

FEN'de Dirençli Bakteriyel Enfeksiyonlar

Dr. Duygu MERT

**Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji
Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği**

10 Aralık 2025

TÜRKİYE
EKMUD

2006

TÜRKİYE ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ UZMANLIK DERNEĞİ

Sunum planı

- **FEN tanımı**
- **FEN epidemiyolojisi**
- **FEN patogenezi**
- **FEN yönetimi**
- **FEN antibiyotik tedavisi**

Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update

Randy A. Taplitz, Erin B. Kennedy, Eric J. Bow, Jennie Crews, Charise Gleason, Douglas K. Hawley, Amelia A. Langston, Loretta J. Nastoupil, Michelle Rajotte, Kenneth Rolston, Lynne Strasfeld, and Christopher R. Flowers

Box 1. Definitions of fever and neutropenia

Fever in neutropenic patients is defined as a single oral temperature of $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ (101°F) or a temperature of $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) sustained over a 1-hour period.⁷ Neutropenia is defined as an absolute neutrophil count $< 1,000/\mu\text{L}$ (equivalent to $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$), severe neutropenia as absolute neutrophil count $< 500/\mu\text{L}$ (equivalent to $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$), and profound neutropenia as $< 100/\mu\text{L}$ (equivalent to $< 0.1 \times 10^9/\text{L}$). The period of neutropenia is considered protracted if it lasts for ≥ 7 days.

FEN epidemiyoloji

- Solid tümörlerde %5 ile %10
 - Hematolojik malignitelerde %20 ile %25
 - Akut lösemilerde %85 ile %95 oranında nötropenik ateş gelişir
-
- Culakova E, Thota R, Poniewierski MS, Kuderer NM, Wogu AF, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Patterns of chemotherapy-associated toxicity and supportive care in US oncology practice: a nationwide prospective cohort study. Cancer Med.2014;3(2):434-44.
 - Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, Kuderer NM, Langston AA, Marr KA, Rolston KV, Ramsey SD. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2013;31(6):794-810.

FEN epidemiyoloji

- %20 ile %30'unda bir enfeksiyon odağı belirlenir
- Enfeksiyonun tek kanıtı, hastaların %10 ile %25'inde belgelenen bakteriyemidir
- Enfeksiyonların yaklaşık %80'i hastanın endojen florasından kaynaklanır

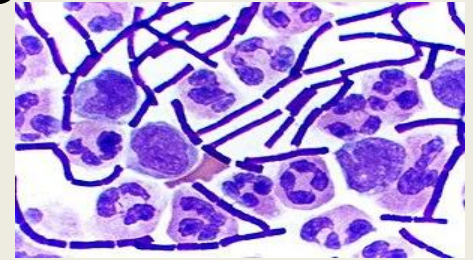
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis. 2011;52(4):e56.
- Pizzo PA . Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N Engl J Med. 1993;328(18):1323.

FEN patogenezi

- Kemoterapinin mukozal bariyerler ve immün sistem üzerine doğrudan etkisi
- Altta yatan maligniteyle ilgili konak savunmasında bozulmalar

Bakteriyel patojenler

- Bakteriyemi etkeni Gram-pozitif bakterilerin Gram-negatif bakterilere oranı yaklaşık 60:40'tır.
- **Polimikrobiyal enfeksiyonların sıklığı artmaktadır.**



- Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, Livermore DM, Averbuch D, Cordonnier C, Akova M, Fourth European Conference on Infections in Leukemia Group (ECIL-4), a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ELN and ESGICH/ESCMID. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. Infect. 2014;68(4):321.
- Pagano L, Caira M, Nosari A, et al. Etiology of febrile episodes in patients with acute myeloid leukemia: results from the Hema e-Chart Registry. Arch Intern Med. 2011 Sep;171(16):1502-3.

Range of pathogens encountered in febrile neutropenic patients

Commonly cultured organisms	Less commonly cultured organisms	Additional organisms
Gram-negative bacteria	Gram-negative bacteria	Fungi
<i>Escherichia coli</i>	<i>Proteus</i> spp	<i>Cryptococcus</i> spp
<i>Klebsiella</i> spp	<i>Haemophilus</i> spp	<i>Histoplasma capsulatum</i>
<i>Enterobacter</i> spp	<i>Serratia</i> spp	<i>Coccidioides</i> spp
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	Mucorales
<i>Citrobacter</i> spp	<i>Capnocytophaga canimorsus</i>	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (formerly <i>P. carinii</i>)
<i>Acinetobacter</i> spp	<i>Legionella</i> spp	Viruses
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Moraxella</i> spp	Herpes simplex virus 1,2
Gram-positive bacteria	Gram-positive bacteria	Varicella-zoster virus
Coagulase-negative staphylococci	<i>Bacillus</i> spp	Cytomegalovirus
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	Epstein-Barr virus
<i>Enterococcus</i> spp	<i>Stomatococcus</i> spp	Human herpesvirus 6
Viridans group streptococci	<i>Corynebacterium jeikeium</i>	Enteroviruses
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		Respiratory syncytial virus
<i>Streptococcus pyogenes</i>		Influenza virus
Other bacteria		Parainfluenza virus
<i>Clostridioides difficile</i>		Other
Anaerobes		<i>Babesia</i> spp
Mycobacteria		<i>Plasmodium</i> spp (the cause of malaria)
Fungi		<i>Toxoplasma</i> spp
<i>Aspergillus</i> spp		<i>Strongyloides stercoralis</i>
<i>Candida</i> spp		<i>Nocardia</i> spp

Bloodstream infections in neutropenic patients with haematological malignancies

Ana Sofia Carvalho¹, Diana Lagana², Jennifer Catford¹, David Shaw¹, Narin Bak³

Affiliations + expand

PMID: 31586572 DOI: 10.1016/j.idh.2019.08.006

NEX

255 nötropenik hastada 355 KDE değerlendirilmiş

Viridans streptokok ve *Enterococcus* türleri baskın
Gram-pozitifler

VRE baskın *Enterococcus* türü

Bloodstream infections in neutropenic patients with haematological malignancies

Ana Sofia Carvalho¹, Diana Lagana², Jennifer Catford¹, David Shaw¹, Narin Bak³

Affiliations + expand

PMID: 31586572 DOI: 10.1016/j.idh.2019.08.006

NEX

Escherichia coli baskın Gram-negatif ve %7,1'inde ESBL pozitif

KDE'ü etkeni VRE ve ÇİD Gram-negatif bakteri insidansında artış saptanmış

FEN Tanı

- Son yıllarda mikroorganizmaların klasik yöntemlere ilave olarak hızlı tanımlanmasında moleküler yöntemler ön plana çıkmaktadır.

Plasma Microbial Cell-free DNA Next-generation Sequencing in the Diagnosis and Management of Febrile Neutropenia

- **Karius mikrobiyal cell-free DNA sekanslama testinin (KT) FEN’de enfeksiyöz etyolojiyi tanımlama ve antimikrobiyal yönetim üzerindeki etkisi değerlendirilmiş**
- 55 FEN hastası alınmış

Plasma Microbial Cell-free DNA Next-generation Sequencing in the Diagnosis and Management of Febrile Neutropenia

- KT sonuçları, kan kültürü (KK) ve standart mikrobiyolojik test sonuçları ile karşılaştırılmış
- KT'in duyarlılığı %85 (41/48) ve özgüllüğü %100 (14/14) bulunmuş
- KT'de (%87) tanı süresi daha kısaymış
- **KT, FEN tanı ve tedavisinin optimizasyonunda umut vaat ediyormuş.**

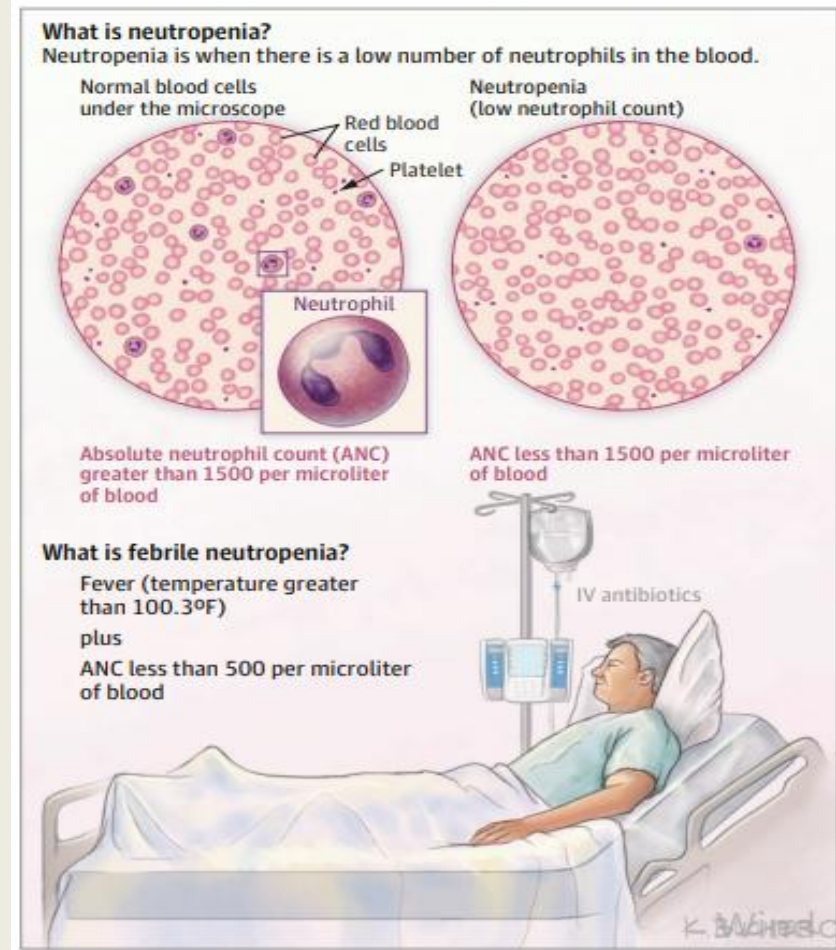
Pathogen Detection by Metagenomic Next-Generation Sequencing During Neutropenic Fever in Patients With Hematological Malignancies

Eduard Schulz¹, Silke Grumaz², Stefan Hatzl¹, Maximilian Gornicec³, Thomas Valentin³, Bianca Huber-Kraßnitzer¹, Lisa Kriegl³, Barbara Uhl¹, Alexander Deutsch¹, Hildegard Greinix¹, Robert Krause³, Peter Neumeister¹

FEN epizodlarında metagenomik yeni nesil dizileme testi (mNGS) (DISQVER testi) ile patojen tespiti, kan kültürlerinden iki kat daha yüksek hassasiyet ve geniş bir spektrum göstermiş

FEN yönetimi

- Primer profilaksi
- Sekonder profilaksi
- Ampirik tedavi
- Pre-emptive tedavi



FEN Tedavi

Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update

Randy A. Taplitz, Erin B. Kennedy, Eric J. Bow, Jennie Crews, Charise Gleason, Douglas K. Hawley, Amelia A. Langston, Loretta J. Nastoupil, Michelle Rajotte, Kenneth Rolston, Lynne Strasfeld, and Christopher R. Flowers

Outpatient Management of Fever and Neutropenia

PART I

Triage patients with fever seeking emergency medical care within 6 weeks of receiving chemotherapy

- Assume bacterial infection
- Document fever* and draw pretreatment blood samples

Within 15 minutes
of triage

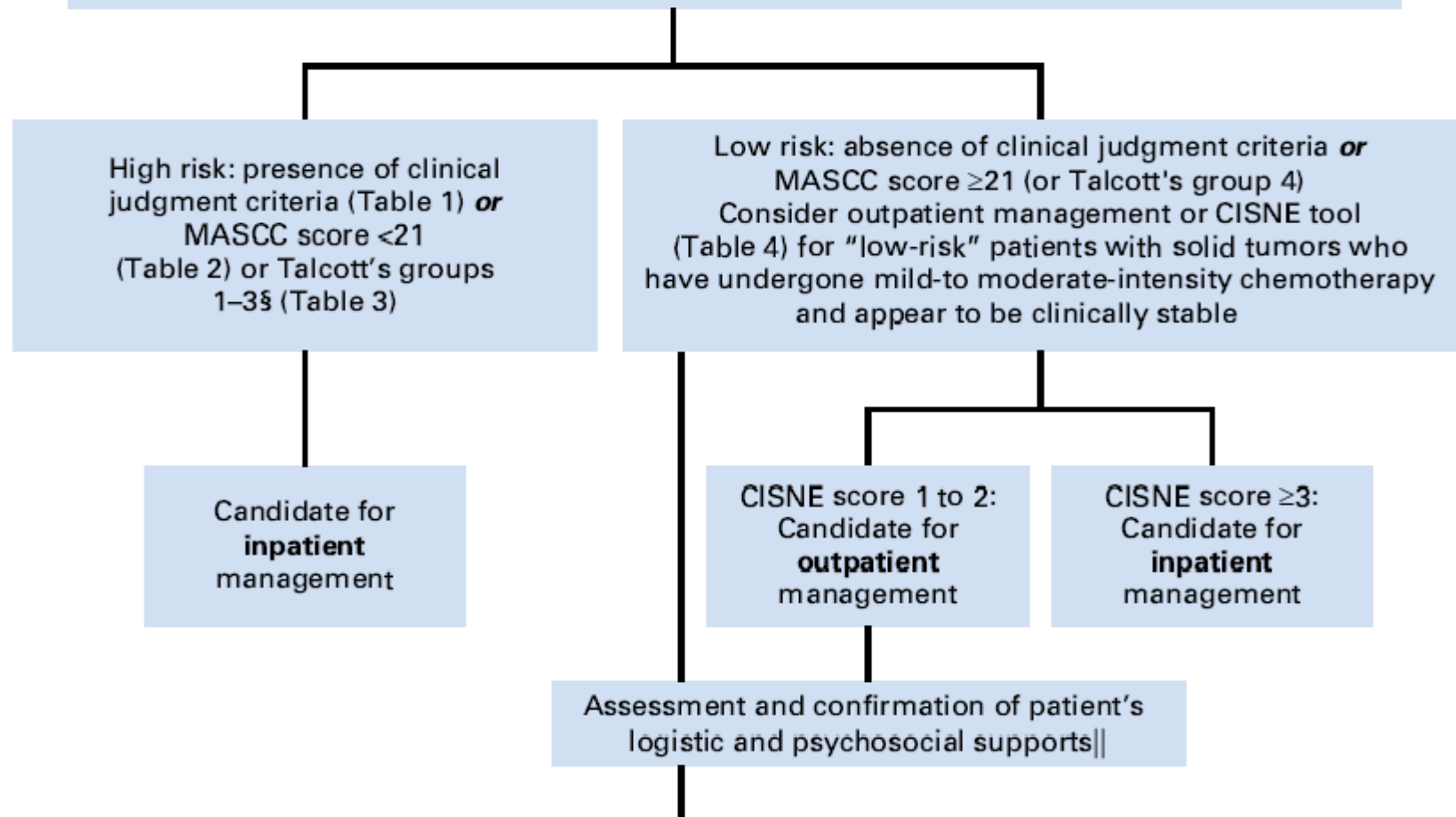
Conduct systematic assessment to maximize chances of establishing clinical and microbiologic diagnoses that may affect antibacterial choice and prognosis†

Within 1 hour
of triage

Administer empirical antibiotics‡

Identification of candidates for outpatient management

Assess level of risk for serious medical complications associated with febrile neutropenia, using clinical judgment criteria (Table 1), or a validated risk assessment tools (Tables 2–4)



Candidates for **outpatient** management¶:

- Administer the first dose of empiric therapy in the clinic, emergency department, or hospital department
- Oral empiric therapy with a fluoroquinolone (ie, ciprofloxacin or levofloxacin) plus amoxicillin/clavulanate (or plus clindamycin for those with a penicillin allergy) is recommended
- Patients should be observed for ≥ 4 hours before discharge

FEN Tedavi

- **FEN hastalarının triyajda ilk 1 saat içinde ampirik antibakteriyel tedaviyi aldıktan sonra ve taburculuktan önce 4 saat izlenmeleri önerilmektedir.**

FEN tedavi

- Ayaktan tedavide oral ampirik florokinolon + amoksisilin/klavulanat önerilir.
- Ampirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlandıktan 2 ile 3 gün sonra hastalar yeniden değerlendirilmelidir.

Antibiyotiklerin zamanlaması

- Uluslararası kılavuzlar, hastalara başvurudan sonra 60 dakika içinde ampirik antibakteriyel tedavinin başlanmasını önermektedir.
- **Bazı araştırmacılar, ilk ampirik antimikrobiyal tedavinin 30 dakika içinde uygulanmasını önerir.**

- Bell MS, Scullen P, McParlan D, et al. Neutropenic sepsis guidelines. Northern Ireland Cancer Network, Belfast 2010. p. 1-11.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008.. Crit Care Med. 2008;36(1):296.

Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*

Anand Kumar, MD; Daniel Roberts, MD; Kenneth E. Wood, DO; Bruce Light, MD; Joseph E. Parrillo, MD; Satendra Sharma, MD; Robert Suppes, BSc; Daniel Feinstein, MD; Sergio Zanotti, MD; Leo Taiberg, MD; David Gurka, MD; Aseem Kumar, PhD; Mary Cheang, MSc

Septik şoklu (%7'si nötropenik olan) 2731 hastayı kapsayan bir çalışmada, antimikrobiyallerin başlanmasında her saat gecikme sağ kalımı yaklaşık %8 oranında azaltmış

ORIGINAL CONTRIBUTION

Association of an emergency department febrile neutropenia intervention protocol with time to initial antibiotic treatment

Justin A. Seltzer MD¹ | Olga Frankfurt MD² | Demetrios N. Kyriacou MD, PhD^{1,3} 

FEN'de erken antibiyotik tedavisi, iyileşmiş klinik sonuçlarla ilişkili

Acil serviste antibiyotik tedavisine başlamak için geçen sürede önemli azalma saptanmış

FEN tedavi

- Ampirik tedavi en olası ve virülan patojenleri kapsamalıdır.
- Patojen bilinse de tedavi, olası diğer patojenleri kapsayan ampirik geniş spektrum sağlamalıdır.

- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america.. Clin Infect Dis. 2011;52(4):e56.

FEN tedavi

- ***Enterobacterales* ve *Pseudomonas aeruginosa***'yı hedef alan geniş spektrumlu β -laktam tedavisi, tedavinin temel taşıdır.
- Ampirik antibiyotik tedavisi, klinik stabilite ve yerel epidemiyoloji de dahil hastaya özgü risk faktörlerine göre seçilir.

- 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 Eur Conf On Infections In Leukemia. Haematol. 2013;98(12):1826–1835.

FEN tedavi

- Klinik olarak stabil hastalarda
 - ÇİD bakteriyel enfeksiyon veya kolonizasyon öyküsü olmayan
 - Dirençli bakteri prevalansının düşük olduğu merkezlerde
 - Piperasilin/tazobaktam veya anti-psödomonal sefalosporinler (sefepim, seftazidim) birinci basamak ajan olarak önerilmektedir.
-
- Boşnak C, Akova M. Febrile neutropenia management in high-risk neutropenic patients: a narrative review on antibiotic prophylaxis and empirical treatment, Expert Review of Anti-infective Therapy.

FEN tedavi

- Sefepim 3x2 g IV
 - Meropenem 3x1 g IV
 - İmipenem 4x500 mg IV
 - Piperacillin-tazobaktam 4x4,5 g IV
 - Seftazidim 3x2 g IV
-
- Gram-negatif bakterilerde artan direnç ve Gram-pozitiflere karşı sınırlı etkinlik nedeniyle seftazidim monoterapisinden kaçınılır.
-
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis. 2011;52(4):e56.

Is prolonged infusion of piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients associated with improved pharmacokinetic/pharmacodynamic and patient outcomes? An observation from the Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients (DALI) cohort

Mohd H Abdul-Aziz¹, Jeffrey Lipman², Murat Akova³, Matteo Bassetti⁴, Jan J De Waele⁵, George Dimopoulos⁶, Joel Dulhunty², Kirsi-Maija Kaukonen⁷, Despoina Koulenti⁸, Claude Martin⁹, Philippe Montravers¹⁰, Jordi Rello¹¹, Andrew Rhodes¹², Therese Starr¹³, Steven C Wallis¹, Jason A Roberts¹⁴; DALI Study Group

10 ülkede 68 yoğun bakım ünitesini kapsayan çok uluslu bir çalışmada, piperasilin-tazobaktam ve meropenem uzamış infüzyonunun, kısa infüzyona kıyasla %100 fT>MIC'e ulaşma olasılığını üç kat artırdığı bulunmuş.

Prolonged vs Intermittent Infusions of β -Lactam Antibiotics in Adults With Sepsis or Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis

Mohd H Abdul-Aziz¹, Naomi E Hammond^{2 3}, Stephen J Brett⁴, Menino O Cotta¹, Jan J De Waele⁵, Anthony Devaux⁶, Gian Luca Di Tanna^{6 7 8}, Joel M Dulhunty^{2 9 10 11}, Hatem Elkady¹², Lars Eriksson¹³, M Shahnaz Hasan¹⁴, Ayesha Bibi Khan¹⁵, Jeffrey Lipman^{1 9 16 17}, Xiaoqiu Liu^{6 18}, Giacomo Monti^{19 20}, John Myburgh^{2 21}, Emmanuel Novy^{22 23}, Shahed Omar¹⁵, Dorrilyn Rajbhandari², Claire Roger^{24 25}, Fredrik Sjövall^{26 27}, Irene Zaghi²⁸, Alberto Zangrillo^{19 20}, Anthony Delaney^{2 3}, Jason A Roberts^{1 9 17 29}

YBÜ'de sepsis veya septik şokla izlenen yetişkinlerde, uzun süreli β -laktam antibiyotik infüzyonunun, aralıklı infüzyona kıyasla 90 günlük mortalite riskini azalttığı saptanmış.

doi: 10.1016/j.cmi.2024.10.006. Epub 2024 Oct 19.

Efficacy of extended infusion of β -lactam antibiotics for the treatment of febrile neutropenia in haematologic patients (BEATLE): a randomized, multicentre, open-label, superiority clinical trial

Julia Laporte-Amargos¹, Francisco Carmona-Torre², Maria Huguet³, Pedro Puerta-Alcalde⁴, Raul Rigo-Bonnin⁵, Marta Ulldemolins⁶, Montserrat Arnan⁷, Jose Luis Del Pozo⁸, Anna Torrent³, Carolina Garcia-Vidal⁴, Natàlia Pallarès⁹, Cristian Tebé¹⁰, Carme Muñoz¹¹, Fe Tubau¹², Ariadna Padullés¹³, Ana-Maria Sureda¹⁴, Jordi Carratalà¹⁵, Carlota Gudiol¹⁶

Çoğunluğu hematolojik maligniteli 150 hastada sefepim, piperasilin-tazobaktam ve meropenem kullanımı değerlendirilmiştir.

Uzamış ve kısa infüzyon arasında 5. günde tedavi başarısında anlamlı bir fark gözlenmemiş.

Çalışma, FEN'de β -laktamların ampirik uzamış infüzyonunun rutin kullanımını desteklememiş.

FEN tedavi

- Nekrotizan mukozit
- Sinüzit
- Periodontal selülit
- Perirektal selülit
- Karın içi enfeksiyon (tiflit)
- Pelvik enfeksiyon veya anaerobik bakteriyemi varsa **anaeroblari kapsamalıdır.**



FEN tedavi



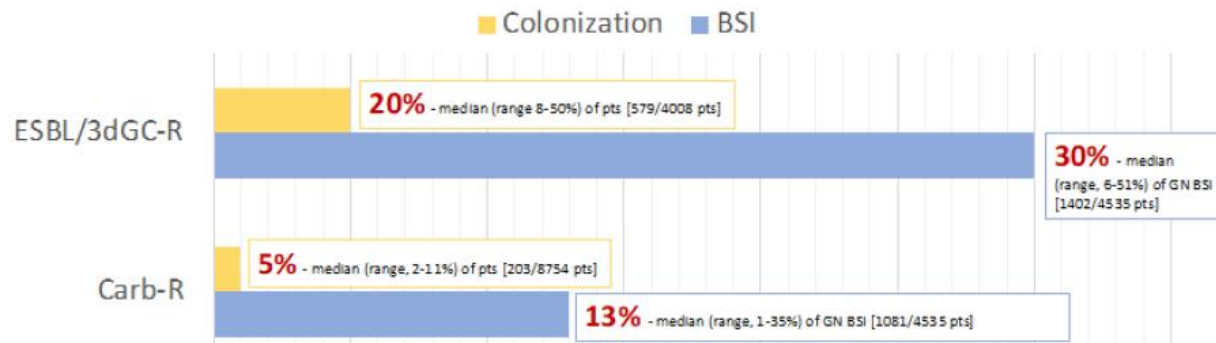
- Tek ajan, dirençli mikroorganizmalara neden olabilir.
- ÇİD Gram-negatif bakteri enfeksiyonlarının artan sıklığı, β -laktamaz inhibitörleri ile ileri sefalosporin veya karbapenem kombinasyonlarının kullanımını gerektirebilir.

- Johnson MP, Ramphal R. Beta-lactam-resistant *Enterobacter* bacteremia in febrile neutropenic patients receiving monotherapy. J Infect Dis. 1990;162(4)

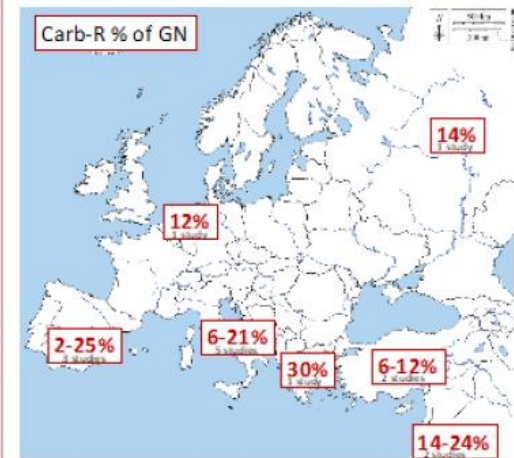
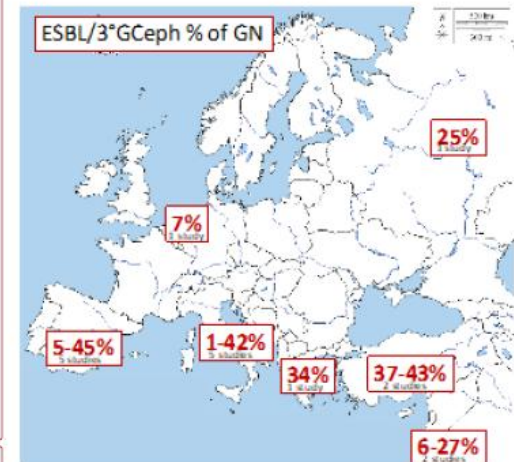
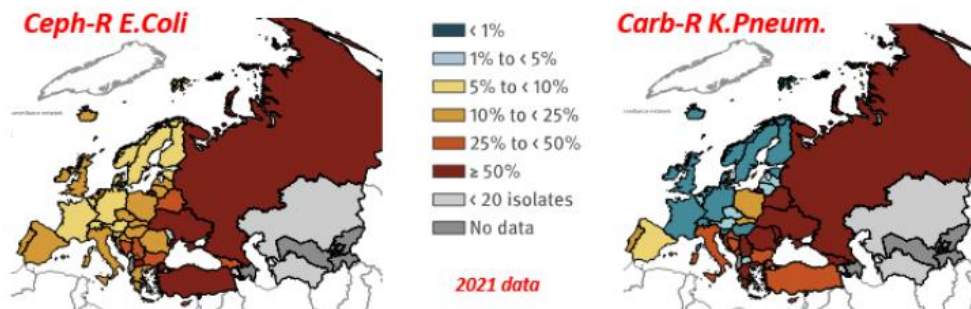
Epidemiology of resistance

HM/HSCT pts, Europe, publications 2011-2024 (42 studies)

Mainly from South-Eastern countries/high resistance settings



General population: Increase of **Ceph-R *E. coli*** and **Carb-R *K. pneumoniae*** (ECDC-WHO)



10th European conference on infections in leukemia. Bacterial: febrile neutropenia – duration of therapy - new drugs [internet]. [cited 2025 Jan 30].

FEN tedavi

Karbapenemlerin ampirik rejim olarak endike olduğu durumlar

1. Sepsis/septik şok ile başvuran ve karbapeneme dirençli bakterilerle bilinen bir kolonizasyonu veya önceki enfeksiyonu olmayan kritik hastalar
2. Bilinen kolonizasyon veya daha önce geçirilmiş enfeksiyon
 - a. ESBL üreten *Enterobacterales*
 - b. Daha dar spektrumlu β -laktamlara dirençli Gram-negatifler
3. FEN başlangıcında ESBL üretenlere bağlı enfeksiyon prevalansının yüksek olduğu merkezler

FEN tedavi

- Kültür sonuçları elde edilene kadar,
- Özellikle sepsis, septik şok veya dirençli Gram-negatif enfeksiyon şüphesi olan vakalarda,
- Aminoglikozit bazlı kombinasyon tedavisinin güvenli ve etkili bir yaklaşım olduğu belirtilmektedir.

- 10th European conference on infections in leukemia. Bacterial: febrile neutropenia – duration of therapy - new drugs [internet]. [cited 2025 Jan 30].

Impact of Empirical Antibiotic Regimens on Mortality in Neutropenic Patients with Bloodstream Infection Presenting with Septic Shock

Mariana Chumbita ^{# 1}, Pedro Puerta-Alcalde ^{# 1}, Carlota Gudiol ^{2 3 4}, Nicole Garcia-Pouton ¹, Júlia Laporte-Amargós ^{2 4}, Andrea Ladino ⁵, Adaia Albasanz-Puig ^{2 4}, Cristina Helguera ⁶, Alba Bergas ², Ignacio Grafia ⁵, Enric Sastre ², María Suárez-Lledó ⁷, Xavier Durà ^{2 4}, Carlota Jordán ¹, Francesc Marco ^{8 9}, Maria Condom ¹⁰, Pedro Castro ¹¹, Jose A Martínez ¹, Josep Mensa ¹, Alex Soriano ¹, Jordi Carratalà ^{2 4}, Carolina Garcia-Vidal ¹

SKDE'lu 1563 FEN hastasının 257'i septik şokla başvurmuş.

Septik şoklu hastalara uygunsuz ampirik antibiyotik tedavi verildiğinde son derece yüksek mortalite ile ilişkiliymiş.

β-laktam ve amikasin kombinasyon tedavisi en iyi sonucu vermiş.

Impact of the Inclusion of an Aminoglycoside to the Initial Empirical Antibiotic Therapy for Gram-Negative Bloodstream Infections in Hematological Neutropenic Patients: a Propensity-Matched Cohort Study (AMINOLACTAM Study)

A Albasanz-Puig^{1 2 3}, C Gudiol^{1 2 3 4 5}, P Puerta-Alcalde^{3 6}, C M Ayaz⁷, M Machado⁸, F Herrera⁹, P Martín-Dávila¹⁰, J Laporte-Amargós^{1 2 3}, C Cardozo⁶, M Akova⁷, A Álvarez-Uría⁸, D Torres⁹, J Fortún¹⁰, C García-Vidal^{3 6}, P Muñoz⁸, A Bergas¹, H Pomares¹¹, S Mercadal¹¹, X Durà-Miralles^{1 2 3}, E García-Lerma¹², N Pallarès¹², J Carratalà^{1 2 3 4}

Kombinasyon tedavisi grubunda monoterapiye kıyasla daha düşük 7 günlük ölüm oranı gözlenmiş.

Aminoglikozitler ortalama 2 gün kullanılmış ve nefrotoksisite ile ilişkilendirilmemiş; bu da kısa süreli kullanımın toksisite endişesini azaltabileceğini düşündürmüştü.

Situations for which novel anti-Gram-negative beta-lactams are indicated as the empirical regimen (not covered by ECIL-4)

In patients colonized or previously infected with carbapenem-resistant Gram-negative bacteria:

KPC-producers	ceftazidime-avibactam (Alltu), meropenem-vaborbactam (Blitu), imipenem-cilastatin-relebactam (Clit), cefiderocol (CIII)
OXA-48 -producers	ceftazidime avibactam (Alltu), cefiderocol (CIII)
MBL- producers	ceftazidime-avibactam plus aztreonam Alltu , cefiderocol (CIII);

In patients colonized or previously infected with DTR *Pseudomonas aeruginosa*:

High dose ceftolozane tazobactam (**Alltu**), ceftazidime-avibactam (**Alltu**),
imipenem/cilastatin/relebactam (**Blit**), cefiderocol (**CIII**);

*Coverage against invasive streptococcal infections should be considered if antibiotics with limited activity against Gram-positive organisms are used (e.g., ceftazidime with or without avibactam or cefiderocol), especially in patients with severe mucositis (**CIII**).

** screening for resistant bacteria should be performed in high-risk setting

FEN tedavi

- ECIL-10 kılavuzu, DTR-*P. aeruginosa* kolonizasyonu ve enfeksiyon öyküsü olan hastalarda ampirik tedavide **seftolozan-tazobaktam** ve **seftazidim-avibaktam** dahil yeni β -laktam/ β -laktamaz inhibitör kombinasyonlarını önermektedir.

- 10th European conference on infections in leukemia. Bacterial: febrile neutropenia – duration of therapy - new drugs [internet]. [cited 2025 Jan 30].

Epub 2024 Jan 11.

Ceftazidime–avibactam in the treatment of bacteremia due to carbapenem–resistant gram–negative bacteria in hematological patients: Experience in a single center

Sisi Zhen¹, Qingsong Lin¹, Zhangjie Chen¹, Yuyan Shen¹, Xin Chen¹, Aiming Pang¹, Donglin Yang¹, Rongli Zhang¹, Qiaoling Ma¹, Yi He¹, Jialin Wei¹, Weihua Zhai², Erle Jiang¹, Mingzhe Han¹, Jianxiang Wang¹, Sizhou Feng³

Seftazidim-avibaktam, KRPA ve serin- β -laktamaz KRE'ye bağı bakteriyemi tedavisinde oldukça etkiliymiş.

Avibaktamın aztreonam ile kombinasyonu, aztreonama dirençli metallo- β -laktamaz üreten bakteriyemi tedavisinde oldukça etkili bulunmuş.

Clinical Characteristics and Prognosis of Bloodstream Infection with Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Patients with Hematologic Malignancies

Fangfang Yuan¹, Weiqiang Xiao², Xiaokun Wang², Yuewen Fu¹, Xudong Wei¹

Hematolojik maligniteli hastalarda KRPA KDE'dan kaynaklanan mortalite yüksekmiş.

Seftazidim-avibaktam veya polimiksin B ile erken tedavi, hastaların klinik prognozunu iyileştirmiş.

Assessment of mortality-related risk factors and effective antimicrobial regimens for treatment of bloodstream infections caused by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients with hematological diseases

Sisi Zhen^{1 2}, Yuanqi Zhao³, Zhangjie Chen^{1 2}, Tingting Zhang^{1 2}, Jieru Wang^{1 2},
Erjie Jiang^{1 2}, Fengkui Zhang^{1 2}, Yingchang Mi^{1 2}, Xiaofan Zhu^{1 2}, Mingzhe Han^{1 2},
Zhijian Xiao^{1 2}, Jianxiang Wang^{1 2}, Sizhou Feng^{1 2}

Seftazidim-avibaktam bazlı rejimler, KRPA veya MDR-PA'ya bağlı bakteriyemide etkili alternatiflermiş.

FEN tedavi

- FEN’de DTR *P. aeruginosa* için **sefiderokol** yalnızca son çare tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir.
- Spesifik risk faktörleri olmadığı sürece anti-Gram-pozitif antibiyotiklerin ampirik kullanımı rutin olarak önerilmemektedir.
- Boşnak C, Akova M. Febrile neutropenia management in high-risk neutropenic patients: a narrative review on antibiotic prophylaxis and empirical treatment, Expert Review of Anti-infective Therapy.
- 10th European conference on infections in leukemia. Bacterial: febrile neutropenia – duration of therapy - new drugs [internet]. [cited 2025 Jan 30].

Epub 2020 Oct 12.

Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial

Sefiderokol, KD Gram-negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda, mevcut en iyi tedaviyle benzer klinik ve mikrobiyolojik etkinliğe sahipmiş.

Sınırlı tedavi seçeneği olan hastalarda KD enfeksiyonların tedavisinde sefiderokolün bir seçenek olduğu bildirilmiş.

FEN tedavi

Vankomisin başlangıç tedavide önerilmez, ancak:

- Hemodinamik dengesizlik veya ciddi sepsis
- Pnömoni
- Gram-pozitif bakteriler için pozitif kan kültürleri
- SVK ile ilişkili enfeksiyon
- Deri veya yumuşak doku enfeksiyonu
- Florokinolon profilaksisi alan ve ampirik tedavide seftazidim kullanan hastalarda şiddetli mukozit

- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis. 2011;52(4):e56.

Revision of recommendations for empirical antibiotic therapy: Addition of anti-Gram-positive agents

Routine addition of glycopeptides or other antibiotics active against resistant GP bacteria is not recommended (**DIIru**)
(*metaanalysis 2014 + update 2017, 1 uncontrolled study, 1 RCT*)

**Situations for which antibiotics active against resistant Gram-positive bacteria should be
used as a part of empirical antibiotic regimen (in red changes vs ECIL4)**

ECIL-4	ECIL-10
1. Haemodynamic instability, or other evidence of severe sepsis, septic shock or pneumonia CIII	1. Haemodynamic instability, or other evidence of sepsis, septic shock or pneumonia in patients: a. with known colonization with MRSA (AIIt) [<i>delay in appropriate therapy in patients with SA BSI and septic shock increases mortality in general population: 1 non-RCT</i>] b. known colonization with VRE and severe mucositis (CIII) c. without known colonization with MRSA (CIII)
2. Colonisation with MRSA, VRE or penicillin-resistant <i>S. pneumoniae</i> CIII	2. Colonisation with MRSA BII r t [<i>delay in appropriate therapy was associated with increased mortality in meta-analysis of 20 studies, 17 of them included patients with malignancy; 5/9 uncontrolled studies in general population</i>]
3. Suspicion of serious catheter-related infection: e.g. chills or rigors with infusion through catheter and cellulitis around the catheter exit site CIII	3. Suspicion of serious catheter-related infection: e.g. chills or rigors with infusion through catheter and cellulitis around the catheter exit site BIII
4. Skin or soft-tissue infection at any site CIII	4. Skin or soft-tissue infection at any site BIII

Shock and Early Death in Hematologic Patients with Febrile Neutropenia

Mariana Guarana¹, Marcio Nucci², Simone A Nouér³

Affiliations + expand

PMID: 31405857 PMCID: PMC6811434 DOI: 10.1128/AAC.01250-19

[Free PMC article](#)

2003-2017 yılları arasında tüm FEN epizodları alınmış

1.305 FEN atağının 42'de (%3,2) şok ve 15'de (%1,1) erken ölüm meydana gelmiş

Shock and Early Death in Hematologic Patients with Febrile Neutropenia

Mariana Guarana¹, Marcio Nucci², Simone A Nouér³

- **Şok;** *E. coli*, *Enterobacter* spp. ve *Acinetobacter* spp. bağlı bakteriyemi de görülmüş
- **Erken ölümle ilişkili faktörler;** NHL, pnömoni, şok ve *Klebsiella pneumoniae*'ye bağlı bakteriyemi
- Yeterli ampirik antibiyotik tedavi koruyucu

Shock and Early Death in Hematologic Patients with Febrile Neutropenia

Mariana Guarana¹, Marcio Nucci², Simone A Nouér³

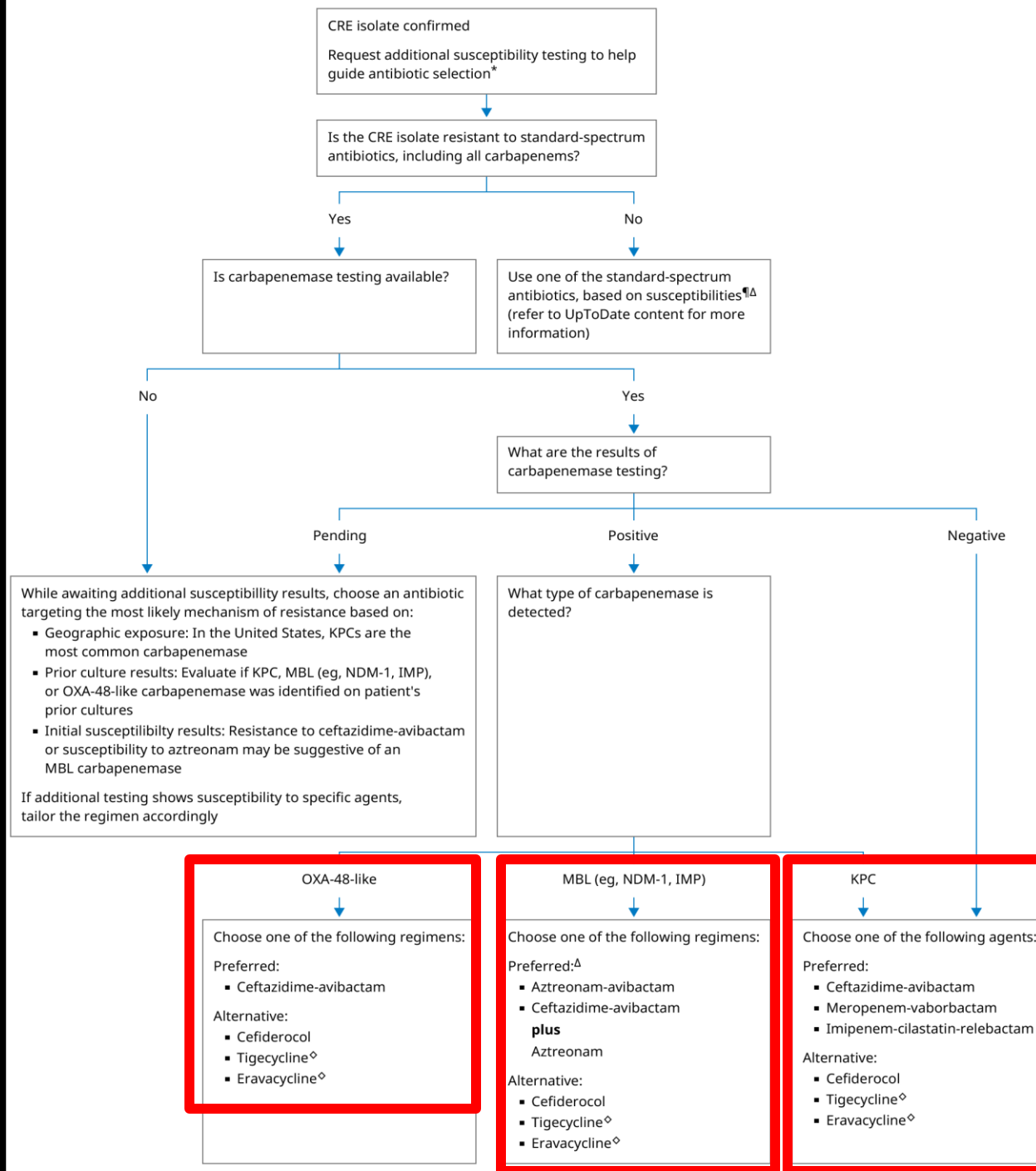
- Şok veya erken ölüm Gram-pozitif bakteriyemi ile ilişkili değil
- Bu veriler, nötroopenik hastalarda ilk ateşte vankomisin ampirik kullanımına yönelik kılavuz önerilerini zorlamaktadır

FEN tedavi deęişiklikleri

- Gram-pozitif kapsayan bir antibiyotik başlandıysa enfeksiyon kanıtı yoksa 2-3 gün sonra kesilebilir.
- Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda dirençli Gram-negatif, Gram-pozitif ve anaerob bakterilerin yanında mantarları da kapsayacak şekilde rejim genişletilmelidir.

Dirençli enfeksiyonlarda tedavi

- **MRSA** : Vankomisin, linezolid veya daptomisin
- **VRE**: Linezolid veya daptomisin
- **ESBL pozitif Gram-negatif bakteriler**: Karbapenem (imipenem, meropenem)
- ***K. pneumoniae* dahil olmak üzere karbapenemaz üreten bakteriler**: β -laktamaz inhibitörü ile ileri bir sefalosporin veya karbapenem kombinasyonu



Dirençli enfeksiyonlarda tedavi

- **Seftazidim-avibaktam ve meropenem-vaborbaktam** tedavi sonuçlarını önemli ölçüde iyileştirmiş olsa da,
- Yüksek riskli hematolojik hastalarda (KRE kolonizasyonu olanlarda) ampirik kullanımları,
- Gereksiz seçici baskı ve direnç oluşumu riski nedeniyle tartışmalıdır.
- Boşnak C, Akova M. Febrile neutropenia management in high-risk neutropenic patients: a narrative review on antibiotic prophylaxis and empirical treatment, Expert Review of Anti-infective Therapy.

Dirençli enfeksiyonlarda tedavi

- **Aztreonam-avibaktam ve sefiderokolün**
nötropenik hastalarda klinik yararlılığı;
 - Özellikle sınırlı destekleyici kanıtlar
 - Duyarlılık testlerinin standardizasyonundaki zorluklar nedeniyle daha fazla araştırmaya ihtiyaç duymaktadır.
- Boşnak C, Akova M. Febrile neutropenia management in high-risk neutropenic patients: a narrative review on antibiotic prophylaxis and empirical treatment, Expert Review of Anti-infective Therapy.

FEN tedavi süresi

- Enfeksiyon odağı tanımlanırsa belirtilen süre boyunca tedaviye devam edilmelidir.
- **Çeşitli çalışmalar, 3 ila 7 gün arasında ateşsiz kalan hastalarda antibiyotiklerin kesilmesini önerir.**
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis. 2011;52(4):e56.
- Le Clech L, Talarmin JP, Couturier MA, et al. Early discontinuation of empirical antibacterial therapy in febrile neutropenia: the ANTIBIOSTOP study. Infect Dis (Lond). 2018;50(7):539.

Inpatient Antibiotic Stewardship Interventions in the Adult Oncology and Hematopoietic Stem Cell Transplant Population: A Review of the Literature

Annals of Pharmacotherapy
1–17

© The Author(s) 2019

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/1060028019890886

journals.sagepub.com/home/aop



Kelly E. Pillinger, PharmD, BCPS–AQ ID, BCIDP¹ ,
Jeannette Bouchard, PharmD² ,
Sarah T. Withers, PharmD, MS, BCPS³ ,
Krutika Mediwala, PharmD, BCPS, BCIDP⁴,
Edoabasi U. McGee, PharmD, BCPS⁵ ,
Geneen M. Gibson, PharmD, MS, BCPS–AQ ID⁶,
Christopher M. Bland, PharmD, FCCP, FIDSA, BCPS⁷ ,
and P. Brandon Bookstaver, PharmD, FCCP, FIDSA, BCPS²  On behalf of the
Southeastern Research Group Endeavor (SERGE-45)

Antibiyotik yönetimi, bu hasta popülasyonunda antibiyotik tüketimini azaltmada ve sonuçları iyileştirmede etkili

ECIL-10

Part II

Discontinuation of antibiotic treatment in neutropenic patients with hematological malignancies or following HCT

Dina Averbuch, Manuela Aguilar, Nicole Blijlevens, Thierry Calandra



10th EUROPEAN
CONFERENCE on
INFECTIONS in
LEUKAEMIA



- **CONFERENCE**
From September
19th to 21st, 2024
- Golden Tulip Sophia Antipolis
Nice, France

NBA'li nötropenik hastalarda antibiyotik tedavisinin kesilmesi

- NBA ve inatçı ateşi olan stabil, yüksek veya orta riskli nötropenik hastalarda ampirik antibakteriyel tedaviye (AAT) devam edilmesi
- Bu hastalarda, ateşin enfeksiyöz odak veya alternatif bir açıklamasını bulmak için tanı çalışmalarına devam edilmelidir.

- 10th European conference on infections in leukemia. Bacterial: febrile neutropenia – duration of therapy - new drugs [internet]. [cited 2025 Jan 30].

NBA'li nötroopenik hastalarda antibiyotik tedavisinin kesilmesi

- Mikrobiyolojik testler ve görüntüleme ile bakteriyel enfeksiyöz kaynak dışlandığında, AAT'nin kesilmesi düşünülebilir.
- Ateşi devam eden stabil bir hastada dirençli Gram-pozitif veya Gram-negatif bakterilere karşı antibiyotik eklenmesi önerilmez.

- 10th European conference on infections in leukemia. Bacterial: febrile neutropenia – duration of therapy - new drugs [internet]. [cited 2025 Jan 30].

Mikrobiyolojik veya klinik olarak belgelenmiş enfeksiyonlar (MBE/KBE) için hedefli antibiyotik tedavisinin kesilmesine ilişkin öneri

- Hemodinamik olarak stabil
- ≥ 72 saat ateşsiz
- Tüm klinik belirti ve semptomların düzeldiği ve
- Enfeksiyonun mikrobiyolojik eradikasyonu sağlanmış KBE/MBE hastalarında, tedavi süresi tamamlandıktan sonra **nötropeni düzelmeden önce** antibiyotik tedavisi kesilebilir.

NBA/KBE/MBE'da antibiyotik tedavisinin kesilmesine ilişkin öneri

- Antibiyotikler kesildikten sonra, özellikle kalıcı nötropenisi olan hastalarda, **yatarak veya ayaktan yakın gözlem önerilir.**
- Nötropenik bir hastada ateş tekrarlırsa, kan kültürleri alındıktan ve klinik değerlendirme yapıldıktan hemen sonra antibiyotik tedavisine yeniden başlanmalıdır.

- 10th European conference on infections in leukemia. Bacterial: febrile neutropenia – duration of therapy - new drugs [internet]. [cited 2025 Jan 30].



TEŞEKKÜR EDERİM