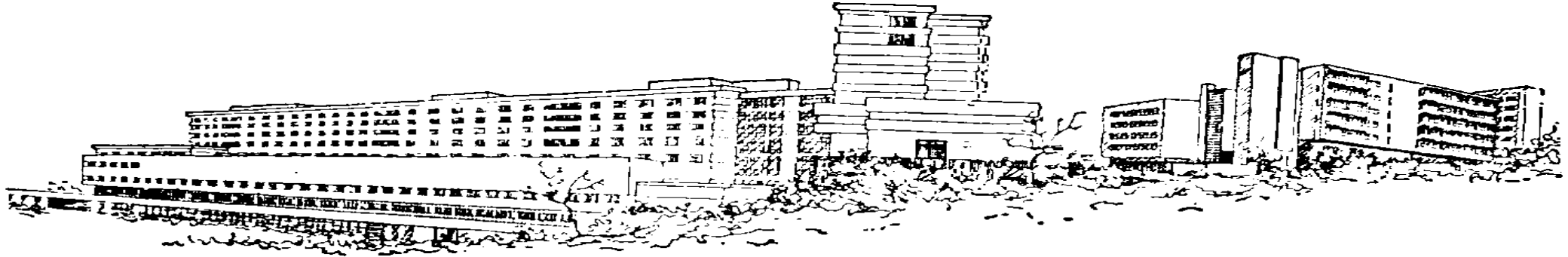


Febril Nötropenide Antibakteriyel Profilaksi ve Tedavi



Dr. Gökhan Metan
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Ankara

“Çıkar çatışması”*

- Kongre katılımları için destek;
 - Pfizer, Gilead
- Uydu sempozyum konuşmaları için “Honararium”
 - Pfizer, 3M
- Danışmanlık
 - Pfizer, MSD, Gilead
- Bilimsel araştırmalar için destek;
 - Abdi İbrahim İlaçları, Neutec
- Birleşmiş Milletler Türkiye Ofisi;
 - Danışmanlık

*2019-2022

Sunum planı

- Febril nütropenide tanımlar
- Neden bu kadar önemli?
- Profilaksi: Kime ve ne zaman?
- Febril nütropenik hastasında risk değerlendirmesi
- Tedavide temel ilkeler
- ECIL-4 rehberi gerçek yaşam tecrübeleri
- Kanser hastalarında dirençli bakteri enfeksiyonları önlenebilir mi?



Tanımlar

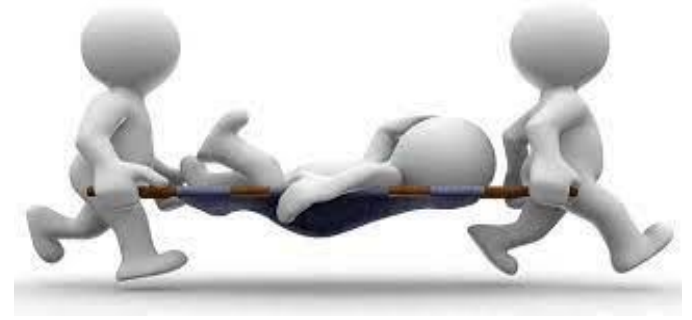
- Nötropeni: Mutlak nötrofil sayısının $500/\text{mm}^3$ 'un altında olması veya 24 saat içinde $500/\text{mm}^3$ 'un altına düşmesinin beklenmesi
- Uzamış nötropeni: Nötropeni süresinin 1 haftadan uzun sürmesi
- Derin nötropeni: Mutlak nötrofil sayısının $100/\text{mm}^3$ 'un altında olması

	Ateş	Ölçüm yeri
Türk FEN çalışma grubu	$\geq 38.3^\circ\text{C}$ veya bir saatten uzun $38-38.2^\circ\text{C}$	Oral veya aksiller
IDSA FEN rehberi	$\geq 38.3^\circ\text{C}$ veya bir saatten uzun $>38^\circ\text{C}$	Oral
Avustralya FEN rehberi	$\geq 38.3^\circ\text{C}$ veya bir saatten uzun $>38^\circ\text{C}$	Oral
ESMO FEN rehberi	$>38.5^\circ\text{C}$ veya iki saatten uzun $>38^\circ\text{C}$	Oral

- «Persistant» ateş: Empirik antibakteriyel tedavi sonrası 72-96 saatten uzun süre devam eden ateş

Febril nütropeni

- Kemoterapi sonrasında en az bir kez görülme sıklığı;
 - Solid tümörlü hastalarda %10-50
 - Hematolojik maligniteli hastalarda %80
- Hastaların yaklaşık %30'unda enfeksiyon varlığı kanıtlanabiliyor
- Mortalite %10-30
 - Septik şok varlığı (uygunsuz empirik tedavi)
 - Mekanik ventilasyon ihtiyacı
 - Akut böbrek yetmezliği
 - Yaş>70



Freifeld AG, et al. Clin Infect Dis 2011;52(4):427–3

Sereaphinan C, et al. IJID Regions 1 (2021) 5–11

Chumbita M, et al. Antimicrob Agents Chemother 2022; 66(2):e0174421.

Antibakteriyel profilaksi

- Trimetoprim-sülfametaksazole karşı artan direnç; florokinolonlar birinci tercih
- En etkin bulunduğu grup allojeneik kök hücre nakli yapılan hastalar
- Bunun dışında pek çok merkez uzamış derin nötropeni (mutlak nötrofil $<100/\text{mm}^3$, >7 gün) beklenen hastalarda levofloksasin veya siprofiloksasin kullanıyor
- Ateş ve dökümanente enfeksiyon gelişme sıklığını azaltıyor
- Mortalite üzerine etki ?
- Endişe: Dirençli bakterilerin seçilmesi
 - GSBL üreten *Enterobacterales*
 - Karbapeneme dirençli *Pseudomonas aeruginosa*
- Periyodik olarak etkinlik ve direnç durumunu kontrol etmeliyiz

Uzamış QT

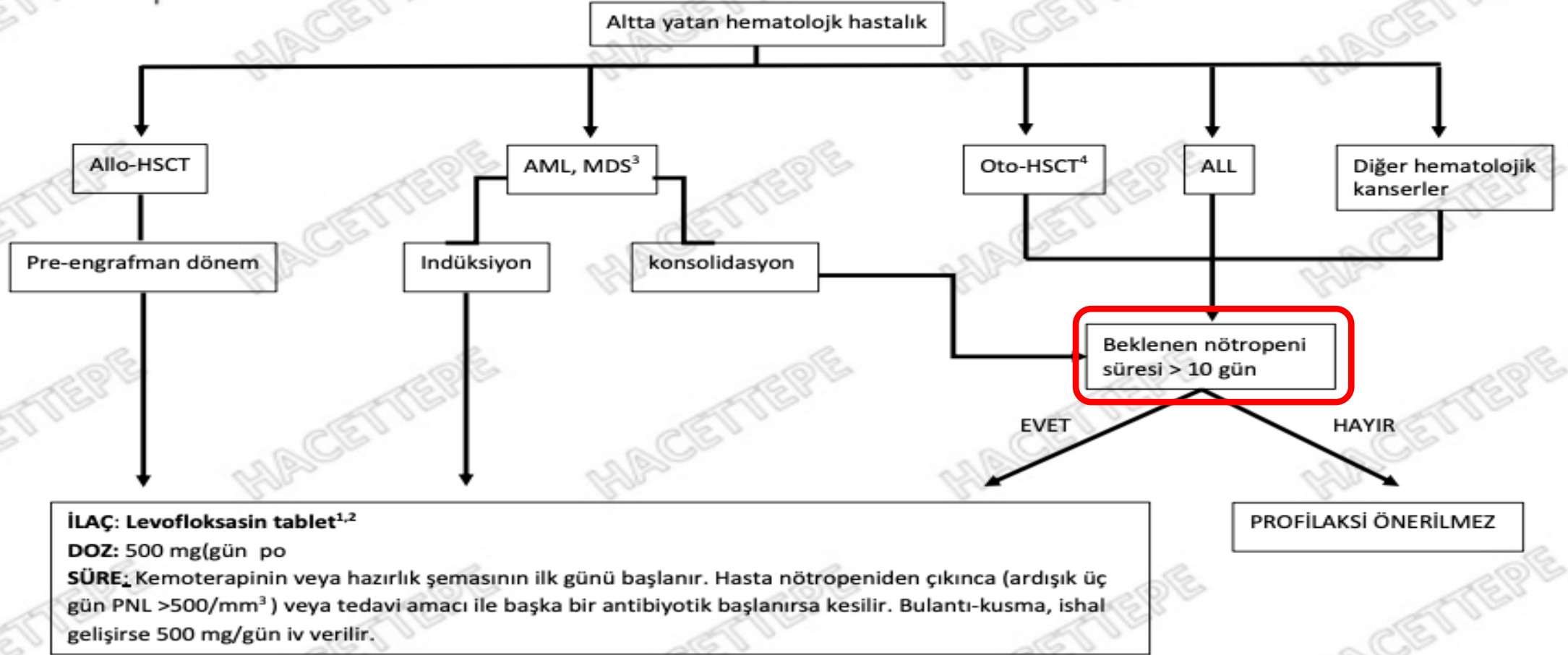
Mental sorunlar

Fatal hipoglisemi

Aort diseksiyonu ve aort anevrizma rüptürü,
tendon eklem sorunları, ... !!!



HEMATOLOJİK MALİGNİTESİ OLAN ERİŞKİN HASTADA ANTİBAKTERİYEL PROFİLAKSİ



¹Kinolon profilaksisi öncesi mutlaka EKG değerlendirilir. Uzun QT saptanan hastalarda kar-zarar oranına göre profilaksiye karar verilmelidir.

²Kinolonların kontrendike olduğu durumlarda sefpodoksim 2x200 mg po profilakside kullanılabilir.

³AML indüksiyon kadar yoğun KT alan MDS hastaları.

⁴ Refrakter / rezidü hastalık nedeniyle 2. kez oto-HSCT yapılan hastalara levofloksasin ile profilaksii önerilir.



Levofloksasin profilaksisi

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Hastanesi'nde

- 08.04.2016-07.01.2019 tarihleri arasında takip edilen
- 18 yaş ve üzeri
- Hematolojik hastalık/malignitesi zemininden FEN gelişen hastalar

	Profilaksi alan hastalar (n=100)	Profilaksi almayan hastalar (n=62)	p
Bakteriyemi			0.45
Kan kültüründe G ⁻ Enterobacterales			0.55
Bakteriyemi saptanmalarında GSB ⁻ üreten Enterobacterales	12 (n=36)	5 (n=17)	0.85

Kinolon profilaksisi alan hastalardan soyutlanan *Enterobacterales*'te siprofilosasin duyarlılık oranı %7.1, levofloksasin profilaksisi almayan hastalardan soyutlanan *Enterobacterales*'te kinolon duyarlılığı %76.9

Kinolon profilaksisinden vazgeçilebilir mi?

- Kinolonların farklı yan etkilerinden dolayı profilaksiden vazgeçiliyor
- Siprofloksasin profilaksisi verilen ve verilmeyen dönemdeki *E. coli* bakteriyemileri karşılaştırılmış

	Total n (%), Mean (Median) N = 59	Ciprofloxacin Prophylaxis n (%), Mean (Median) N = 30	No Prophylaxis n (%), Mean (Median) N = 29	PValue
Age, years	51 (53)	54 (55)	48 (53)	.156 ^a
Female (vs male)	17 (28.8)	9 (30.0)	8 (27.6)	.838 ^b
Received transplant this treatment round				.063 ^c
No	42 (71.2)	23 (76.7)	19 (65.5)	
Autograft	7 (11.9)	5 (16.7)	2 (6.9)	
Allograft	10 (17.0)	2 (6.7)	8 (27.6)	
Admitted to intensive care unit	7 (11.9)	5 (16.7)	2 (6.9)	.424 ^c
Length of stay this admission, days	34.5 (28)	33.7 (30.5)	35.5 (28)	.611 ^a
Year of admission				<.001 ^c
2017	11 (18.6)	10 (90.9)	1 (9.1)	
2018	9 (15.3)	8 (88.9)	1 (11.1)	
2019	14 (23.7)	9 (64.3)	5 (35.7)	
2020	19 (32.2)	2 (10.5)	17 (89.5)	
2021	6 (10.2)	1 (16.7)	5 (83.3)	
7-day survival post-bacteremia	57 (96.6)	28 (93.3)	29 (100)	.492 ^c
30-day survival post-bacteremia	54 (93.1)	26 (89.7)	28 (96.6)	.611 ^c
Ciprofloxacin resistant <i>Escherichia coli</i>	30 (50.9)	22 (73.3)	8 (27.6)	.001 ^b
Extended-spectrum beta-lactamase-producing <i>E. coli</i>	13 (22.0)	10 (33.3)	3 (10.3)	.057 ^c

Ayaktan başvuran hastada risk değerlendirmesi

Klinik deęerlendirme:

1. Hastada senkop / hipotansiyon (veya hipertansiyon) veya dehidrasyon
2. Mental durum bozukluęu
3. Oksijen tedavisi gereklilięi
4. Oral ilaçları yutamama, ağız kuruluğu
5. Hastanın ayaktan tedavisi

MASSC Skoru

	Skor
Semptomsuz veya hafif semptomlu FN yükü	5
Sistolik kan basıncı > 90 mmHg	5
KOAH yok	4
ncesinde fungal enfeksiyon olmayan solid tümör veya hematolojik malignite	4
Parenteral tedavi gerektiren dehidrasyon	3
Orta derecede semptomlu FN yükü	3
Hastanede yatmıyor	3
Yaş < 60 yıl	2

Laboratuvar:

1. Ağır trombositopeni
ntropeni (PNL <100)
2. >5 kat transaminaz a
3. Elektrolit bozuklukları, asidoz, alkaloz
4. Kreatinin klirens <30 ml/dk

En yüksek skor 26; skor > 21 ise komplikasyon riski düşüktür.

Febril ntropeni yükünün deęerlendirilmesi: (not: 3 ve 5 skorları toplanmaz)

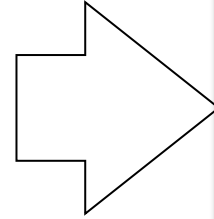
Semptom yok veya hafif semptom (skor:5),

Orta derecede semptom var (skor:3),

Ağır semptomlar (skor:0).

Beklenen nütropeni süresi <7 gün

- MASCC skoru >21
- Genel durumu iyi
- Lokal enfeksiyon odağı yok
- Oral alımı iyi
- Kinolon profilaksisi kullanmamış
- Çoklu dirençli bakteriler ile kolonizasyon veya enfeksiyon öyküsü yok
- Tedavisini takip eden merkeze ulaşımın kolay olması, tedavi ekibi ile hasta ve hasta yakını arasındaki iletişimin etkin olması



Klinikte 4-24 saat gözlem sonrası
Ayaktan tedavi

Amoksisilin/klavulanik asit +
siprofloksasin*
Levofloksasin*
Moksifloksasin*
Siprofloksasin* + Klindamisin

* Yerel florokinolon direnç oranları göz önüne alınmalıdır

Septik şok, Çok ilaca dirençli gram (-) bakteri ile kolonizasyon, kinolon profilaksisi

YOK

Piperasilin/tazobaktam¹
Sefepim
Sefaperazon-sulbaktam
±
Amikasin²

VAR

Meropenem¹ ± Kolistin³

¹SOFA skoru ≥ 2 olan hastalarda Piperasilin-tazobaktam ve meropenemin ilk dozları 30 dakikalık infüzyonla, takip eden dozlar üç saatlik uzamış infüzyonla verilmelidir.

²Tekrarlayan FEN atakları mevcut, genel durumu iyi ve daha önce dirençli Gram (-) bakteri ile enfeksiyon veya kolonizasyon öyküsü yok.

³Karbapeneme dirençli Gram (-) bakteri ile kolonizasyon veya enfeksiyon öyküsü var.

Neden uzamış infüzyon?

- Beta-laktam antibiyotikler için MİK üzerinde kaldıkları süre önemli
- İki retrospektif, 1 prospektif gözlemsel çalışmada piperasilin-tazobaktam ve meropenem olan hastalarda uzamış infüzyon tedavisi

- Özeti

Hasta özellikleri	Meropenem kan düzeyi (referans 2.5-44.5 mg/L)
45 Y, Lenfoma/OKİT, Kreatini klirensi 25.5 ml/dk, Meropenem 3x2 gr iv yükleme, Meropenem 2x500 mg iv ,sürekli infüzyon	4.5mg /L
28 Y, Erkek, OKİT, Kreatini klirensi >60 ml/dk,, Meropenem 3x2 gr iv yükleme, Meropenem 3x2 g sürekli infüzyon	6 mg/L
73 Y, Kadın, Kreatini klirensi 25.5 ml/dk, Multipl Myeloma, Meropenem 3x2 gr iv, yükleme, sonrasında Meropenem 2X1 gr iv idame, sürekli infüzyon	117 mg/L



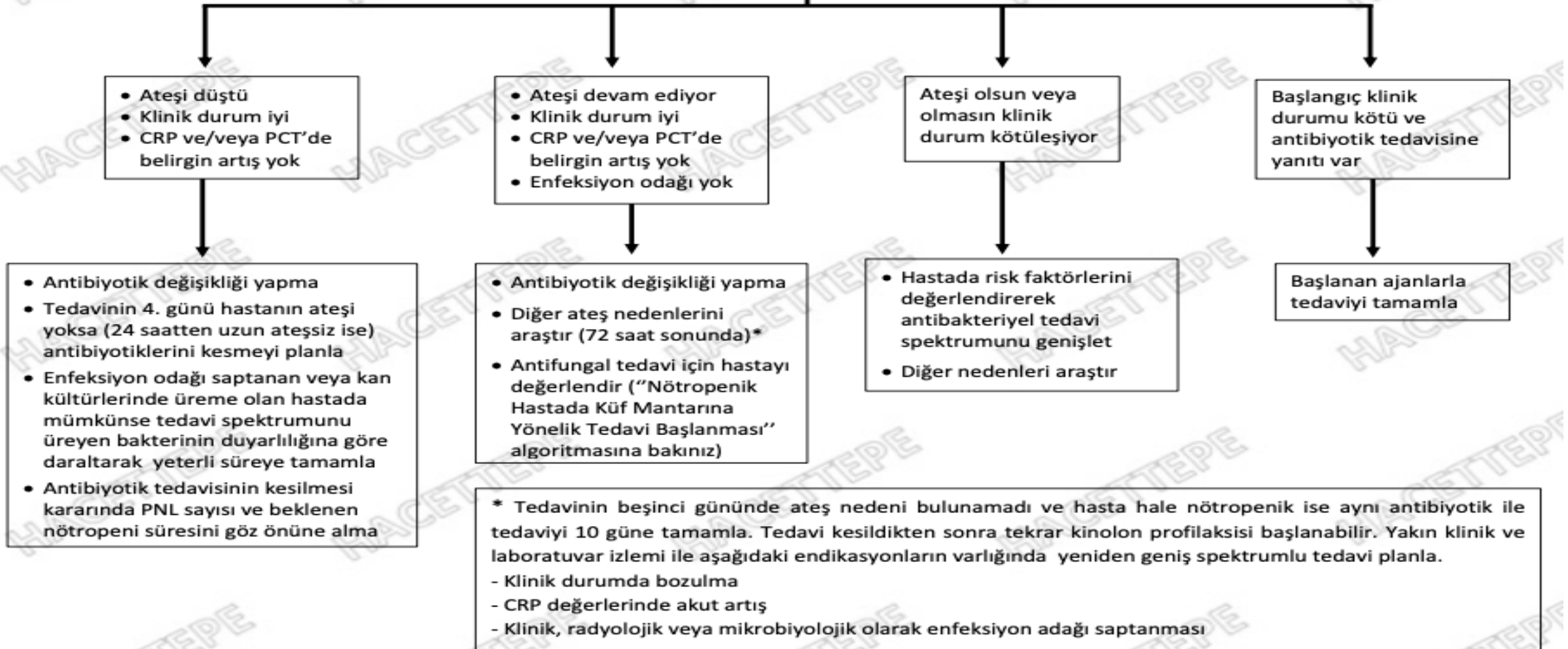
ERİŞKİN FEBRİL NÖTROPENİK HASTADA EMİRİK GRAM (+) TEDAVİ

İlaç	Empirik Tedaviye Ekleme Koşulları*
VANKOMİSİN / TEİKOPLANİN	
	Gram (+) bakteri için odak gösterilemese de ağır sepsis ve septik şok bulguları olan hastalar
	Kan kültüründe Gram (+) üreme bildirilen hastalarda tür düzeyinde tanımlama ve antibiyogram testleri tamamlanana kadar
	Kateter enfeksiyonu bulguları olan hasta
	Deri veya yumuşak doku enfeksiyonu
	Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> , veya penisiline dirençli <i>Streptococcus pneumoniae</i> ile kolonizasyon
	Kinolon profilaksisi verilen hastada “grade 3 – grade 4” mukozit
DAPTOMİSİN / LİNEZOLİD	
	VRE ile kolonize ağır sepsis veya septik şok bulguları olan hastada kan kültürleri sonuçlanana kadar kullanılabilir. Ülkemizde daptomisinin bu endikasyonla geri ödemesi yoktur, kullanılması planlanan hastalarda endikasyon dışı kullanım başvurusu yapılmalıdır

* Empirik glikopeptid tedavisi başlanan hastalarda tedavi öncesi alınan kan kültürlerinde Gram (+) bakteri üremesi olmazsa, Gram (+) bakteri odağı gösterilemediyse ve tek bir kan kültüründe cilt flora üyeleri (koagülaz negatif stafilokok, *Corynebacterium* türleri, *Bacillus* türleri vb) ürerse empirik glikopeptid tedavisi kesilmelidir.

ERİŞKİN FEBRİL NÖTROPENİK HASTANIN TEDAVİ İZLEMİ

FEN için antibiyotik tedavisinin 24.-72. saatinde hastayı değerlendirin



ECIL-4 Rehberi: Gerçek yaşam tecrübesi

	ECIL-4 Öncesi (n=512) (%)	ECIL-4 sonrası (n=446) (%)	p
Bakteriyemi gelişmesi	156 (30.5)	209 (46.9)	<0.001
Septik şok	23 (4.7)	21 (4.7)	0.878
Enfeksiyon nedeni ile YBÜ'ye transfer	21 (4.1)	22 (4.9)	0.424
Mortalite	14 (2.7)	3 (0.7)	0.016
Enfeksiyon ilişkili mortalite	9 (1.8)	2 (0.4)	0.058
Antibiyotik tedavisi süresi (ortanca) gün	14	12	0.001



Rehberin yazılı hale gelmesi bir şey değiştirdi mi?

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi Onkoloji Hastanesi'nde

- 08.04.2016-07.01.2019 tarihleri arasında takip edilen
- 18 yaş ve üzeri
- Solid organ malignitesi veya hematolojik hastalık/malignitesi zemininden FEN gelişen 227 hasta

	Yazılı rehber öncesi (n=91)	Yazılı rehber sonrası (n=136)	p
Rehbere uygun empirik tedavi	72 (79.1)	118 (86.8)	0.13
Kan kültürü üremesi olan hastalarda rehbere uygunluk (n=66) (24/42)	14 (58.3)	37 (88.1)	0.006
İlk tercih tedavi ile ateş yanıtı	32 (35.1)	79 (58.1)	0.001
Tedavi süresi ≥ 10 gün	50 (54.9)	58 (42.7)	0.003
Tedavi süresi > 7gün	71 (78.1)	79 (58.1)	0.04

Febril nötropenide kabus !

- 23 yaşında AML
- Kinolon profilaksisi altında re-indüksiyon tedavisi alıyor
- Tekrarlayan FEN atakları



Genel Dahiliye	19/05/2022 10:42	25/05/2022 10:02			
Bakteriyoloji		Örnek No: 90407929			
Test Adı	Durum	Sonuç	Birim	Referans Değerler	Önceki Sonuçlar
Kan Kültürü ve Aerob (Tüp Kodu:90407929 - Örnek)					
Kültür Sonucu		K			
		Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae üredi. Üreme zamanı 11 saat 37 dakika			
		Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae:ESBL Negatif			
Antibiyotik Duyarlılığı					
Antibiyotik Adı		Klebsiella pneumoniae ssp pneumoniae			
Amikasin		Duyarlı 8			
Amoksisilin/Klavulanik Asit		Dirençli >32/2			
Ampisilin		Dirençli >16			
Ertapenem		Dirençli 32			
ESBL		Negatif			
Gentamisin		Duyarlı 0,75			
Imipenem		Dirençli 32			
Meropenem		Dirençli 32			
Piperasilin/Tazobaktam		Dirençli >32/4			
Sefazolin		Dirençli >32			
Sefepim		Dirençli >16			
Sefotaksim		Dirençli >4			
Seftazidim		Dirençli >16			
Seftazidim Avibaktam		Duyarlı 2			
Seftolozane-Tazobaktam		Dirençli >2/4			
Seftriakson		Dirençli >4			
Sefuroksim		Dirençli >16			
Siprofloksasin		Dirençli >1			
Trimetoprim/Sulfametaksazol		Dirençli 8/152			
Boyalı mikroskopik inceleme (Gram, M.mavisi, Wright, Ziehl-Neelsen, vb)		Gram negatif basil			
MINİMAL İNHİBİTÖR KONSANTRASYONU (MİK) (E TESTİ İLE)		Imipenem E test: 32 Ertapenem E test: 32 Meropenem E test: 32 Amikasin E Test: 8 Gentamisin E Test:0,75 Seftazidim Avibaktam E Test:2			



KRKP önlenebilir mi?

- Tek kişilik odada izolasyon ve iki kişilik odada kohort
- Ev idaresi şefi refakatinde oda temizliği ve yüzey dezenfeksiyonu
- Quartener amonyum yerine hidrojen peroksit kullanımı

	İnsidans hızı (1.periyot)	insidans hızı (2. period)	CMLE* Rate Ratio (%95 Güven aralığı)	P
İç Hastalıkları	13.76	7.51	1.83 (0.95- 3.73)	0.06
Nöroloji	12.12	3.97	3.05 (0.45- 70.7)	0.31
Yoğun Bakım Üniteleri	4.95	1.8	2.74 (1.531-5.21)	0.0003
Cerrahi Klinikler	5.43	4.59	1.18 (0.640, 2.27)	0.61
Onkoloji Hastanesi	1.11	1.13	0.94 (0.5-1.98)	0.94
Erişkin ve Onkoloji Hastanesi	12.38	7.84	1.57 (1.15-2.17)	0.003

CMLE; Conditional maximum likelihood estimate of Rate Ratio, İnsidans hızı: 10000 hasta günü KRKP enfeksiyonu

FEN'de tanı ve tedavisinde başarısının anahtarı: Multidisipliner çalışma alışkanlığı

