM, Wingard JR, Piantadosi S, et al. Herpes zoster infection after autologous bone marrow transplantation. *Blood* 1989;74:1424-1427. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2548641>.
226. Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *J Clin Oncol* 2008;26:4784-4790. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18711175>.
227. Reece DE, Rodriguez GP, Chen C, et al. Phase I-II trial of bortezomib plus oral cyclophosphamide and prednisone in relapsed and refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008;26:4777-4783. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18645194>.
228. Tong Y, Qian J, Li Y, et al. The high incidence of varicella herpes zoster with the use of bortezomib in 10 patients. *Am J Hematol* 2007;82:403-404. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17133426>.
229. Varettoni M, Vassallo C, Borroni G, et al. Late onset of bortezomib associated cutaneous reaction following herpes zoster. *Ann Hematol* 2007;86:301-302. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17131123>.
230. Amgen. Prescribing information. Kyprolis®(carfilzomib) for intravenous injection. 2017. Available at: [http://pi.amgen.com/~media/amgen/repositorysites/pi-amgencom/kyprolis/kyprolis\\_pi.ashx](http://pi.amgen.com/~media/amgen/repositorysites/pi-amgencom/kyprolis/kyprolis_pi.ashx). Accessed November 9, 2017.
231. Pour L, Adam Z, Buresova L, et al. Varicella-zoster virus prophylaxis with low-dose acyclovir in patients with multiple myeloma treated with bortezomib. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9:151-153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19406726>.
232. Vickrey E, Allen S, Mehta J, Singhal S. Acyclovir to prevent reactivation of varicella zoster virus (herpes zoster) in multiple myeloma patients receiving bortezomib therapy. *Cancer* 2009;115:229-232. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19090004>.
233. George B, Pati N, Gilroy N, et al. Pre-transplant cytomegalovirus (CMV) serostatus remains the most important determinant of CMV reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the era of surveillance and preemptive therapy. *Transpl Infect Dis* 2010;12:322-329. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20487414>.
234. Beck JC, Wagner JE, DeFor TE, et al. Impact of cytomegalovirus (CMV) reactivation after umbilical cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:215-222. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786112>.
235. Milano F, Pergam SA, Xie H, et al. Intensive strategy to prevent CMV disease in seropositive umbilical cord blood transplant recipients. *Blood* 2011;118:5689-5696. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21937692>.
236. Montesinos P, Sanz J, Cantero S, et al. Incidence, risk factors, and outcome of cytomegalovirus infection and disease in patients receiving prophylaxis with oral valganciclovir or intravenous ganciclovir after umbilical cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:730-740. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19450758>.
237. Meyers JD, Reed EC, Shepp DH, et al. Acyclovir for prevention of cytomegalovirus infection and disease after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med* 1988;318:70-75. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2827025>.
238. Prentice HG, Gluckman E, Powles RL, et al. Impact of long-term acyclovir on cytomegalovirus infection and survival after allogeneic bone marrow transplantation. European Acyclovir for CMV Prophylaxis Study Group. *Lancet* 1994;343:749-753. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7907729>.
239. Ljungman P, de La Camara R, Milpied N, et al. Randomized study of valacyclovir as prophylaxis against cytomegalovirus reactivation in recipients of allogeneic bone marrow transplants. *Blood* 2002;99:3050-3056. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11929799>.
240. Reusser P, Einsele H, Lee J, et al. Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002;99:1159-1164. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11830461>.



241. Reusser P, Gambertoglio JG, Lilleby K, Meyers JD. Phase I-II trial of foscarnet for prevention of cytomegalovirus infection in autologous and allogeneic marrow transplant recipients. *J Infect Dis* 1992;166:473-479. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1323614>.
242. Bacigalupo A, Tedone E, Van Lint MT, et al. CMV prophylaxis with foscarnet in allogeneic bone marrow transplant recipients at high risk of developing CMV infections. *Bone Marrow Transplant* 1994;13:783-788. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7920315>.
243. Bregante S, Bertilson S, Tedone E, et al. Foscarnet prophylaxis of cytomegalovirus infections in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation (BMT): a dose-finding study. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:23-29. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10918402>.
244. Einsele H, Reusser P, Bornhauser M, et al. Oral valganciclovir leads to higher exposure to ganciclovir than intravenous ganciclovir in patients following allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2006;107:3002-3008. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16352807>.
245. Winston DJ, Baden LR, Gabriel DA, et al. Pharmacokinetics of ganciclovir after oral valganciclovir versus intravenous ganciclovir in allogeneic stem cell transplant patients with graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:635-640. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16737936>.
246. Ayala E, Greene J, Sandin R, et al. Valganciclovir is safe and effective as pre-emptive therapy for CMV infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:851-856. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16532016>.
247. Busca A, de Fabritiis P, Ghisetti V, et al. Oral valganciclovir as preemptive therapy for cytomegalovirus infection post allogeneic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2007;9:102-107. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17461994>.
248. van der Heiden PLJ, Kalpoe JS, Barge RM, et al. Oral valganciclovir as pre-emptive therapy has similar efficacy on cytomegalovirus DNA load reduction as intravenous ganciclovir in allogeneic stem cell transplantation recipients. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:693-698. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16501590>.
249. Kalil AC, Freifeld AG, Lyden ER, Stoner JA. Valganciclovir for cytomegalovirus prevention in solid organ transplant patients: an evidence-based reassessment of safety and efficacy. *PLoS One* 2009;4:e5512. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19436751>.
250. Kalil AC, Mindru C, Botha JF, et al. Risk of cytomegalovirus disease in high-risk liver transplant recipients on valganciclovir prophylaxis: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 2012;18:1440-1447. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22887929>.
251. Genentech, Inc. Prescribing information. Valcyte (valganciclovir hydrochloride) tablets, oral solution. 2017. Available at: [https://www.gene.com/download/pdf/valcyte\\_prescribing.pdf](https://www.gene.com/download/pdf/valcyte_prescribing.pdf). Accessed November 9, 2017.
252. Bosi A, Bartolozzi B, Vannucchi AM, et al. Polymerase chain reaction-based "pre-emptive" therapy with cidofovir for cytomegalovirus reactivation in allogeneic hematopoietic stem cells transplantation recipients: a prospective study. *Haematologica* 2002;87:446-447. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11940492>.
253. Chakrabarti S, Collingham KE, Osman H, et al. Cidofovir as primary pre-emptive therapy for post-transplant cytomegalovirus infections. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:879-881. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11781649>.
254. Ljungman P, Deliliers GL, Platzbecker U, et al. Cidofovir for cytomegalovirus infection and disease in allogeneic stem cell transplant recipients. The Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2001;97:388-392. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11154213>.
255. Platzbecker U, Bandt D, Thiede C, et al. Successful preemptive cidofovir treatment for CMV antigenemia after dose-reduced conditioning and allogeneic blood stem cell transplantation. *Transplantation* 2001;71:880-885. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11349720>.
256. Nguyen Q, Champlin R, Giralt S, et al. Late cytomegalovirus pneumonia in adult allogeneic blood and marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1999;28:618-623. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10194088>.

257. Boeckh M, Leisenring W, Riddell SR, et al. Late cytomegalovirus disease and mortality in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants: importance of viral load and T-cell immunity. *Blood* 2003;101:407-414. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393659>.
258. Hakki M, Riddell SR, Storek J, et al. Immune reconstitution to cytomegalovirus after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: impact of host factors, drug therapy, and subclinical reactivation. *Blood* 2003;102:3060-3067. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12843000>.
259. Montillo M, Schinkoethe T, Elter T. Eradication of minimal residual disease with alemtuzumab in B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) patients: the need for a standard method of detection and the potential impact of bone marrow clearance on disease outcome. *Cancer Invest* 2005;23:488-496. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16203656>.
260. Moretti S, Zikos P, Van Lint MT, et al. Foscarnet vs ganciclovir for cytomegalovirus (CMV) antigenemia after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation (HSCT): a randomised study. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:175-180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9707026>.
261. U.S. Food and Drug Administration. Prescribing information. Foscavir™ (foscarnet sodium) for injection. 2014. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/020068s0201bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020068s0201bl.pdf). Accessed November 9, 2017.
262. Gilread Sciences, Inc. Prescribing information. Vistide® (cidofovir) injection. 2010. Available at: <http://www.gilead.com/~media/files/pdfs/medicines/other/vistide/vistide.pdf>. Accessed November 9, 2017.
263. O'Brien SM, Keating MJ, Mocarski ES. Updated guidelines on the management of cytomegalovirus reactivation in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with alemtuzumab. *Clin Lymphoma Myeloma* 2006;7:125-130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17026823>.
264. Liang R. How I treat and monitor viral hepatitis B infection in patients receiving intensive immunosuppressive therapies or undergoing hematopoietic stem transplantation. *Blood* 2009;113:3147-3153. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19144986>.
265. Brechot C, Degos F, Lugassy C, et al. Hepatitis B virus DNA in patients with chronic liver disease and negative tests for hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1985;312:270-276. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2981408>.
266. Dhedin N, Douvin C, Kuentz M, et al. Reverse seroconversion of hepatitis B after allogeneic bone marrow transplantation: a retrospective study of 37 patients with pretransplant anti-HBs and anti-HBc. *Transplantation* 1998;66:616-619. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9753342>.
267. Borentain P, Colson P, Coso D, et al. Clinical and virological factors associated with hepatitis B virus reactivation in HBsAg-negative and anti-HBc antibodies-positive patients undergoing chemotherapy and/or autologous stem cell transplantation for cancer. *J Viral Hepat* 2010;17:807-815. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20002298>.
268. Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: metaanalysis and examination of FDA safety reports. *Ann Oncol* 2011;22:1170-1180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21115603>.
269. Fukushima N, Mizuta T, Tanaka M, et al. Retrospective and prospective studies of hepatitis B virus reactivation in malignant lymphoma with occult HBV carrier. *Ann Oncol* 2009;20:2013-2017. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19561036>.
270. Ji D, Cao J, Hong X, et al. Low incidence of hepatitis B virus reactivation during chemotherapy among diffuse large B-cell lymphoma patients who are HBsAg-negative/ HBcAb-positive: a multicenter retrospective study. *Eur J Haematol* 2010;85:243-250. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20491883>.
271. Koo YX, Tan DS, Tan IB, et al. Hepatitis B virus reactivation and role of antiviral prophylaxis in lymphoma patients with past hepatitis B virusinfection who are receiving chemoimmunotherapy. *Cancer* 2010;116:115-121. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19899164>.
272. Lalazar G, Rund D, Shouval D. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2007;136:699-712. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17338776>.

273. Lau GKK, He M-L, Fong DYT, et al. Preemptive use of lamivudine reduces hepatitis B exacerbation after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hepatology* 2002;36:702-709. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12198664>.
274. Yeo W, Chan PK, Zhong S, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. *J Med Virol* 2000;62:299-307. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11055239>.
275. Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2009;27:605-611. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075267>.
276. European Association For The Study Of The L. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67:370-398. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28427875>
277. Liang RH, Lok AS, Lai CL, et al. Hepatitis B infection in patients with lymphomas. *Hematol Oncol* 1990;8:261-270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1701155>.
278. Dai MS, Lu JJ, Chen YC, et al. Reactivation of precore mutant hepatitis B virus in chemotherapy-treated patients. *Cancer* 2001;92:2927-2932. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11753968>.
279. Steinberg JL, Yeo W, Zhong S, et al. Hepatitis B virus reactivation in patients undergoing cytotoxic chemotherapy for solid tumours: precore/core mutations may play an important role. *J Med Virol* 2000;60:249-255. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10630955>.
280. Galbraith RM, Eddleston AL, Williams R, Zuckerman AJ. Fulminant hepatic failure in leukaemia and choriocarcinoma related to withdrawal of cytotoxic drug therapy. *Lancet* 1975;2:528-530. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/51345>.
281. Pinto PC, Hu E, Bernstein-Singer M, et al. Acute hepatic injury after the withdrawal of immunosuppressive chemotherapy in patients with hepatitis B. *Cancer* 1990;65:878-884. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2297658>.
282. Yeo W, Chan PK, Hui P, et al. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: a prospective study. *J Med Virol* 2003;70:553-561. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12794717>.
283. Yeo W, Hui EP, Chan AT, et al. Prevention of hepatitis B virus reactivation in patients with nasopharyngeal carcinoma with lamivudine. *Am J Clin Oncol* 2005;28:379-384. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16062080>.
284. Vigano M, Vener C, Lampertico P, et al. Risk of hepatitis B surface antigen seroreversion after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:125-131. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20383209>.
285. Hammond SP, Borchelt AM, Ukomadu C, et al. Hepatitis B virus reactivation following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1049-1059. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19660717>.
286. Rossi G, Pelizzari A, Motta M, Puoti M. Primary prophylaxis with lamivudine of hepatitis B virus reactivation in chronic HbsAg carriers with lymphoid malignancies treated with chemotherapy. *Br J Haematol* 2001;115:58-62. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11722410>.
287. Yeo W, Chan PKS, Ho WM, et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:927-934. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14990649>.
288. Ziakas PD, Karsaliakos P, Mylonakis E. Effect of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in lymphoma: a meta-analysis of published clinical trials and a decision tree addressing prolonged prophylaxis and maintenance. *Haematologica* 2009;94:998-1005. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19454492>.
289. Giaccone L, Festuccia M, Marengo A, et al. Hepatitis B virus reactivation and efficacy of prophylaxis with lamivudine in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:809-817. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20060484>.

290. Gish RG. Hepatitis B treatment: Current best practices, avoiding resistance. *Cleve Clin J Med* 2009;76 Suppl 3:S14-19. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19465704>.
291. Cortelezzi A, Vigano M, Zilioli VR, et al. Adefovir added to lamivudine for hepatitis B recurrent infection in refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia on prolonged therapy with Campath-1H. *J Clin Virol* 2006;35:467-469. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16316778>
292. Peters MG, Hann Hw H, Martin P, et al. Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004;126:91-101. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14699491>.
293. Yu S, Luo H, Pan M, et al. Comparison of entecavir and lamivudine in preventing HBV reactivation in lymphoma patients undergoing chemotherapy: a meta-analysis. *Int J Clin Pharm* 2016;38:1035-1043. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27450506>.
294. Agarwal K, Fung SK, Nguyen TT, et al. Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2015;62:533-540. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25450717>.
295. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;359:2442-2455. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19052126>.
296. Buti M, Gane E, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:196-206. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28404092>.
297. Chan HL, Fung S, Seto WK, et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind, phase 3, noninferiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:185-195. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28404091>.
298. Kitrinos KM, Corsa A, Liu Y, et al. No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate after 6 years of therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2014;59:434-442. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23939953>.
299. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013;381:468-475. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23234725>.
300. Leung N, Peng C-Y, Hann H-W, et al. Early hepatitis B virus DNA reduction in hepatitis B e antigen-positive patients with chronic hepatitis B: A randomized international study of entecavir versus adefovir. *Hepatology* 2009;49:72-79. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19065670>.
301. Chan HL, Heathcote EJ, Marcellin P, et al. Treatment of hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis with telbivudine or adefovir: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:745-754. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17909201>.
302. Watanabe M, Shibuya A, Takada J, et al. Entecavir is an optional agent to prevent hepatitis B virus (HBV) reactivation: a review of 16 patients. *Eur J Intern Med* 2010;21:333-337. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20603047>.
303. Liu WP, Zheng W, Song YQ, et al. Hepatitis B surface antigen seroconversion after HBV reactivation in non-Hodgkin's lymphoma. *World J Gastroenterol* 2014;20:5165-5170. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24803836>.
304. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naive patients is rare through 5 years of therapy. *Hepatology* 2009;49:1503-1514. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19280622>.
305. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006;131:1743-1751. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17087951>.
306. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2011;140:132-143. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20955704>.



307. Wang Y, Thongsawat S, Gane EJ, et al. Efficacy and safety of continuous 4-year telbivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2013;20:e37-46. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23490388>.
308. Ha NB, Ha NB, Garcia RT, et al. Renal dysfunction in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil. *Hepatology* 2009;50:727-734. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19517525>.
309. Izzedine H, Hulot JS, Launay-Vacher V, et al. Renal safety of adefovir dipivoxil in patients with chronic hepatitis B: two double-blind, randomized, placebo-controlled studies. *Kidney Int* 2004;66:1153-1158. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15327411>.
310. Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS* 2007;21:1273-1281. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17545703>.
311. Marcellin P, Wursthorn K, Wedemeyer H, et al. Telbivudine plus pegylated interferon alfa-2a in a randomized study in chronic hepatitis B is associated with an unexpected high rate of peripheral neuropathy. *J Hepatol* 2015;62:41-47. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25152207>.
312. Liaw YF, Gane E, Leung N, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136:486-495. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19027013>.
313. Artz AS, Somerfield MR, Feld JJ, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: chronic hepatitis B virus infection screening in patients receiving cytotoxic chemotherapy for treatment of malignant diseases. *J Clin Oncol* 2010;28:3199-3202. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20516452>.
314. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-662. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19714720>.
315. McQuillan GM, Townsend TR, Johannes CB, et al. Prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus: the sensitivity, specificity, and predictive value of the recommended screening questions to detect high risk women in an obstetric population. *Am J Epidemiol* 1987;126:484-491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3618580>.
316. IOM. Hepatitis and liver cancer: A national strategy for prevention and control of hepatitis B and C: National Academies Press; 2010. Available at: <http://www.cdc.gov/hepatitis/pdfs/iomhepatitisandlivercancerreport.pdf>. Accessed November 9, 2017.
317. Hatzakis A, Wait S, Bruix J, et al. The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference\*. *J Viral Hepat* 2011;18 Suppl 1:1-16. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21824223>.
318. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-20. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18802412>.
319. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49:1335-1374. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19330875>.
320. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-539. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17256718>.
321. Zelenetz AD, Wierda WG, Abramson JS, et al. Non-Hodgkin's Lymphomas, Version 1.2013. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:257-273. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23486452>.
322. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for B-cell Lymphomas v5.2017. 2017. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org). Accessed November 9, 2017.
323. Lee MH, Yang HI, Lu SN, et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis* 2012;206:469-477. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22811301>.

324. Yazici O, Sendur MA, Aksoy S. Hepatitis C virus reactivation in cancer patients in the era of targeted therapies. *World J Gastroenterol* 2014;20:6716-6724. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24944464>.
325. Borchardt RA, Torres HA. Challenges in managing hepatitis C virus infection in cancer patients. *World J Gastroenterol* 2014;20:2771-2776. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24659870>.
326. AASLD/IDSA: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Available at: [www.hcvguidelines.org](http://www.hcvguidelines.org). Accessed November 9, 2017.
327. HIV Surveillance Report. Vol. 27; 2015. Available at: <http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/surveillance/>.
328. Chiao EY, Dezube BJ, Krown SE, et al. Time for oncologists to opt in for routine opt-out HIV testing? *JAMA* 2010;304:334-339. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20639567>.
329. Silverberg MJ, Chao C, Leyden WA, et al. HIV infection, immunodeficiency, viral replication, and the risk of cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:2551-2559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22109347>.
330. Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:753-762. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21483021>.
331. Biggar RJ, Engels EA, Ly S, et al. Survival after cancer diagnosis in persons with AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39:293-299. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15980688>.
332. Yarchoan R, Tosato G, Little RF. Therapy insight: AIDS-related malignancies--the influence of antiviral therapy on pathogenesis and management. *Nat Clin Pract Oncol* 2005;2:406-415; quiz 423. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16130937>.
333. Rudek MA, Flexner C, Ambinder RF. Use of antineoplastic agents inpatients with cancer who have HIV/AIDS. *Lancet Oncol* 2011;12:905-912. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21570912>.
334. Hwang JP, Granwehr BP, Torres HA, et al. HIV testing in patients with cancer at the initiation of therapy at a large US comprehensive cancer center. *J Oncol Pract* 2015;11:384-390. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26243649>.
335. Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, et al. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-17; quiz CE11-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16988643>.
336. Gross AE, Bryson ML. Oral ribavirin for the treatment of noninfluenza respiratory viral infections: a systematic review. *Ann Pharmacother* 2015;49:1125-1135. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26228937>.
337. Beard OE, Freifeld A, Ison MG, et al. Current practices for treatment of respiratory syncytial virus and other non-influenza respiratory viruses in high-risk patient populations: a survey of institutions in the Midwestern Respiratory Virus Collaborative. *Transpl Infect Dis* 2016;18:210-215. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26923867>.
338. Hoellein A, Hecker J, Hoffmann D, et al. Serious outbreak of human metapneumovirus in patients with hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma* 2016;57:623-627. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26122193>.
339. Godet C, Le Goff J, Beby-Defaux A, et al. Human metapneumovirus pneumonia in patients with hematological malignancies. *J Clin Virol* 2014;61:593-596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25440914>.
340. Shah DP, Shah PK, Azzi JM, Chemaly RF. Parainfluenza virus infections in hematopoietic cell transplant recipients and hematologic malignancy patients: A systematic review. *Cancer Lett* 2016;370:358-364. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26582658>.
341. Anak S, Atay D, Unuvar A, et al. Respiratory syncytial virus infection outbreak among pediatric patients with oncologic diseases and/or BMT. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:307-311. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20146398>.

342. Choi JH, Choi EH, Kang HJ, et al. Respiratory viral infections after hematopoietic stem cell transplantation in children. *J Korean Med Sci* 2013;28:36-41. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23341709>.
343. Khanna N, Widmer AF, Decker M, et al. Respiratory syncytial virus infection in patients with hematological diseases: single-center study and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2008;46:402-412. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18181739>.
344. Asner S, Stephens D, Pedulla P, et al. Risk factors and outcomes for respiratory syncytial virus-related infections in immunocompromised children. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:1073-1076. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23732222>.
345. Lo MS, Lee GM, Gunawardane N, et al. The impact of RSV, adenovirus, influenza, and parainfluenza infection in pediatric patients receiving stem cell transplant, solid organ transplant, or cancer chemotherapy. *Pediatr Transplant* 2013;17:133-143. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23228170>.
346. Whimbey E, Champlin RE, Englund JA, et al. Combination therapy with aerosolized ribavirin and intravenous immunoglobulin for respiratory syncytial virus disease in adult bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1995;16:393-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8535312>.
347. Marcelin JR, Wilson JW, Razonable RR, et al. Oral ribavirin therapy for respiratory syncytial virus infections in moderately to severely immunocompromised patients. *Transpl Infect Dis* 2014;16:242-250. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24621016>.
348. Centers for Disease Control and Prevention. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2011;60:1-26. Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6001.pdf>.
349. Fiore AE, Fry A, Shay D, et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza --- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011;60:1-24. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21248682>.
350. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44 Suppl 2:27-72. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17278083>.
351. Genentech. Prescribing information. Tamiflu® (oseltamivir phosphate) capsules, oral suspension. 2016. Available at: [https://www.gene.com/download/pdf/tamiflu\\_prescribing.pdf](https://www.gene.com/download/pdf/tamiflu_prescribing.pdf). Accessed November 9, 2017.
352. GlaxoSmithKline. Prescribing information. Relenza (zanamivir) inhalation powder for oral inhalation. 2016. Available at: [https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing\\_Information/Relenza/pdf/RELENZA-PI.PDF](https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Relenza/pdf/RELENZA-PI.PDF). Accessed November 9, 2017.
353. U.S. Food and Drug Administration. Influenza (flu) antiviral drugs and related information. Rockville, MD: 2016. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm100228.htm>. Accessed November 9, 2017.
354. Ison MG, Hui DS, Clezy K, et al. A clinical trial of intravenous peramivir compared with oral oseltamivir for the treatment of seasonal influenza in hospitalized adults. *Antivir Ther* 2013;18:651-661. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23111657>.
355. BioCryst Pharmaceuticals, Inc. Prescribing information. Rapivab® (peramivir) for intravenous injection. 2017. Available at: <http://labeling.csllabehring.com/PI/US/Rapivab/EN/Rapivab-Prescribing-Information.pdf>. Accessed November 9, 2017.
356. Raval M, Gulbis A, Bollard C, et al. Evaluation and management of BK virus-associated nephropathy following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1589-1593. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21767514>.
357. Gilis L, Morisset S, Billaud G, et al. High burden of BK virus-associated hemorrhagic cystitis in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2014;49:664-670. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24488049>.

358. Philippe M, Ranchon F, Gilis L, et al. Cidofovir in the treatment of BK virus-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:723-730. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26718666>.
359. Bowden RA. Respiratory virus infections after marrow transplant: the Fred Hutchinson Cancer Research Center experience. *Am J Med* 1997;102:27-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10868139>.
360. Ljungman P. Respiratory virus infections in stem cell transplant patients: the European experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001;7 Suppl:5S-7S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11777102>.
361. Whimbey E, Champlin RE, Couch RB, et al. Community respiratory virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996;22:778-782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8722930>.
362. Feldman S, Webster RG, Sugg M. Influenza in children and young adults with cancer: 20 cases. *Cancer* 1977;39:350-353. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/576210>.
363. Kempe A, Hall CB, MacDonald NE, et al. Influenza in children with cancer. *J Pediatr* 1989;115:33-39. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2738793>.
364. Elting LS, Whimbey E, Lo W, et al. Epidemiology of influenza A virus infection in patients with acute or chronic leukemia. *Support Care Cancer* 1995;3:198-202. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7655781>.
365. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-62. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20689501>.
366. Keam B, Kim MK, Choi Y, et al. Optimal timing of influenza vaccination during 3-week cytotoxic chemotherapy cycles. *Cancer* 2017;123:841-848. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27997703>.
367. Harper SA, Fukuda K, Cox NJ, Bridges CB. Using live, attenuated influenza vaccine for prevention and control of influenza: supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2003;52:1-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14557799>.
368. Hakim H, Allison KJ, Van de Velde LA, et al. Immunogenicity and safety of high-dose trivalent inactivated influenza vaccine compared to standard-dose vaccine in children and young adults with cancer or HIV infection. *Vaccine* 2016;34:3141-3148. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27129426>.
369. Jamshed S, Walsh EE, Dimitroff LJ, et al. Improved immunogenicity of high-dose influenza vaccine compared to standard-dose influenza vaccine in adult oncology patients younger than 65 years receiving chemotherapy: A pilot randomized clinical trial. *Vaccine* 2016;34:630-635. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26721330>.
370. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases* (ed 13th). Washington D.C.: Centers for Disease Control and Prevention, Public Health Foundation; 2015.
371. Kroger AT, Atkinson WL, Marcuse EK, Pickering LK. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-48. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17136024>.
372. Davies JM, Lewis MP, Wimperis J, et al. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a working party of the Haemato-Oncology task force. *Br J Haematol*;155:308-317. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21988145>.
373. Rubin LG, Schaffner W. Clinical practice. Care of the asplenic patient. *N Engl J Med* 2014;371:349-356. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25054718>.



374. Recommended adult immunization schedule --- United States, 2010. Advisory Committee on Immunization Practices and the Centers for Disease Control and Prevention; 2010. Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5901a5.htm>. Accessed November 9, 2017.
375. Zugmaier G, Topp MS, Alekar S, et al. Long-term follow-up of serum immunoglobulin levels in blinatumomab-treated patients with minimal residual disease-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J* 2014;4:244. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25192414>.
376. Bluml S, McKeever K, Ettinger R, et al. B-cell targeted therapeutics in clinical development. *Arthritis Res Ther* 2013;15 Suppl 1:S4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23566679>.
377. Diwakar L, Gorrie S, Richter A, et al. Does rituximab aggravate preexisting hypogammaglobulinaemia? *J Clin Pathol* 2010;63:275-277. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20203231>.
378. Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for infections. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13:106-111. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23276889>.
379. Walker AR, Kleiner A, Rich L, et al. Profound hypogammaglobulinemia 7 years after treatment for indolent lymphoma. *Cancer Invest* 2008;26:431-433. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18443965>.
380. Irie E, Shirota Y, Suzuki C, et al. Severe hypogammaglobulinemia persisting for 6 years after treatment with rituximab combined chemotherapy due to arrest of B lymphocyte differentiation together with alteration of T lymphocyte homeostasis. *Int J Hematol* 2010;91:501-508. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20217285>.
381. Kasamon YL, Jones RJ, Brodsky RA, et al. Immunologic recovery following autologous stem-cell transplantation with pre- and posttransplantation rituximab for low-grade or mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 2010;21:1203-1210. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19880437>.
382. Nishio M, Fujimoto K, Yamamoto S, et al. Delayed redistribution of CD27, CD40 and CD80 positive B cells and the impaired in vitro immunoglobulin production in patients with non-Hodgkin lymphoma after rituximab treatment as an adjuvant to autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2007;137:349-354. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17456057>.
383. Ortals DW, Liebhaber H, Presant CA, et al. Influenza immunization of adult patients with malignant diseases. *Ann Intern Med* 1977;87:552-557. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/921082>.
384. Sommer AL, Wachel BK, Smith JA. Evaluation of vaccine dosing in patients with solid tumors receiving myelosuppressive chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract* 2006;12:143-154. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17022869>.
385. Hahn T, Cummings KM, Michalek AM, et al. Efficacy of highefficiency particulate air filtration in preventing aspergillosis in immunocompromised patients with hematologic malignancies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002;23:525-531. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12269451>.
386. Donowitz GR, Harman C, Pope T, Stewart FM. The role of the chest roentgenogram in febrile neutropenic patients. *Arch Intern Med* 1991;151:701-704. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2012451>.
387. Gaur AH, Flynn PM, Giannini MA, et al. Difference in time to detection: a simple method to differentiate catheter-related from noncatheter-related bloodstream infection in immunocompromised pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003;37:469-475. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12905129>.
388. Siegman-Igra Y, Anglim AM, Shapiro DE, et al. Diagnosis of vascular catheter-related bloodstream infection: a meta-analysis. *J Clin Microbiol* 1997;35:928-936. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9157155>.
389. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001;32:331-351. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11170940>.

390. Englund JA, Sullivan CJ, Jordan MC, et al. Respiratory syncytial virus infection in immunocompromised adults. *Ann Intern Med* 1988;109:203-208. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3389604>.
391. Harrington RD, Hooton TM, Hackman RC, et al. An outbreak of respiratory syncytial virus in a bone marrow transplant center. *J Infect Dis* 1992;165:987-993. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1583345>.
392. Wade JC. Management of infection in patients with acute leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7:293-315. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8449863>.
393. Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, et al. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2006;43:447-459. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16838234>.
394. Cometta A, Calandra T, Gaya H, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto Infection Program. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1108-1115. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8723449>.
395. De Pauw BE, Deresinski SC, Feld R, et al. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer. A multicenter randomized trial. The Intercontinental Antimicrobial Study Group. *Ann Intern Med* 1994;120:834-844. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8154643>.
396. Freifeld AG, Walsh T, Marshall D, et al. Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: a randomized comparison of ceftazidime versus imipenem. *J Clin Oncol* 1995;13:165-176. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7799016>.
397. Ramphal R, Gucalp R, Rotstein C, et al. Clinical experience with single agent and combination regimens in the management of infection in the febrile neutropenic patient. *Am J Med* 1996;100:83S-89S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8678102>.
398. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:176-189. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16344285>.
399. Yahav D, Paul M, Fraser A, et al. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:338-348. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17448937>.
400. Horita N, Shibata Y, Watanabe H, et al. Comparison of antipseudomonal beta-lactams for febrile neutropenia empiric therapy: systematic review and network meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:723-729. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28377312>.
401. Information for healthcare professionals: Cefepime (marketed as maxipime). Rockville, MD: U.S. Food and Drug Administration; 2009. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm167254.htm>. Accessed November 9, 2017.
402. Jing Y, Li J, Yuan L, et al. Piperacillin-tazobactam vs. Imipenemcilastatin as empirical therapy in hematopoietic stem cell transplantation recipients with febrile neutropenia. *Clin Transplant* 2016;30:263-269. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26701371>.
403. US Food and Drug Administration. FDA updates warnings for fluoroquinolone antibiotics. 2016. Available at: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm513183.htm>. Accessed November 9, 2017.
404. Cometta A, Zinner S, de Bock R, et al. Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:445-452. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7726513>.

405. Cordonnier C, Herbrecht R, Pico JL, et al. Cefepime/amikacin versus ceftazidime/amikacin as empirical therapy for febrile episodes in neutropenic patients: a comparative study. The French Cefepime Study Group. *Clin Infect Dis* 1997;24:41-51. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8994754>.
406. Flaherty JP, Waitley D, Edlin B, et al. Multicenter, randomized trial of ciprofloxacin plus azlocillin versus ceftazidime plus amikacin for empiric treatment of febrile neutropenic patients. *Am J Med* 1989;87:278S-282S. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2686429>.
407. Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, et al. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1549-1555. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10390201>.
408. Edmond MB, Ober JF, Weinbaum DL, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* bacteremia: risk factors for infection. *Clin Infect Dis* 1995;20:1126-1133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7619987>.
409. Montecalvo MA, Shay DK, Patel P, et al. Bloodstream infections with vancomycin-resistant enterococci. *Arch Intern Med* 1996;156:1458-1462. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8678715>.
410. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. *J Infect Dis* 1991;163:951-958. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2019772>.
411. Shenep JL, Hughes WT, Roberson PK, et al. Vancomycin, ticarcillin, and amikacin compared with ticarcillin-clavulanate and amikacin in the empirical treatment of febrile, neutropenic children with cancer. *N Engl J Med* 1988;319:1053-1058. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3050517>.
412. Granowetter L, Wells H, Lange BJ. Ceftazidime with or without vancomycin vs. cephalothin, carbenicillin and gentamicin as the initial therapy of the febrile neutropenic pediatric cancer patient. *Pediatr Infect Dis J* 1988;7:165-170. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3282214>.
413. Finks J, Wells E, Dyke TL, et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*, Michigan, USA, 2007. *Emerg Infect Dis* 2009;15:943-945. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19523298>.
414. Sievert DM, Rudrik JT, Patel JB, et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the United States, 2002-2006. *Clin Infect Dis* 2008;46:668-674. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18257700>.
415. Management of multidrug-resistant organisms in healthcare settings, 2006. Department of Health and Human Services USA, Centers for Disease Control; 2006. Available at: <http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/MDRO/MDROGuideline2006.pdf>. Accessed November 9, 2017.
416. Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in healthcare settings. Department of Health and Human Services USA, Centers for Disease Control; 2007. Available at: <http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/isolation/isolation2007.pdf>. Accessed November 9, 2017.
417. Lin MY, Hayden MK. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococcus: recognition and prevention in intensive care units. *Crit Care Med* 2010;38:S335-344. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20647791>.
418. Mermel LA, 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19489710>.
419. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008;34:17-60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18058085>.
420. Kaul DR, Collins CD, Hyzy RC. New developments in antimicrobial use in sepsis. *Curr Pharm Des* 2008;14:1912-1920. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18691102>.
421. Daum RS. Clinical practice. Skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2007;357:380-390. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17652653>.

422. Martin JH, Norris R, Barras M, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society Of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Biochem Rev* 2010;31:21-24. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20179794>.
423. Reduction of fever and streptococcal bacteremia in granulocytopenic patients with cancer. A trial of oral penicillin V or placebo combined with pefloxacin. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *JAMA* 1994;272:1183-1189. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7933348>.
424. Arning M, Wolf HH, Aul C, et al. Infection prophylaxis in neutropenic patients with acute leukaemia--a randomized, comparative study with ofloxacin, ciprofloxacin and co-trimoxazole/colistin. *J Antimicrob Chemother* 1990;26 Suppl D:137-142. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2286588>.
425. Kerr KG, Armitage HT, McWhinney PH. Activity of quinolones against viridans group streptococci isolated from blood cultures of patients with haematological malignancy. *Support Care Cancer* 1999;7:28-30. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9926971>.
426. McWhinney PH, Patel S, Whiley RA, et al. Activities of potential therapeutic and prophylactic antibiotics against blood culture isolates of viridans group streptococci from neutropenic patients receiving ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:2493-2495. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8285642>.
427. Kimura M, Araoka H, Yoshida A, et al. Breakthrough viridans streptococcal bacteremia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients receiving levofloxacin prophylaxis in a Japanese hospital. *BMC Infect Dis* 2016;16:372. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27495798>.
428. Tunkel AR, Sepkowitz KA. Infections caused by viridans streptococci in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 2002;34:1524-1529. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12015700>.
429. Cometta A, Kern WV, De Bock R, et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis* 2003;37:382-389. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12884163>.
430. Viscoli C, Cometta A, Kern WV, et al. Piperacillin-tazobactam monotherapy in high-risk febrile and neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:212-216. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16451406>.
431. Linden PK, Moellering RC, Wood CA, et al. Treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections with quinupristin/dalfopristin. *Clin Infect Dis* 2001;33:1816-1823. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11668430>.
432. Mave V, Garcia-Diaz J, Islam T, Hasbun R. Vancomycin-resistant enterococcal bacteraemia: is daptomycin as effective as linezolid? *J Antimicrob Chemother* 2009;64:175-180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19423543>.
433. Moellering RC. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Intern Med* 2003;138:135-142. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12529096>.
434. Moise PA, Forrest A, Birmingham MC, Schentag JJ. The efficacy and safety of linezolid as treatment for *Staphylococcus aureus* infections in compassionate use patients who are intolerant of, or who have failed to respond to, vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:1017-1026. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12461026>.
435. Shorr AF, Kunkel MJ, Kollef M. Linezolid versus vancomycin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia: pooled analysis of randomized studies. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:923-929. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16195255>.
436. Suleyman G, Mahan M, Zervos MJ. Comparison of Daptomycin and Linezolid in the Treatment of Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* in the Absence of Endocarditis. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 2017;25:151-154. Available at: [http://journals.lww.com/infectdis/Abstract/2017/05000/Comparison\\_of\\_Daptomycin\\_and\\_Linezolid\\_in\\_the.8.aspx](http://journals.lww.com/infectdis/Abstract/2017/05000/Comparison_of_Daptomycin_and_Linezolid_in_the.8.aspx).



437. Jaksic B, Martinelli G, Perez-Oteyza J, et al. Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2006;42:597-607. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16447103>.
438. Smith PF, Birmingham MC, Noskin GA, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of linezolid for treatment of resistant Gram-positive infections in cancer patients with neutropenia. *Ann Oncol* 2003;14:795-801. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12702536>.
439. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis* 2011;52:285-292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21217178>
440. Powers JH, Ross DB, Lin D, Soreth J. Linezolid and vancomycin for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: the subtleties of subgroup analyses. *Chest* 2004;126:314-315. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15249482>.
441. Wunderink RG, Mendelson MH, Somero MS, et al. Early microbiological response to linezolid vs vancomycin in ventilator-associated pneumonia due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Chest* 2008;134:1200-1207. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18719064>.
442. Wunderink RG, Rello J, Cammarata SK, et al. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003;124:1789-1797. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14605050>.
443. U.S. Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals: Linezolid (marketed as zyvox). Rockville, MD: 2007. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm085249.htm>. Accessed November 9, 2017.
444. Jones T, Yeaman MR, Sakoulas G, et al. Failures in clinical treatment of *Staphylococcus aureus* infection with daptomycin are associated with alterations in surface charge, membrane phospholipid asymmetry, and drug binding. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:269-278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17954690>.
445. Silverman JA, Mortin LI, Vanpraagh ADG, et al. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. *J Infect Dis* 2005;191:2149-2152. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15898002>.
446. Merck & Co. Prescribing information. Cubicin® (daptomycin) for intravenous injection. 2017. Available at: [http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/c/cubicin/cubicin\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/c/cubicin/cubicin_pi.pdf). Accessed November 9, 2017.
447. Abbanat D, Macielag M, Bush K. Novel antibacterial agents for the treatment of serious Gram-positive infections. *Expert Opin Investig Drugs* 2003;12:379-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12605562>.
448. Bozdogan B, Esel D, Whitener C, et al. Antibacterial susceptibility of a vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* strain isolated at the Hershey Medical Center. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:864-868. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14563898>.
449. Bubalo JS, Munar MY, Cherala G, et al. Daptomycin pharmacokinetics in adult oncology patients with neutropenic fever. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:428-434. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19015332>.
450. Fowler VG, Boucher HW, Corey GR, et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 2006;355:653-665. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16914701>.
451. Chaftari AM, Hachem R, Mulanovich V, et al. Efficacy and safety of daptomycin in the treatment of Gram-positive catheter-related bloodstream infections in cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:182-186. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20452752>.
452. Raad I, Hachem R, Hanna H, et al. Prospective, randomized study comparing quinupristin-dalfopristin with linezolid in the treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* infections. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:646-649. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998986>.

453. Theravance Biopharma US, Inc. Prescribing Information. Vibativ® (telavancin) for intravenous injection. 2016. Available at: <https://www.vibativ.com/pdf/PrescribingInformation.pdf>. Accessed November 9, 2017.
454. Forest Laboratories, LLC. Prescribing information. Teflaro™(ceftaroline fosamil) for intravenous injection. 2016. Available at: [http://www.allergan.com/assets/pdf/teflaro\\_pi](http://www.allergan.com/assets/pdf/teflaro_pi). Accessed November 9, 2017.
455. Corey GR, Jiang H, Moeck G. Dalbavancin or oritavancin for skin infections. *N Engl J Med* 2014;371:1162-1163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25243251>.
456. Corey GR, Kabler H, Mehra P, et al. Single-dose oritavancin in the treatment of acute bacterial skin infections. *N Engl J Med* 2014;370:2180-2190. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24897083>.
457. Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-871. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12186604>.
458. Bauer W, Ball J, Grounds M. Unanswered questions from Corticus and pragmatic suggestions. *Crit Care* 2008;12:426-426. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18768090>.
459. Finfer S. Corticosteroids in septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:188-190. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18184965>.
460. Groeneveld ABJ, Molenaar N, Beishuizen B. Should we abandon corticosteroids during septic shock? No. *Curr Opin Crit Care* 2008;14:384-389. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18614900>.
461. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-124. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18184957>.
462. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, et al. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998;26:645-650. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9559600>.
463. Briegel J, Forst H, Haller M, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, doubleblind, single-center study. *Crit Care Med* 1999;27:723-732. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10321661>.
464. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis. The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1987;317:659-665. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2888017>.
465. Bone RC, Fisher CJ, Jr., Clemmer TP, et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987;317:653-658. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3306374>.
466. Cronin L, Cook DJ, Carlet J, et al. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995;23:1430-1439. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7634816>.
467. Slotman GJ, Fisher CJ, Bone RC, et al. Detrimental effects of highdose methylprednisolone sodium succinate on serum concentrations of hepatic and renal function indicators in severe sepsis and septic shock. The Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 1993;21:191-195. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8428468>.
468. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10423464>.
469. Rolston K, Rubenstein EB, eds. Textbook of febrile neutropenia. London: Informa Healthcare; 2001.
470. Rubenstein EB, Rolston K, Benjamin RS, et al. Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer* 1993;71:3640-3646. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8490912>.

471. Talcott JA, Whalen A, Clark J, et al. Home antibiotic therapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia: a pilot study of 30 patients based on a validated prediction rule. *J Clin Oncol* 1994;12:107-114. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8270967>.
472. Malik IA, Khan WA, Karim M, et al. Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: results of a prospective randomized trial. *Am J Med* 1995;98:224-231. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7872337>.
473. 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. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10391572>.
474. Innes H, Lim SL, Hall A, et al. Management of febrile neutropenia in solid tumours and lymphomas using the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index: feasibility and safety in routine clinical practice. *Support Care Cancer* 2008;16:485-491. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17899215>.
475. Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, et al. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *J Clin Oncol* 2006;24:4129-4134. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16943529>.
476. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038-3051. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944139>.
477. Uys A, Rapoport BL, Anderson R. Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. *Support Care Cancer* 2004;12:555-560. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197637>.
478. Rubin M, Hathorn JW, Pizzo PA. Controversies in the management of febrile neutropenic cancer patients. *Cancer Invest* 1988;6:167-184. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3132310>.
479. Hidalgo M, Hornedo J, Lumbreras C, et al. Outpatient therapy with oral ofloxacin for patients with low risk neutropenia and fever: a prospective, randomized clinical trial. *Cancer* 1999;85:213-219. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9921995>.
480. Fernandez HM, Callahan KE, Likourezos A, Leipzig RM. House staff member awareness of older inpatients' risks for hazards of hospitalization. *Arch Intern Med* 2008;168:390-396. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18299494>.
481. Schimmel EM. The hazards of hospitalization. 1964. *Qual Saf Health Care* 2003;12:58-63; discussion 63-54. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12571347>.
482. Carstensen M, Sorensen JB. Outpatient management of febrile neutropenia: time to revise the present treatment strategy. *J Support Oncol* 2008;6:199-208. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18551855>.
483. Kern WV, Cometta A, De Bock R, et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1999;341:312-318. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10423465>.
484. Niho S, Ohe Y, Goto K, et al. Randomized trial of oral versus intravenous antibiotics in low-risk febrile neutropenic patients with lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:69-73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15067098>.
485. Aquino VM, Herrera L, Sandler ES, Buchanan GR. Feasibility of oral ciprofloxacin for the outpatient management of febrile neutropenia in selected children with cancer. *Cancer* 2000;88:1710-1714. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10738231>.
486. Giamarellou H, Bassaris HP, Petrikos G, et al. Monotherapy with intravenous followed by oral high-dose ciprofloxacin versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as initial empiric therapy for granulocytopenic patients with fever. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3264-3271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11083625>.

487. Paganini H, Rodriguez-Brieschke T, Zubizarreta P, et al. Oral ciprofloxacin in the management of children with cancer with lower risk febrile neutropenia. *Cancer* 2001;91:1563-1567. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11301406>.
488. Rolston KV, Frisbee-Hume SE, Patel S, et al. Oral moxifloxacin for outpatient treatment of low-risk, febrile neutropenic patients. *Support Care Cancer* 2010;18:89-94. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19387695>.
489. Kern WV, Marchetti O, Drgona L, et al. Oral antibiotics for fever in low-risk neutropenic patients with cancer: a double-blind, randomized, multicenter trial comparing single daily moxifloxacin with twice daily ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid combination therapy—EORTC infectious diseases group trial XV. *J Clin Oncol* 2013;31:1149-1156. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23358983>.
490. Freifeld A, Sankaranarayanan J, Ullrich F, Sun J. Clinical practice patterns of managing low-risk adult febrile neutropenia during cancer chemotherapy in the USA. *Support Care Cancer* 2008;16:181-191. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17943327>.
491. Rolston KV, Berkey P, Bodey GP, et al. A comparison of imipenem to ceftazidime with or without amikacin as empiric therapy in febrile neutropenic patients. *Arch Intern Med* 1992;152:283-291. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1739355>.
492. Karthaus M, Wolf HH, Kampfe D, et al. Ceftriaxone monotherapy in the treatment of low-risk febrile neutropenia. *Chemotherapy* 1998;44:343-354. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9732151>.
493. Bhatti Z, Shaukat A, Almyroudis NG, Segal BH. Review of epidemiology, diagnosis, and treatment of invasive mould infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Mycopathologia* 2006;162:1-15. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16830186>.
494. Michallet M, Ito JI. Approaches to the management of invasive fungal infections in hematologic malignancy and hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2009;27:3398-3409. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487382>.
495. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982;72:101-111. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7058815>.
496. Staber P, Langner S, Dornbusch HJ, Neumeister P. Antifungal management in cancer patients. *Wien Med Wochenschr* 2007;157:503-510. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18030555>.
497. Wingard JR. Empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 2004;39 Suppl 1:S38-43. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15250019>.
498. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:764-771. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10072411>.
499. Ostrosky-Zeichner L, Marr KA, Rex JH, Cohen SH. Amphotericin B: time for a new "gold standard". *Clin Infect Dis* 2003;37:415-425. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12884167>.
500. Bates DW, Su L, Yu DT, et al. Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. *Clin Infect Dis* 2001;32:686-693. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11229835>.
501. Viscoli C, Castagnola E, Van Lint MT, et al. Fluconazole versus amphotericin B as empirical antifungal therapy of unexplained fever in granulocytopenic cancer patients: a pragmatic, multicentre, prospective and randomised clinical trial. *Eur J Cancer* 1996;32A:814-820. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9081359>.
502. Winston DJ, Hathorn JW, Schuster MG, et al. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med* 2000;108:282-289. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11014720>.



503. Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:412-422. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11560454>.
504. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346:225-234. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11807146>.
505. Powers JH, Dixon CA, Goldberger MJ. Voriconazole versus liposomal amphotericin B in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346:289-290. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11807157>.
506. Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004;351:1391-1402. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15459300>.
507. Merck & Co. Prescribing information. Cancidas® (caspofungin acetate) for intravenous injection. 2017. Available at: [https://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/c/cancidas/cancidas\\_pi.pdf](https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/c/cancidas/cancidas_pi.pdf). Accessed November 9, 2017.
508. Oyake T, Kowata S, Murai K, et al. Comparison of micafungin and voriconazole as empirical antifungal therapies in febrile neutropenic patients with hematological disorders: a randomized controlled trial. *Eur J Haematol* 2016;96:602-609. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26216048>.
509. Segal BH, Almyroudis NG, Battiwalla M, et al. Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and in stem cell transplant recipients in the era of newer broad-spectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts. *Clin Infect Dis* 2007;44:402-409. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17205448>.
510. Foy PC, van Burik J-AH, Weisdorf DJ. Galactomannan antigen enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of invasive aspergillosis after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:440-443. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17287156>.
511. Marr KA, Laverdiere M, Gugel A, Leisenring W. Antifungal therapy decreases sensitivity of the *Aspergillus* galactomannan enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis* 2005;40:1762-1769. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15909264>.
512. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006;42:1417-1427. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16619154>.
513. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* 2005;41:1242-1250. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16206097>.
514. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2009;48:1042-1051. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19281327>.
515. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston K, et al. Time to clinical response: an outcome of antibiotic therapy of febrile neutropenia with implications for quality and cost of care. *J Clin Oncol* 2000;18:3699-3706. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11054443>.
516. Serody JS, Berrey MM, Albritton K, et al. Utility of obtaining blood cultures in febrile neutropenic patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:533-538. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11019843>.
517. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013;98:1826-1835. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24323983>.
518. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24:3187-3205. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16682719>.

519. Mokart D, Slehofer G, Lambert J, et al. De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: results from an observational study. *Intensive Care Med* 2014;40:41-49. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24231857>.
520. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KV, Bodey GP. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* 1997;25:247-259. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9332520>.
521. U.S. Food and Drug Administration. Prescribing information. Zovirax® (acyclovir) 2004. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2004/18603slr027\\_zovirax\\_lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2004/18603slr027_zovirax_lbl.pdf). Accessed November 9, 2017.
522. GlaxoSmithKline. Prescribing information. Valtrex (valacyclovir hydrochloride) caplets. 2013. Available at: [https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing\\_Information/Valtrex/pdf/VALTREX-PI-PIL.PDF](https://www.gsksource.com/pharma/content/dam/GlaxoSmithKline/US/en/Prescribing_Information/Valtrex/pdf/VALTREX-PI-PIL.PDF). Accessed November 9, 2017.
523. Novartis Pharmaceuticals. Prescribing information. Famvir® (famciclovir) tablets. 2016. Available at: <https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/Famvir.pdf>. Accessed November 9, 2017.
524. Wade JC, Newton B, McLaren C, et al. Intravenous acyclovir to treat mucocutaneous herpes simplex virus infection after marrow transplantation: a double-blind trial. *Ann Intern Med* 1982;96:265-269. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7036816>.
525. Baglin TP, Gray JJ, Marcus RE, Wreghitt TG. Antibiotic resistant fever associated with herpes simplex virus infection in neutropenic patients with haematological malignancy. *J Clin Pathol* 1989;42:1255-1258. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2613919>.
526. Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis* 2003;36:1221-1228. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12746765>.
527. Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE, et al. Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of Aspergillus-active antifungal therapy: a case-control observational study of 27 recent cases. *J Infect Dis* 2005;191:1350-1360. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15776383>.
528. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-360. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18177225>.
529. Eggimann P, Francioli P, Bille J, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999;27:1066-1072. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10397206>.
530. Gorschluter M, Glasmacher A, Hahn C, et al. Clostridium difficile infection in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001;33:786-791. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11512083>.
531. Teasley DG, Gerding DN, Olson MM, et al. Prospective randomised trial of metronidazole versus vancomycin for Clostridium-difficile associated diarrhoea and colitis. *Lancet* 1983;2:1043-1046. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6138597>.
532. Wenisch C, Parschalk B, Hasenhundl M, et al. Comparison of vancomycin, teicoplanin, metronidazole, and fusidic acid for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1996;22:813-818. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8722937>.
533. Musher DM, Aslam S, Logan N, et al. Relatively poor outcome after treatment of Clostridium difficile colitis with metronidazole. *Clin Infect Dis* 2005;40:1586-1590. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15889354>.
534. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. *N Engl J Med* 2011;364:422-431. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21288078>.

535. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2012;12:281-289. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22321770>.
536. Cornely OA, Miller MA, Fantin B, et al. Resolution of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in patients with cancer treated with fidaxomicin or vancomycin. *J Clin Oncol* 2013;31:2493-2499. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23715579>.
537. Blossom DB, McDonald LC. The challenges posed by reemerging *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2007;45:222-227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17578783>.
538. van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013;368:407-415. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23323867>.
539. Cammarota G, Masucci L, Ianiro G, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:835-843. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25728808>.
540. U.S. Food and Drug Administration. Prescribing Information. Zinplava™ (bezlotoxumab) injection, for intravenous use. 2016. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/761046s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/761046s000lbl.pdf). Accessed October 23, 2017.
541. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, et al. Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med* 2017;376:305-317. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28121498>.
542. Gerding DN, Johnson S, Peterson LR, et al. *Clostridium difficile* associated diarrhea and colitis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995;16:459-477. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7594392>.
543. Olson MM, Shanholtzer CJ, Lee JT, Gerding DN. Ten years of prospective *Clostridium difficile*-associated disease surveillance and treatment at the Minneapolis VA Medical Center, 1982-1991. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994;15:371-381. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7632199>.
544. Aslam S, Hamill RJ, Musher DM. Treatment of *Clostridium difficile* associated disease: old therapies and new strategies. *Lancet Infect Dis* 2005;5:549-557. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16122678>.
545. Bartlett JG. Narrative review: the new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. *Ann Intern Med* 2006;145:758-764. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17116920>.
546. Cloutier RL. Neutropenic enterocolitis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010;24:577-584. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20488355>.
547. Ullery BW, Pieracci FM, Rodney JR, Barie PS. Neutropenic enterocolitis. *Surg Infect (Larchmt)* 2009;10:307-314. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19566419>.
548. Song HK, Kreisel D, Canter R, et al. Changing presentation and management of neutropenic enterocolitis. *Arch Surg* 1998;133:979-982. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9749851>.
549. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388-416. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15699079>.
550. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *Lancet Infect Dis* 2009;9:228-236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19324295>.

551. Mulinde J, Joshi M. The diagnostic and therapeutic approach to lower respiratory tract infections in the neutropenic patient. *J Antimicrob Chemother* 1998;41 Suppl D:51-55. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9688451>.
552. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann J-W, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis* 2007;44:373-379. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17205443>.
553. Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, et al. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. California Collaborative Treatment Group. *N Engl J Med* 1990;323:1451-1457. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2233917>.
554. Nguyen Q, Estey E, Raad I, et al. Cytomegalovirus pneumonia in adults with leukemia: an emerging problem. *Clin Infect Dis* 2001;32:539-545. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11181115>.
555. Rovira M, Jimenez M, De La Bellacasa JP, et al. Detection of *Aspergillus galactomannan* by enzyme immunoabsorbent assay in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective study. *Transplantation* 2004;77:1260-1264. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15114095>.
556. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis* 2004;39:199-205. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15307029>.
557. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1->3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis* 2005;41:654-659. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16080087>.
558. Tasaka S, Hasegawa N, Kobayashi S, et al. Serum indicators for the diagnosis of pneumocystis pneumonia. *Chest* 2007;131:1173-1180. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17426225>.
559. Mennink-Kersten MASH, Donnelly JP, Verweij PE. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2004;4:349-357. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15172343>.
560. Wheat LJ. Rapid diagnosis of invasive aspergillosis by antigen detection. *Transpl Infect Dis* 2003;5:158-166. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14987199>.
561. Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, et al. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis* 2004;190:641-649. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1524394>.
562. Herbrecht R, Letscher-Bru V, Oprea C, et al. *Aspergillus galactomannan* detection in the diagnosis of invasive aspergillosis in cancer patients. *J Clin Oncol* 2002;20:1898-1906. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11919250>.
563. Sulahian A, Touratier S, Ribaud P. False positive test for aspergillus antigenemia related to concomitant administration of piperacillin and tazobactam. *N Engl J Med* 2003;349:2366-2367. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14668472>.
564. Walsh TJ, Shoham S, Petraitiene R, et al. Detection of galactomannan antigenemia in patients receiving piperacillin-tazobactam and correlations between in vitro, in vivo, and clinical properties of the drug-antigen interaction. *J Clin Microbiol* 2004;42:4744-4748. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15472335>.
565. Vergidis P, Razonable RR, Wheat LJ, et al. Reduction in falsepositive *Aspergillus* serum galactomannan enzyme immunoassay results associated with use of piperacillin-tazobactam in the United States. *J Clin Microbiol* 2014;52:2199-2201. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24719434>.
566. Mennink-Kersten MASH, Warris A, Verweij PE. 1,3-beta-D-glucan in patients receiving intravenous amoxicillin-clavulanic acid. *N Engl J Med* 2006;354:2834-2835. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16807428>.



567. Ogawa M, Hori H, Niiguchi S, et al. False-positive plasma (1->3)-beta-D-glucan test following immunoglobulin product replacement in an adult bone marrow recipient. *Int J Hematol* 2004;80:97-98. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15293578>.
568. Masur H, Gill VJ, Ognibene FP, et al. Diagnosis of Pneumocystis pneumonia by induced sputum technique in patients without the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1988;109:755-756. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2461132>.
569. Shelhamer JH, Toews GB, Masur H, et al. NIH conference. Respiratory disease in the immunosuppressed patient. *Ann Intern Med* 1992;117:415-431. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1503334>.
570. Levine SJ. An approach to the diagnosis of pulmonary infections in immunosuppressed patients. *Semin Respir Infect* 1992;7:81-95. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1439323>.
571. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:27-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17885264>.
572. Wheat LJ, Walsh TJ. Diagnosis of invasive aspergillosis by galactomannan antigenemia detection using an enzyme immunoassay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:245-251. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18193305>.
573. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813-1821. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18462102>.
574. Sevinsky LD, Vicens C, Ballesteros DO, Stengel F. Ecthyma gangrenosum: a cutaneous manifestation of Pseudomonas aeruginosa sepsis. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:104-106. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8315066>.
575. Brook I. Microbiology and management of soft tissue and muscle infections. *Int J Surg* 2008;6:328-338. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17720643>.
576. Maki DG, Stolz SM, Wheeler S, Mermel LA. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;127:257-266. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9265424>.
577. Veenstra DL, Saint S, Saha S, et al. Efficacy of antiseptic-impregnated central venous catheters in preventing catheter-related bloodstream infection: a meta-analysis. *JAMA* 1999;281:261-267. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9918482>.
578. Logghe C, Van Ossel C, D'Hoore W, et al. Evaluation of chlorhexidine and silver-sulfadiazine impregnated central venous catheters for the prevention of bloodstream infection in leukaemic patients: a randomized controlled trial. *J Hosp Infect* 1997;37:145-156. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9364263>.
579. Brun-Buisson C, Doyon F, Sollet JP, et al. Prevention of intravascular catheter-related infection with newer chlorhexidine-silver sulfadiazine-coated catheters: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2004;30:837-843. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15060765>.
580. Ostendorf T, Meinhold A, Harter C, et al. Chlorhexidine and silver-sulfadiazine coated central venous catheters in haematological patients—a double-blind, randomised, prospective, controlled trial. *Support Care Cancer* 2005;13:993-1000. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15834740>.
581. Rupp ME, Lisco SJ, Lipsett PA, et al. Effect of a second-generation venous catheter impregnated with chlorhexidine and silver sulfadiazine on central catheter-related infections: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005;143:570-580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16230723>.
582. Darouiche RO, Raad II, Heard SO, et al. A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. Catheter Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:1-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9878638>.

583. Raad I, Darouiche R, Dupuis J, et al. Central venous catheters coated with minocycline and rifampin for the prevention of catheter-related colonization and bloodstream infections. A randomized, double-blind trial. The Texas Medical Center Catheter Study Group. *Ann Intern Med* 1997;127:267-274. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9265425>.
584. Leon C, Ruiz-Santana S, Rello J, et al. Benefits of minocycline and rifampin-impregnated central venous catheters. A prospective, randomized, double-blind, controlled, multicenter trial. *Intensive Care Med* 2004;30:1891-1899. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15278273>.
585. Hanna H, Benjamin R, Chatzinikolaou I, et al. Long-term silicone central venous catheters impregnated with minocycline and rifampin decrease rates of catheter-related bloodstream infection in cancer patients: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2004;22:3163-3171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15284269>.
586. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2011;52:e162-e193. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21460264>.
587. Safdar N, Maki DG. Use of vancomycin-containing lock or flush solutions for prevention of bloodstream infection associated with central venous access devices: a meta-analysis of prospective, randomized trials. *Clin Infect Dis* 2006;43:474-484. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16838237>.
588. Abdelkefi A, Achour W, Ben Othman T, et al. Difference in time to positivity is useful for the diagnosis of catheter-related bloodstream infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:397-401. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15640824>.
589. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* 1999;354:1071-1077. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10509498>
590. Blot F, Schmidt E, Nitenberg G, et al. Earlier positivity of central-venous- versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol* 1998;36:105-109. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9431930>.
591. Krause R, Auner HW, Gorkiewicz G, et al. Detection of catheter-related bloodstream infections by the differential-time-to-positivity method and gram stain-acridine orange leukocyte cytospin test in neutropenic patients after hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Microbiol* 2004;42:4835-4837. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15472355>.
592. Raad I, Hanna HA, Alakech B, et al. Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann Intern Med* 2004;140:18-25. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14706968>.
593. La Quaglia MP, Caldwell C, Lucas A, et al. A prospective randomized double-blind trial of bolus urokinase in the treatment of established Hickman catheter sepsis in children. *J Pediatr Surg* 1994;29:742-745. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8078010>.
594. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39:1267-1284. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15494903>.
595. van de Beek D, de Gans J, McIntyre P, Prasad K. Corticosteroids in acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD004405. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12918010>.
596. de Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2002;347:1549-1556. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12432041>.
597. Nguyen TH, Tran TH, Thwaites G, et al. Dexamethasone in Vietnamese adolescents and adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2007;357:2431-2440. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18077808>.
598. Peltola H, Roine I, Fernandez J, et al. Hearing impairment in childhood bacterial meningitis is little relieved by dexamethasone or glycerol. *Pediatrics* 2010;125:e1-8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008417>.

599. Peltola H, Roine I, Fernandez J, et al. Adjuvant glycerol and/or dexamethasone to improve the outcomes of childhood bacterial meningitis: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007;45:1277-1286. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17968821>.
600. van de Beek D, Farrar JJ, de Gans J, et al. Adjunctive dexamethasone in bacterial meningitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol* 2010;9:254-263. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20138011>.
601. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;47:303-327. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18582201>.
602. Bernardini GL. Diagnosis and management of brain abscess and subdural empyema. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2004;4:448-456. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15509445>.
603. Jansson AK, Enblad P, Sjolín J. Efficacy and safety of cefotaxime in combination with metronidazole for empirical treatment of brain abscess in clinical practice: a retrospective study of 66 consecutive cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:7-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14669073>.
604. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, et al. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999;29:239-244. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10476719>.
605. Wisplínghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004;39:309-317. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15306996>.
606. Wisplínghoff H, Seifert H, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in pediatric patients in United States hospitals: epidemiology, clinical features and susceptibilities. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:686-691. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12913767>.
607. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med* 1994;331:1325-1330. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7935701>.
608. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in nonneutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2005;366:1435-1442. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16243088>.
609. Kuse E-R, Chetchotisakd P, da Cunha CA, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 2007;369:1519-1527. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17482982>.
610. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002;347:2020-2029. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12490683>.
611. Pappas PG, Rotstein CMF, Betts RF, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007;45:883-893. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17806055>.
612. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-535. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19191635>.
613. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, et al. Selection of a surrogate agent (fluconazole or voriconazole) for initial susceptibility testing of posaconazole against *Candida* spp.: results from a global antifungal surveillance program. *J Clin Microbiol* 2008;46:551-559. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18094129>.
614. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;347:408-415. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12167683>.

615. Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. *Blood* 2005;106:2641-2645. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15998833>.
616. Denning DW. Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1996;23:608-615. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8879787>.
617. Pascual A, Nieth V, Calandra T, et al. Variability of voriconazole plasma levels measured by new high-performance liquid chromatography and bioassay methods. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:137-143 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17088483>.
618. Trifilio S, Pennick G, Pi J, et al. Monitoring plasma voriconazole levels may be necessary to avoid subtherapeutic levels in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Cancer* 2007;109:1532-1535. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17351937>.
619. Tan K, Brayshaw N, Tomaszewski K, et al. Investigation of the potential relationships between plasma voriconazole concentrations and visual adverse events or liver function test abnormalities. *J Clin Pharmacol* 2006;46:235-243. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16432276>.
620. Bowden R, Chandrasekar P, White MH, et al. A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in Immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2002;35:359-366. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12145716>.
621. Chandrasekar PH, Ito JI. Amphotericin B lipid complex in the management of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2005;40 Suppl 6:392-400. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15809925>.
622. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis* 2007;44:1289-1297. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443465>.
623. Dennis CG, Greco WR, Brun Y, et al. Effect of amphotericin B and micafungin combination on survival, histopathology, and fungal burden in experimental aspergillosis in the p47phox<sup>-/-</sup> mouse model of chronic granulomatous disease. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:422-427. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16436692>.
624. Kirkpatrick WR, Perea S, Coco BJ, Patterson TF. Efficacy of caspofungin alone and in combination with voriconazole in a Guinea pig model of invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2564-2568. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12121933>.
625. Luque JC, Clemons KV, Stevens DA. Efficacy of micafungin alone or in combination against systemic murine aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1452-1455. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12654692>.
626. Petraitis V, Petraitiene R, Sarafandi AA, et al. Combination therapy in treatment of experimental pulmonary aspergillosis: synergistic interaction between an antifungal triazole and an echinocandin. *J Infect Dis* 2003;187:1834-1843. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12792859>.
627. Chandrasekar PH, Cutright JL, Manavathu EK. Efficacy of voriconazole plus amphotericin B or micafungin in a guinea-pig model of invasive pulmonary aspergillosis. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:925-928. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15373889>.
628. Graybill JR, Bocanegra R, Gonzalez GM, Najvar LK. Combination antifungal therapy of murine aspergillosis: liposomal amphotericin B and micafungin. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:656-662. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12972452>.
629. Sivak O, Bartlett K, Risovic V, et al. Assessing the antifungal activity and toxicity profile of amphotericin B lipid complex (ABLC; Abelcet) in combination with caspofungin in experimental systemic aspergillosis. *J Pharm Sci* 2004;93:1382-1389. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15124198>.
630. Aliff TB, Maslak PG, Jurcic JG, et al. Refractory Aspergillus pneumonia in patients with acute leukemia: successful therapy with combination caspofungin and liposomal amphotericin. *Cancer* 2003;97:1025-1032. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12569602>.



631. Kontoyiannis DP, Hachem R, Lewis RE, et al. Efficacy and toxicity of caspofungin in combination with liposomal amphotericin B as primary or salvage treatment of invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Cancer* 2003;98:292-299. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12872348>.
632. Marr KA, Boeckh M, Carter RA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004;39:797-802. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15472810>.
633. Maertens J, Glasmacher A, Herbrecht R, et al. Multicenter, noncomparative study of caspofungin in combination with other antifungals as salvage therapy in adults with invasive aspergillosis. *Cancer* 2006;107:2888-2897. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17103444>.
634. Denning DW, Marr KA, Lau WM, et al. Micafungin (FK463), alone or in combination with other systemic antifungal agents, for the treatment of acute invasive aspergillosis. *J Infect* 2006;53:337-349. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16678903>.
635. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;162:81-89. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25599346>.
636. Miceli MH, Kauffman CA. Isavuconazole: A New Broad-Spectrum Triazole Antifungal Agent. *Clin Infect Dis* 2015;61:1558-1565. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26179012>.
637. Maertens JA, Raad II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2016;387:760-769. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26684607>.
638. Patterson TF, Thompson GR, 3rd, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;63:e1-e60. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27365388>.
639. Greenberg RN, Mullane K, van Burik JAH, et al. Posaconazole as salvage therapy for zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:126-133. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16377677>.
640. Pitisuttithum P, Negroni R, Graybill JR, et al. Activity of posaconazole in the treatment of central nervous system fungal infections. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:745-755. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16135526>.
641. Raad II, Graybill JR, Bustamante AB, et al. Safety of long-term oral posaconazole use in the treatment of refractory invasive fungal infections. *Clin Infect Dis* 2006;42:1726-1734. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16705579>.
642. Raad II, Hachem RY, Herbrecht R, et al. Posaconazole as salvage treatment for invasive fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions. *Clin Infect Dis* 2006;42:1398-1403. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16619151>.
643. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007;44:2-12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17143808>.
644. Imhof A, Balajee SA, Fredricks DN, et al. Breakthrough fungal infections in stem cell transplant recipients receiving voriconazole. *Clin Infect Dis* 2004;39:743-746. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15356792>.
645. Marty FM, Cosimi LA, Baden LR. Breakthrough zygomycosis after voriconazole treatment in recipients of hematopoietic stem-cell transplants. *N Engl J Med* 2004;350:950-952. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14985500>.
646. Kontoyiannis DP, Wessel VC, Bodey GP, Rolston KV. Zygomycosis in the 1990s in a tertiary-care cancer center. *Clin Infect Dis* 2000;30:851-856. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10852735>.

647. Marr KA, Carter RA, Crippa F, et al. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34:909-917. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11880955>.
648. van Burik J-AH, Hare RS, Solomon HF, et al. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis* 2006;42:61-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16511748>.
649. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis* 2016;16:828-837. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26969258>.
650. Boutati EI, Anaissie EJ. *Fusarium*, a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy: ten years' experience at a cancer center and implications for management. *Blood* 1997;90:999-1008. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9242529>.
651. Kontoyiannis DP, Bodey GP, Hanna H, et al. Outcome determinants of fusariosis in a tertiary care cancer center: the impact of neutrophil recovery. *Leuk Lymphoma* 2004;45:139-141. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15061210>.
652. Nucci M, Marr KA, Queiroz-Telles F, et al. *Fusarium* infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2004;38:1237-1242. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15127334>.
653. Jahagirdar BN, Morrison VA. Emerging fungal pathogens in patients with hematologic malignancies and marrow/stem-cell transplant recipients. *Semin Respir Infect* 2002;17:113-120. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12070830>.
654. Walsh TJ, Groll A, Hiemenz J, et al. Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens. *Clin Microbiol Infect* 2004;10 Suppl 1:48-66. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14748802>.
655. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, et al. Voriconazole treatment for less common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* 2003;36:1122-1131. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12715306>.
656. Perfect JR. Treatment of non-*Aspergillus* moulds in immunocompromised patients, with amphotericin B lipid complex. *Clin Infect Dis* 2005;40 Suppl 6:S401-408. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15809926>.
657. Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Mellado E, et al. Head-to-head comparison of the activities of currently available antifungal agents against 3,378 Spanish clinical isolates of yeasts and filamentous fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:917-921. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16495251>.
658. Espinel-Ingroff A, Johnson E, Hockey H, Troke P. Activities of voriconazole, itraconazole and amphotericin B in vitro against 590 moulds from 323 patients in the voriconazole Phase III clinical studies. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:616-620. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18222957>.
659. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997;15:139-147. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8996135>.
660. Kuhlman JE, Fishman EK, Burch PA, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia. The contribution of CT to early diagnosis and aggressive management. *Chest* 1987;92:95-99. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3595255>.
661. Maertens J, Van Eldere J, Verhaegen J, et al. Use of circulating galactomannan screening for early diagnosis of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients. *J Infect Dis* 2002;186:1297-1306. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12402199>.
662. Ascoglu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002;34:7-14. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11731939>.
663. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hematopoietic Growth Factors Version 2.2023. 2023. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org).

664. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Management of Immunotherapy-Related Toxicities Version 2.2023. 2023. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
665. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) Version 1.2023 — March 31, 2023. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
666. Otani IM, Lehman HK, Jongco AM, et al. Practical guidance for the diagnosis and management of secondary hypogammaglobulinemia: A Work Group Report of the AAAAI Primary Immunodeficiency and Altered Immune Response Committees. *J Allergy Clin Immunol* 2022; V149; N5:1525-1559. DOI: [10.1016/j.jaci.2022.01.025](https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.01.025)
667. Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). 16 December 2021 EMA/CHMP/BPWP/94038/2007 Rev. 6 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). [Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration \(IVIg\) \(europa.eu\)](http://www.europa.eu)
668. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1143-1238. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19747629>.
669. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections Version 3.2022 — October 28, 2022. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
670. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2020;40:24-64.
671. Hoyt KJ, Chatila TA, Notarangelo LD, Hazen MM, Janssen E, Henderson LA. The immunologic features of patients with early-onset and polyautoimmunity. *Clin Immunol* 2020;211:108326.
673. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, Pham HP, Schneiderman J, Witt V, Wu Y, Zantek ND, Dunbar NM, Schwartz GEJ. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher* 2019;34:171-354
674. Dhalla F, Misbah SA. Secondary antibody deficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15:505-13.
675. Hill JA, Giralt S, Torgerson TR, Lazarus HM. CAR-T - and a side order of IgG, to go? - immunoglobulin replacement in patients receiving CAR-T cell therapy. *Blood Rev* 2019;38:100596.
676. Roberts DM, Jones RB, Smith RM, Alberici F, Kumaratne DS, Burns S, et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. *J Autoimmun* 2015;57:60-5.
677. Barmettler S, Ong M-S, Farmer JR, Choi H, Walter J. Association of immunoglobulin levels, infectious risk, and mortality with rituximab and hypogammaglobulinemia. *JAMA Netw Open* 2018;1:e184169.
678. Yang N, Farmer J, Barmettler S. Retrospective analysis of the immunologic evaluation in patients receiving ocrelizumab. *J Clin Immunol* 2020;40:1-163.
679. Hauk M, McGoey B, Michelis M. M255 Persistent hypogammaglobulinemia following obinutuzumab treatment for chronic lymphocytic leukemia. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123:S111.
680. Mahevas M, Azzaoui I, Crickx E, Canoui-Poitrine F, Gobert D, Languille L, et al. Efficacy, safety and immunological profile of combining rituximab with belimumab for adults with persistent or chronic immune thrombocytopenia: results from a prospective phase 2b trial. *Haematologica* 2021 Sep 1;106(9):2449-57. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.259481>.

681. Christou EAA, Giardino G, Worth A, Ladomenou F. Risk factors predisposing to the development of hypogammaglobulinemia and infections post-rituximab. *Int Rev Immunol* 2017;36:352-9.
682. Boleto G, Avouac J, Wipff J, Forien M, Dougados M, Roux C, et al. Predictors of hypogammaglobulinemia during rituximab maintenance therapy in rheumatoid arthritis: a 12-year longitudinal multi-center study. *Semin Arthritis Rheum* 2018;48:149-54.
683. Besada E, Koldingsnes W, Nossent JC. Serum immunoglobulin levels and risk factors for hypogammaglobulinaemia during long-term maintenance therapy with rituximab in patients with granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1818-24.
684. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 vaccines for moderately or severely immunocompromised people. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/immuno.html>. Accessed November 7, 2021.
685. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev* 2005;31:456-73.
686. Dorner T, Shock A, Goldenberg DM, Lipsky PE. The mechanistic impact of CD22 engagement with epratuzumab on B cell function: implications for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2015;14:1079-86.
687. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;373:1207-19.
688. Cordeiro A, Bezerra ED, Hirayama AV, Hill JA, Wu QV, Voutsinas J, et al. Late events after treatment with CD19-targeted chimeric antigen receptor modified T cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020;26:26-33.
689. Sun C, Tian X, Lee YS, Gunti S, Lipsky A, Herman SEM, et al. Partial reconstitution of humoral immunity and fewer infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *Blood* 2015;126:2213-9.
690. Orłowski RZ. The ubiquitin proteasome pathway from bench to bedside. *Hematology* 2005;2005:220-5.
691. Castelino DJ, McNair P, Kay TW. Lymphocytopenia in a hospital population— what does it signify? *Aust N Z J Med* 1997;27:170-4.
692. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Treatment of hypogammaglobulinemia in adults: a scoring system to guide decisions on immunoglobulin replacement. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1699-701.
693. Stump SE, Schepers AJ, Jones AR, Alexander MD, Auten JJ. Comparison of weight-based dosing strategies for intravenous immunoglobulin in patients with hematologic malignancies. *Pharmacotherapy* 2017;37:1530-6.
694. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: a review of evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:S1-46.
695. Dhalla F, Lucas M, Schuh A, Bhole M, Jain R, Patel SY, et al. Antibody deficiency secondary to chronic lymphocytic leukemia: should patients be treated with prophylactic replacement immunoglobulin? *J Clin Immunol* 2014;34: 277-82.
696. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: a meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol* 2010;137:21-30.
697. Oscier D, Dearden C, Eren E, Erem E, Fegan C, Follows G, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2012;159:541-64.
698. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26:v78-84.
699. Kaplan B, Bonagura VR. Secondary hypogammaglobulinemia: an increasingly recognized complication of treatment with immunomodulators and after solid organ transplantation. *Immunol Allergy Clin North Am* 2019;39:31-47.

700. Shock A, Humphreys D, Nimmerjahn F. Dissecting the mechanism of action of intravenous immunoglobulin in human autoimmune disease: lessons from therapeutic modalities targeting Fcγ receptors. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:492-500.
701. Srivastava S, Wood P. Secondary antibody deficiency—causes and approach to diagnosis. *Clin Med (Lond)* 2016;16:571-6.
702. Australia National Blood Authority. Acquired hypogammaglobulinaemia secondary to haematological malignancies, or post-haemopoietic stem cell transplantation (HSCT). 2020. Available at: <https://www.criteria.blood.gov.au/Medical Condition/View/2621>. Accessed June 6, 2021.
703. National Institute for Health and Care Excellence. Myeloma: diagnosis and management. 2016. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/evidence/full-guideline-2306487277>. Accessed June 6, 2021.
704. Patel SY, Carbone J, Jolles S. The expanding field of secondary antibody deficiency: causes, diagnosis, and management. *Front Immunol* 2019;10:33.
705. Chapel HM, Lee M. The use of intravenous immune globulin in multiple myeloma. *Clin Exp Immunol* 1994;97:21-4.
706. Park S, Jung CW, Jang JH, Kim SJ, Kim WS, Kim K. Incidence of infection according to intravenous immunoglobulin use in autologous hematopoietic stem cell transplant recipients with multiple myeloma. *Transpl Infect Dis* 2015;17:679-87.
707. Ueda M, Berger M, Gale RP, Lazarus HM. Immunoglobulin therapy in hematologic neoplasms and after hematopoietic cell transplantation. *Blood Rev* 2018; 32:106-15.
708. Na I-K, Buckland M, Agostini C, Edgar JDM, Friman V, Michallet M, et al. Current clinical practice and challenges in the management of secondary immunodeficiency in hematological malignancies. *Eur J Haematol* 2019;102:447.
709. Vacca A, Melaccio A, Sportelli A, Solimando AG, Dammacco F, Ria R. Subcutaneous immunoglobulins in patients with multiple myeloma and secondary hypogammaglobulinemia: a randomized trial. *Clin Immunol* 2018;191:1.
710. Kay NE. Abnormal T-cell subpopulation function in CLL: excessive suppressor (T<sub>γ</sub>) and deficient helper (T<sub>μ</sub>) activity with respect to B-cell proliferation. *Blood* 1981;57:418-20.
711. Hersey P, Wotherspoon J, Reid G, Gunz FW. Hypogammaglobulinaemia associated with abnormalities of both B and T lymphocytes in patients with chronic lymphatic leukaemia. *Clin Exp Immunol* 1980;39:698-707.
712. Sampalo A, Navas G, Medina F, Segundo C, Camara C, Brieva JA. Chronic lymphocytic leukemia B cells inhibit spontaneous Ig production by autologous bone marrow cells: role of CD95-CD95L interaction. *Blood* 2000;96:3168-74.
713. Dighiero G. An attempt to explain disordered immunity and hypogammaglobulinemia in B-CLL. *Nouv Rev Fr Hemato.*
714. Chapel H, Dicato M, Gamm H, Brennan V, Ries F, Bunch C, et al. Immunoglobulin replacement in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a comparison of two dose regimes. *Br J Haematol* 1994;88:209-12.
715. Anaissie EJ, Kontoyiannis DP, O'Brien S, Kantarjian H, Robertson L, Lerner S, et al. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine. *Ann Intern Med* 1998;129:559-66.
716. Gottenberg J-E, D'Erner T, Bootsma H, Devauchelle-Pensec V, Bowman SJ, Mariette X, et al. Efficacy of epratuzumab, an anti-CD22 monoclonal IgG antibody, in systemic lupus erythematosus patients with associated Sjögren's syndrome: post hoc analyses from the EMBODY trials. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70:763-73.
717. Sinisalo M, Aittoniemi J, Oivanen P, K€ayhty H, Olander RM, Vilpo J. Response to vaccination against different types of antigens in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2001;114:107-10.
718. Friman V, Winqvist O, Blimark C, Langerbeins P, Chapel H, Dhalla F. Secondary immunodeficiency in lymphoproliferative malignancies. *Hematol Oncol* 2016;34: 121-32.

719. Orange JS, Ballou M, Stiehm ER, Ballas ZK, Chinen J, De La Morena M, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: a working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:S1-24.
720. Agostini C, Blau I-W, Kimby E, Plesner T Prophylactic immunoglobulin therapy in secondary immune deficiency—an expert opinion. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12:921-6
721. Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13:106-11.
722. De Angelis F, Tosti ME, Capria S, Russo E, D’Elia GM, Annechini G, et al. Risk of secondary hypogammaglobulinaemia after rituximab and fludarabine in indolent non-Hodgkin lymphomas: a retrospective cohort study. *Leuk Res* 2015;39: 1382-8.
723. Takata T, Suzumiya J, Ishikawa T, Takamatsu Y, Ikematsu H, Tamura K. Attenuated antibody reaction for the primary antigen but not for the recall antigen of influenza vaccination in patients with non-Hodgkin B-cell lymphoma after the administration of rituximab-CHOP. *J Clin Exp Hematop* 2009;49:9-13.
724. Musto P, Brugiattelli M, Carotenuto M. Prophylaxis against infections with intravenous immunoglobulins in multiple myeloma. *Br J Haematol* 1995;89:94.
725. 180. Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2009;50: 764-72.
726. Ashihara E, Shimazaki C, Yamagata N, Hirata T, Okawa K, Oku N, et al. Reconstitution of lymphocyte subsets after peripheral blood stem cell transplantation: two-color flow cytometric analysis. *Bone Marrow Transplant* 1994;13:377-81.
727. Talmadge JE, Reed E, Ino K, Kessinger A, Kuszynski C, Heimann D, et al. Rapid immunologic reconstitution following transplantation with mobilized peripheral blood stem cells as compared to bone marrow. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19:161-72.
728. Lim SH, Esler WV, Zhang Y, Zhang J, Periman PO, Burris C, et al. B-cell depletion for 2 years after autologous stem cell transplant for NHL induces prolonged hypogammaglobulinemia beyond the rituximab maintenance period. *Leuk Lymphoma* 2008;49:152-3.
729. Koehne G, Zeller W, Stocksclaeder M, Zander AR. Phenotype of lymphocyte subsets after autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:149-56.
730. Bosch M, Khan FM, Storek J. Immune reconstitution after hematopoietic cell transplantation. *Curr Opin Hematol* 2012;19:324-35.
731. Manz RA, Thiel A, Radbruch A. Lifetime of plasma cells in the bone marrow. *Nature* 1997;388:133-4.
732. Storek J. Immunological reconstitution after hematopoietic cell transplantation —its relation to the contents of the graft. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8:583-97.
733. Berger M, Figari O, Bruno B, Raiola A, Dominietto A, Fiorone M, et al. Lymphocyte subsets recovery following allogeneic bone marrow transplantation (BMT): CD41 cell count and transplant-related mortality. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:55-62.
734. Inaba H, Hartford CM, Pei D, Posner MJ, Yang J, Hayden RT, et al. Longitudinal analysis of antibody response to immunization in paediatric survivors after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2012;156: 109-17.
735. Kim DH, Sohn SK, Won DI, Lee NY, Suh JS, Lee KB. Rapid helper T-cell recovery above  $200 \times 10^6/l$  at 3 months correlates to successful transplant outcomes after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2006;37: 1119-28.
736. 1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000;30: S29-65.



737. Bhella S, Majhail NS, Betcher J, Costa LJ, Daly A, Dandoy CE, et al. Choosing wisely BMT: American Society for Blood and Marrow Transplantation and Canadian Blood and Marrow Transplant Group's list of 5 tests and treatments to question in blood and marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24:909-13.
738. Brudno JN, Kochenderfer JN. Recent advances in CAR T-cell toxicity: mechanisms, manifestations and management. *Blood Rev* 2019;34:45-55.
739. Bhoj VG, Arhontoulis D, Wertheim G, Capobianchi J, Callahan CA, Ellebrecht CT, et al. Persistence of long-lived plasma cells and humoral immunity in individuals responding to CD19-directed CAR.
740. Kochenderfer JN, Somerville RPT, Lu T, Yang JC, Sherry RM, Feldman SA, et al. Long-duration complete remissions of diffuse large B cell lymphoma after antiCD19 chimeric antigen receptor T cell therapy. *Mol Ther* 2017;25:2245-53.
741. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak O, et al. Chimeric  $\epsilon$  antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 2017;377: 2545-54.
742. Park JH, Romero FA, Taur Y, Sadelain M, Brentjens RJ, Hohl TM, et al. Cytokine release syndrome grade as a predictive marker for infections in patients with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with chimeric antigen receptor T cells. *Clin Infect Dis* 2018;67:533-40.
743. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med* 2014; 371:1507-17.
744. Kay NE. Abnormal T-cell subpopulation function in CLL: excessive suppressor (T gamma) and deficient helper (T mu) activity with respect to B-cell proliferation. *Blood* 1981;57:418-20.
745. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019;380:45-56.
746. Los-Arcos I, Iacoboni G, Aguilar-Guisado M, Alsina-Manrique L, Diaz de Heredia C, Fortuny-Guasch C, et al. Recommendations for screening, monitoring, prevention, and prophylaxis of infections in adult and pediatric patients receiving CAR T-cell therapy: a position paper. *Infection* 2021;49:215-31.
747. Halliley JL, Tipton CM, Liesveld J, Rosenberg AF, Darce J, Gregoretti IV, et al. Long-lived plasma cells are contained within the CD19(2)CD38(hi)CD138(1) subset in human bone marrow. *Immunity* 2015;43:132-45.
748. Pescovitz MD, Torgerson TR, Ochs HD, Ocheltree E, McGee P, Krause-Steinrauf H, et al. Effect of rituximab on human in vivo antibody immune responses. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1295-302.e5.
749. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Version 3.2023 — June 12, 2023 Continue Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
750. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Multiple Myeloma Version 3.2023 — December 8, 2022. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
751. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) B-Cell Lymphomas Version 5.2023 — July 7, 2023. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
752. Sullivan KM, Dykewicz CA, Longworth DL, et al. Preventing opportunistic infections after hematopoietic stem cell transplantation: the Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, and American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines and beyond. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2001:392-421. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11722995>.