

Febril Nötropeni: Tedavi



Dr. Gökhan Metan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

EKMUD 2023

“Çıkar çatışması”*

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

*2020-2023

Sunum planı

- Antibiyotik seçimi nasıl yapılmalı?
- Tedavi süresi?
- Yerel algoritmalar tedavi etkinliğini artırabilir mi?
- Ateşi devam eden hastada antifungal tedavinin yönetimi



Febril nötropeni tedavisi

Kanıtı dayalı uygulamalar

- Rehberler
- Randomize kontrollü çalışmalar
- İyi tanımlayıcı gözlemsel çalışmalar
- Uzman görüşleri

Yerel epidemiyoloji

- Sık karşılaşılan etkenler
- Antimikrobiyal direnç oranı
- Hasta risk profili

Yerel altyapı ve imkanlar
Geri ödeme

Antibiyotik seçimi nasıl olmalı?

Toplumdan başvuran hastalar dahil dahil direnç oranları çok yüksek;

- Tüm hastalara geniş spektrumlu tedavi
- Kültür sonucu ve klinik yanıtı göre de-eskalasyon

VS

Antibiyotik direnç oranı çok yüksek, yeni antibiyotik yok-sınırlı;

- Mevcut antibiyotikler gereksiz kullanımdan korunmalı
- Antibiyotik direnç riski değerlendirmesine göre antibiyotik seçimi





Septik şok, çok ilaca dirençli gram (-) bakteri ile kolonizasyon, kinolon profilaksisi, son 1 ay içinde geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, son 6 ay içinde 72 saat üzeri yoğun bakım ünitesi yatışı, hastane kaynaklı pnömoni

YOK

Piperasilin/tazobaktam
Sefepim
Sefaperazon-sulbaktam
±
Amikasin²

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) üerse empirik glikopeptid tedavisi kesilmelidir.

- ¹SOFA skoru ≥ 2 olan hastalarda Pip takip eden dozlar üç saatlik uzamış i
²Tekrarlayan FEN atakları mevcut, g veya kolonizasyon öyküsü yok.
³Karbapeneme dirençli Gram (-) bak



Yerel bir rehber tedavi etkinliğini artırabilir?



Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Hastanesi'nde;

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

	Rehber öncesi (n=91) (%)	Rehber sonrası (n=136) (%)	p
Rehbere uygun empirik tedavi	72 (79.1)	118 (86.8)	0.13
Kan kültürü üremesi olan hastalarda rehber 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
Eskalasyon ihtiyacı	45 (49.5)	48 (35.3)	0.03

Taş Z, ve ark Hakem incelemesinde

Farklı durumlarda antibiyotik tedavi süresi

Klinik Durum	Öneri
Enfeksiyon odağı belirlendi, kültür pozitif	<ul style="list-style-type: none">Klinik yanıt göz önüne alınarak de-eskalasyon/ eskalasyon + Kaynak kontrolüBakteriyemik hastada ek komplikasyon yoksa tedavi 10 gün
Enfeksiyon odağı yok, kan kültürleri negatif , hasta halen nötropenik : Ateşi devam ediyor	<ul style="list-style-type: none">Klinik durumu kötüye gidiyor; odaka taramalarına devam ve eskalasyon + empirik antifungal (?)
Enfeksiyon odağı yok, kan kültürleri negatif , hasta halen nötropenik	<ul style="list-style-type: none">Ateş düştü ise nötropeni varlığından bağımsız olarak 72-96 saatte tedaviyi kesBaşlangıçta CRP/PCT yüksek ise tedaviyi aynı antibiyotik ile 7 güne tamamla
Enfeksiyon odağı yok, kan kültürleri negatif , hasta halen nötropenik : Ateşi devam ediyor	<ul style="list-style-type: none">Klinik durumu iyi odak taramalarına devam et, nötropeni süresinden bağımsız aynı antibiyotik maksimum 10 günAntibiyotiği kesdikten sonra yakın CRP ve Klinik izlem

Febril nütropenik hastalarda kısa süreli antibiyotik tedavisi: Rüya mı?

- 2017-2022 arasında 11 çalışma
 - Randomize kontrollü :1
 - Prospektif gözlemsel : 1
 - Retrospektif: 7
 - “Quasi experimental”: 2
- Sekiz çalışmada antibakteriyel profilaksi
- Çalışmalar önemli oranda heterojen
- Kısa süreli tedavi alan grup ile nütropeniden çıkana kadar antibiyotik alan grup arasında mortalite açısından fark yok
- Kısa süreli tedavi grubunda antibiyotik tüketim oranı daha düşük

Imlay H, et al. Clin Microbiol Infect. 2023; 29(2):143-9

Keck JM, et al . Ther Adv Infect Dis. 2022 Nov 26;9:20499361221138346.



Yapabilir miyiz?



Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Hastanesi'nde;

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

	Rehber öncesi (n=91) (%)	Rehber sonrası (n=136) (%)	p
Nötropeni süresi, gün (Ortanca, min-max)	6 (1-70)	7 (0-112)	0.01
Tedavi süresi \leq 7gün	20 (21.9)	47 (34.5)	0.02
30-gün mortalitesi	16 (17.6)	22 (16.2)	0.78

Ateşi devam eden hastalarda empirik antifungal tedavi ?

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Empiric vs Preemptive Antifungal Strategy in High-Risk Neutropenic Patients on Fluconazole Prophylaxis: A Randomized Trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer

- Avrupa'da 6 ülkeden 15 merkezden 549 hasta
- AML/MDS (n=438), Allojeneik KHN (n=111)
- Tüm hastalar flukonazol profilaksisi almış
- Temel çalışma amacı hastalar çalışmaya dahil edildikten sonraki 42 gün içinde hayatta kalma oranı

	Empirik kaspofungin (n=275)	Tanısal testlere göre kaspofungin (n=274)
Kaspofungin kullanımı	%63	%27 (p<0.001)
Yaşamda kalma d	94.2-98.1 (95% GA, 93.8-98.3)	94.6-98.7 (95% GA, 93.8-98.3)
İnvaziv fungal ha gelişme oranı	4.5-10.8	4.5-10.8

Tanısal testlere dayalı tedavi güvenli

GA: Güven aralığı

Akciğerde fungal enfeksiyon şüphesinde tedavi



Antifungal direnci	Türkiye'den çok merkezli çalışmada; <ul style="list-style-type: none">• Çevre örneklerinde izole edilen <i>Aspergillus fumigatus</i>'ta azol direnci %1.3,• -Klinik örneklerinde izole edilen <i>Aspergillus fumigatus</i>'ta azol direnci %3.3
Mikolojik bulgu yok, tek bulgu toraks BT'de nodül	Randomize kontrollü çalışmaların EORTC/MSG 2008'e göre değerlendirilmesi sonucunda; <ul style="list-style-type: none">• Vorikonazol ile klinik yanıt sadece radyolojik bulgu olan hastalarda mikrobiyolojik olarak aspergillus'a yönelik kanıt bulunanlarla benzer• İki randomize kontrollü çalışmada radyolojik bulgulara göre tedavi başlanan hastalarda mortalite oranı daha düşük
Azol düzeyi izlemi	Randomize kontrollü çalışmada vorikonazol düzeyi izlenen ve izlenmeyen hastalarda klinik yanıt ve yan etkiler arasında fark bulunmamış
Posakonazol profilaksisi	Posakonazol biyoyararlanımını artırmak ile antifungal grup değişimi arasında klinik yanıt ve mortalite açısından fark bulunmamış

Ener B, et al. JAC 2022; 77(7):1894-1898 / Maertens J, et al Mycoses 2018; 61(11):868-876 / Veringa A, et al. IJAA 61 (2023) 106711 / Biehl LM, et al JAC 2016; 71(9):2634-41

Bizde durum ne?

- Toplam 18 merkezde 21 Kasım 2015 ve 01 Haziran 2016 arasında prospektif izlenen 230 hasta
- İnvaziv fungal hastalık (İFH) insidansı %11.7 (27 hasta)
 - Muhtemel (possible) İFH: 15
 - Yüksek olasılıklı (probable) İA: 9
 - Kanıtlanmış (proven) İA:2
 - Mukor: 1

Profilaksi	Vorikonazol Toplam/Başarılı	Lipozomal amfoterisin B Toplam/Başarılı	Kaspofungin Toplam/Başarılı
Posakonazol	9/6	5/3	0/0
Flukonazol	7/5	2/0	2/0



Antifungal tedavi seçimi

Antifungal profilaksi	Radyolojik Bulgu	Mikolojik Bulgu	İlk seçenek
Yok ve flukonazol	Nodül, kavite, hava hilal	Yok veya Aspergillus lehine bulgu var	Vorikonazol*
	Ters halo, Plevral effüzyon ve çok sayıda (>10) nodül	Yok veya Mucorales lehine bulgu var	Lipozomal amfoterisin B
Posakonazol < 7 gün veya bulantı,kusma, ağır mukozit	Nodül, kavite, hava hilal	Yok veya Aspergillus lehine bulgu var	Vorikonazol
	Ters halo, Plevral effüzyon ve çok sayıda (>10) nodül	Yok veya Mucorales lehine bulgu var	Lipozomal amfoterisin B
Posakonazol >7 gün Biyoyararlanım açısından endişe yok	Nodül, kavite, hava hilal	Yok veya Var	Lipozomal amfoterisin B
	Ters halo, Plevral effüzyon ve çok sayıda (>10) nodül		

Vorikonazol ile ilaç etkileşimlerine dikkat, En az 5 doz Vorikonazol sonrası TDM, QT uzaması açısından EKG takibi, Kreatinin klirensi <50 Vorikonazol oral veya lipozomal amfoterisin B

<https://enfeksiyon.hacettepe.edu.tr/tr>

Özet

- Antibiyotik seçimininde hastaya ait risk faktörleri ve lokal epidemiyolojinin yol gösterdiği yaklaşımlar tercih edilmeli
- Enfeksiyon odağı saptanmayan ve kan kültüründe üreme olmayan hastalarda kısa süreli tedavi güvenli bir seçenek
- Empirik antifungal tedavi sistemik antifungal profilaksi alan hastalarda genel durumda akut bozulma dışında ertelenebilir
- Ülkemizde *A. fumigatus*'ta azol direnci nadir, vorikonazol halen etkin bir tedavi alternatifi
- Küf aktif profilaksi alan hastalarda IFH şüphesi ile tedavide profilaksi süresi ve biyoyararlanım tedavi seçimi öncesi değerlendirilmeli
- Mortalite üzerine etkisi gösterilememiş olmakla beraber; tedavinin güvenli izlemi açısından Vorikonazol TDM faydalı olabilir

A wide-angle photograph of a city at sunset. The sun is a bright, glowing orb on the horizon, casting a warm orange and yellow light across the sky. The sky is filled with scattered clouds, some of which are illuminated from below by the setting sun. The city below is mostly in silhouette, with some lights beginning to glow. The overall mood is peaceful and contemplative.

TEŞEKKÜR EDERİM