

Febril Nötropeni Empirik Antibakteriyel Tedavi Yönetimi

Dr. Hüseyin Aytaç Erdem

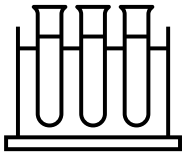
Ege Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji AD

Tanım



Ateş: Oral veya aksiller tek sefer 38.3°C ve üstü veya bir saat süreyle $38.0-38.2^{\circ}\text{C}$



Nötropeni: Nötrofil düzeyi $<500/\text{mm}^3$ veya $500-1000/\text{mm}^3$ olup, yakın kemoterapiyi takiben 48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ altına düşmesi beklenen durumlar



Derin nötropeni $< 100/\text{mm}^3$

Kanser Hastalarında Enfeksiyona Eğilim Yaratan Faktörler

Nötropeni ($< 500/\text{mm}^3$)

Humoral ve Hücresel bağışıklık bozukluğu

Kompleman eksikliği

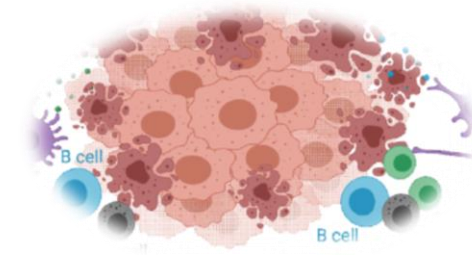
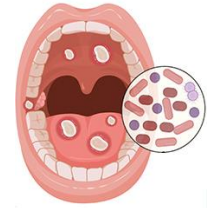
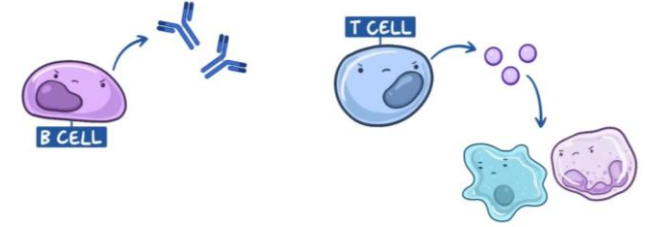
Mukoza ve deri bütünlüğünün bozulması

Kateterler

KontROLSÜZ kanser

Obstrüktif olaylar

Splenektomi





Sebebi açıklanamayan ateş

Klinik ve laboratuvar infeksiyon bulgusu olmayan, izole ateş



Klinik olarak tanımlanmış infeksiyon

Klinik olarak belirlenmiş ancak mikrobiyolojik patojenin gösterilemediği infeksiyon (örneğin; pnömoni, perianal infeksiyon gibi)



Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyon

Kan kültürü pozitif ancak klinik odak tanımlanmayan veya kan kültürü pozitif/negatif olan ancak klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği infeksiyon

Öykü ve fizik muayene



Ateş dışında başka bir yakınması olup olmadığı (odinofaji, perineal ağrı), deri döküntüsü, ishal, öksürük, ilaç allerjisi vs



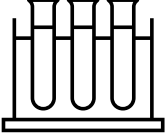
Fizik incelemede periodontium, farenks, oral mukoza, akciğer, perine, anüs, deri



Kateter giriş bölgesi, kemik iliği aspirasyon bölgeleri, tırnak yatakları, göz dibi...

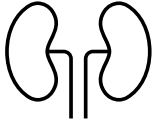


Temel laboratuvar testleri



Tam kan sayımı

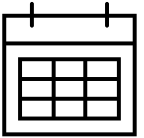
Rutin biyokimya testleri



-BUN, kreatinin, elektrolitler,

-Karaciğer fonksiyon testleri

-Nefrotoksik ajan kullanımı



BUN, kreatinin, elektrolitler tedavi süresince üç günde bir, tekrarlanmalı

Mikrobiyolojik incelemeler

Hastanın özelliklerine bakılmaksızın

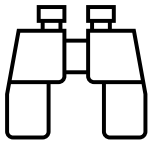


- Kan kültürü (varsa eş zamanlı kateter kültürü), idrar kültürü*
- Aspergillus antijeni (galaktomannan)

Hastanın semptom ve bulgularına göre

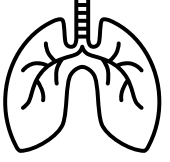


- Balgam
- Kateter giriş yeri sürüntüsü
- Dışkı
- BOS



Lökosit değerleri düşük olduğundan direk bakılar silik olabilir !

Radyoloji



PA akciğer grafisi

Uzamış ateş

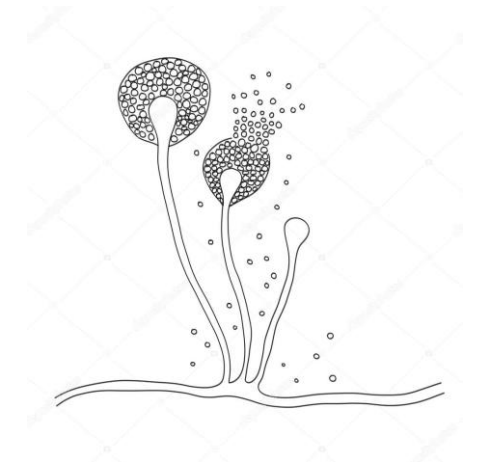
–HRCT

Sinüzit bulguları-üst damakta nekroz

–Paranasal BT

Batında hassasiyet-tiflit?

–Batın USG



Düşük risk ile ilişkili faktörler

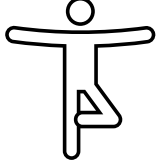


Nötrofil sayısı $>100/\text{mm}^3$ Monosit sayısı $>100/\text{mm}^3$

Nötropeni süresi $<7-10$ gün

Kemik iliğinin erken toparlanacağına dair kanıt varlığı

< 39.0 C ateş



Kanserin remisyonda oluşu

Normal PAAC

Normal değerlere yakın karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri



Kateter infeksiyonu yok

Nörolojik veya mental değişiklik olmaması

Karın ağrısı olmaması

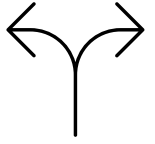


Ek hastalıklara bağlı komplikasyon olmaması

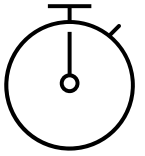
Neden empirik tedavi?



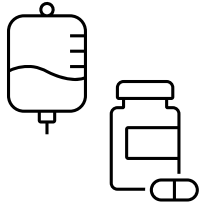
Nötropenik hastalarda infeksiyonlar hızlıca ilerleyebilir



Ateşli dönemin başlangıcında erken bakteriyel enfeksiyonlu hastaların enfekte olmayan hastalardan ayırt edilmesi zor



Bu yüzden tüm nötropenik hastalara ateşin başlangıcından itibaren ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalı



Enfeksiyon ile uyumlu ateşsiz nötropenik hastalara da ateşli hastalardaki gibi antibiyotik tedavisi başlanmalı

Multinational Association for Supportive Care in Cancer MASCC

Febril nütropeniye bağlı semptomları



Semptom yok / hafif

5

Semptom orta

3

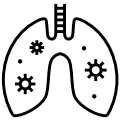


Ağır semptom veya ölümcül

0

Hipotansiyon yok (sistolik < 90 mmHg)

5



KOAH yok

4

Solid tümör / hematolojik mg olup

önceden fungal enf. öyküsü yok

4



Dehidratasyon yok

3



Ateş başlangıcında hastane dışında olması

3

< 60 yaş

2

Düşük risk

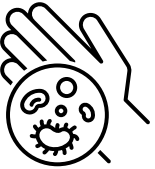
MASCC skoru ≥ 21 olan düşük riskli hastalar oral/IV, ayaktan ampirik antibiyotik tedavisi alabilirler



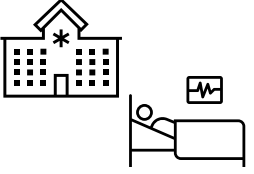
- Ayaktan tedavi imkanı
- Daha az maliyet



- Daha kısa süreli ateş
- Daha az fungal infeksiyon



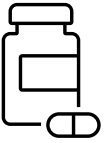
Düşük risk



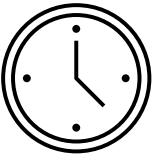
Hastaneye yatırma?



Eğitim-hastaneye uzaklık

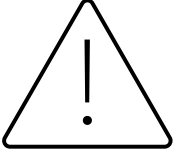


Amoksisilin/klavulonat+siprofloksasin (A-I)

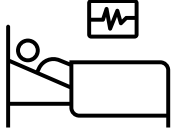


48-72. saat viziti

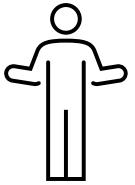
Yüksek risk



MASCC skoru < 21 olan yüksek riskli hastalar ampirik antibiyotik tedavisi için hastaneye yatırılmalıdır



Nötrofil sayısı ?

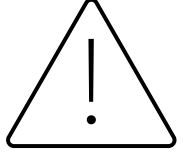


Nötropeni süresi ?

Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE)

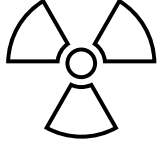
Characteristic	Points
ECOG PS \geq 2	2
SIH	2
COPD	1
Chronic cardiovascular disease	1
Mucositis NCI grade \geq 2	1
Monocytes $<$ 200 per μ L	1

Abbreviations: CISNE, Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; NCI, National Cancer Institute; SIH, stress-induced hyperglycemia.



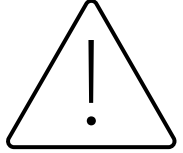
Miyelosupresif sitotoksik kemoterapi, beklenen nütropeni (**ANC <100 hücre/mcL**) **>7 gün**

MASCC risk indeksi puanı <21



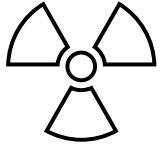
CISNE skoru ≥ 3

Şiddetli sepsis veya septik şok belirtileri
(örneğin, hemodinamik bozukluk, mental durum değişiklikleri, solunum bozukluğu, oligüri)



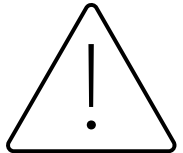
Yutmayı engelleyen veya şiddetli ishale neden olan oral veya gastrointestinal mukozit
Karın ağrısı, bulantı ve kusma veya ishal gibi gastrointestinal semptomlar

Özellikle kateter tünel enfeksiyonu olmak üzere intravasküler kateter enfeksiyonu



Yeni pulmoner infiltrasyon veya hipoksemi
Temel kronik akciğer hastalığı

Son iki ay içinde Alemtuzumab veya CAR-T hücre tedavisi



Karaciğer yetmezliği belirtileri veya böbrek yetmezliği belirtileri
(aminotransferaz seviye normal değeri $>5x$) (kreatinin klirensi dakikada <30 mL)

Yüksek risk

–Hastaneye yatırılmalı

Sefepim

Piperasilin-tazobaktam

İmipenem

Meropenem

Sefoperazon/sulbaktam

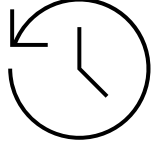


Antipsödomanal β -laktam
ile monoterapi (A1)

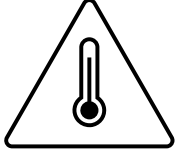
–Hipotansiyon, pnömoni veya antimikrobiyal direnç halinde, birinci basamak rejime başka antimikrobiyaller (aminoglikozidler, fluorokinolonlar veya vankomisin) eklenebilir **(BIII)**

–Penisilin alerjisi olanlarda Siprofloksasin + Klindamisin veya Aztreonam* + Vankomisin (A-II)

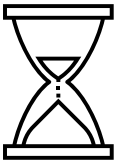
Yanıt Üç mü? Beş mi?



İlk ampirik tedavinin etkisini görmek için 3-5 gün



Pek çok çalışmada hastaların ateşleri 2-7 gün arasında düşüyor
(medyan 5 gün)



Hastanın klinik durumu bozulmadıkça ateş devam etse de 5.
güne kadar

Effect of meropenem administration in extended infusion on the clinical outcome of febrile neutropenia: a retrospective observational study

Csaba Fehér^{1*}, Montserrat Rovira^{2,3}, Alex Soriano^{1,3,4}, Jordi Esteve^{2,3}, José Antonio Martínez^{1,3}, Francesc Marco^{5,6}, Enric Carreras^{2,3}, Carmen Martínez^{2,3}, Francesc Fernández-Avilés^{2,3}, María Suárez-Lledó^{2,3} and Josep Mensa^{1,3}

Table 3. Main outcomes according to meropenem administration method

	SI (N=88)	EI (N=76)	P
Treatment success by day 5, n (%)	36 (40.9)	52 (68.4)	< 0.001
Antibiotic change by day 5 ^a , n (%)	44 (50.0)	20 (26.3)	0.002
LOS (days), median (IQR)	35 (28–48)	32 (27–39)	0.053
Deaths, n (%)			
none	75 (85.2)	69 (90.8)	0.278
occurring on days 0–30	1 (1.1)	3 (3.9)	
occurring on days 31–100	12 (13.6)	4 (5.3)	

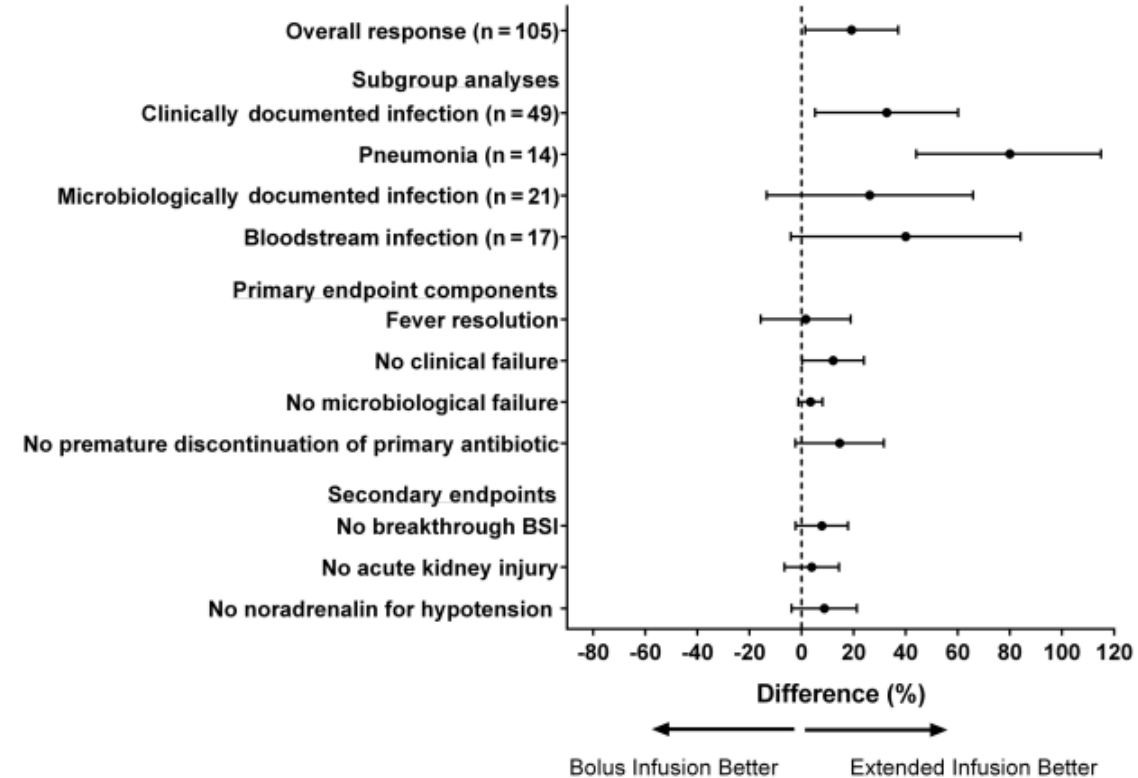
Extended vs Bolus Infusion of Broad-Spectrum β -Lactams for Febrile Neutropenia: An Unblinded, Randomized Trial

Ron Ram,^{1,2} Yael Halavy,² Odelia Amit,^{1,2} Yael Paran,^{2,3} Eugene Katchman,^{2,3} Bruria Yachini,¹ Svetlana Kor,¹ Irit Avivi,^{1,2} and Ronen Ben-Ami^{2,3}

¹Bone Marrow Transplantation Unit, Tel Aviv Medical Center, ²Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, and ³Infectious Diseases Unit, Tel Aviv Medical Center, Israel






Tek merkez randomize
105 febril nötropenik hasta
Yüksek riskli febril nötropenili hastalarda
Piperasilin-tazobaktam veya seftazidim'in uzatılmış infüzyonu
-(4 saat) ve bolus infüzyonunu (30 dakika) karşılaştırma

Klinik yanıt uzatılmış infüzyonda üstün
%74.4 vs %55.1

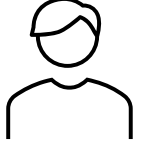


Results of a Multicenter, Controlled, Randomized Clinical Trial Evaluating the Combination of Piperacillin/Tazobactam and Tigecycline in High-Risk Hematologic Patients With Cancer With Febrile Neutropenia

Giampaolo Bucaneve, Alessandra Micozzi, Marco Picardi, Stelvio Ballanti, Nicola Cascavilla, Prassede Salutari, Giorgina Specchia, Rosa Fanci, Mario Luppi, Laura Cudillo, Renato Cantaffa, Giuseppe Milone, Monica Bocchia, Giovanni Martinelli, Massimo Offidani, Anna Chierichini, Francesco Fabbiano, Giovanni Quarta, Valeria Primon, Bruno Martino, Annunziata Manna, Eliana Zuffa, Antonella Ferrari, Giuseppe Gentile, Robin Foà, and Albano Del Favero

Group and Event	Combination		Monotherapy		Absolute Difference in Risk	95% CI	Absolute Difference in Risk (95% CI)
	No.	%	No.	%			
All treated patients							
Febrile episode resolution	127 of 187	67.9	90 of 203	44.3	0.23	0.14 to 0.33	
Death	16 of 187	8.5	15 of 203	7.3	0.01	-0.04 to 0.06	
Death resulting from infective cause	11 of 187	5.8	11 of 203	5.4	0.004	-0.04 to 0.05	
AEs	12 of 187	6.4	13 of 203	6.4	0.0001	-0.04 to 0.04	
Withdrawal due to AEs	3 of 187	1.6	5 of 203	2.4	-0.008	-0.03 to 0.01	

Olgu



48 yaşında erkek hasta



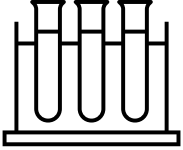
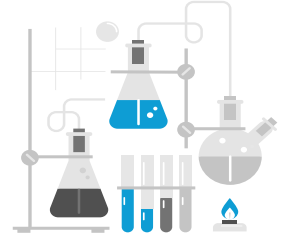
Şikayet: halsizlik, kilo kaybı



Öz geçmiř: özellik yok

FM: sklera solukluğu dışında patoloji yok

Laboratuvar



Lökosit:1400 PNL: 200

Hb:8 Trombosit:54000



Periferik yayma: eritrositlerde anizopoikilositoz, makrositoz, polikromazi, trombosit azalmış

KCFT; BFT: Normal

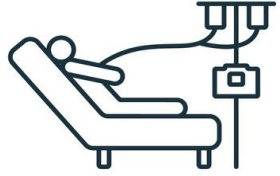
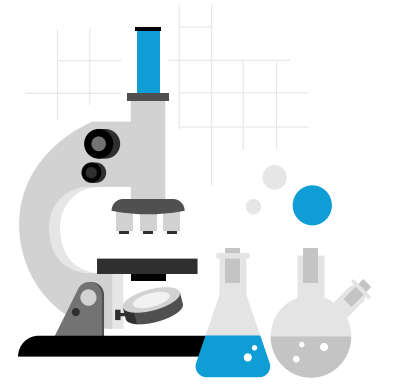
LDH:123



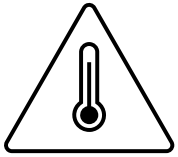
KİAB: interstisyel blastik hücre infiltrasyonu, %19 dolayında blastik hücre



Kİ: AML-M3



Remisyon indüksiyon kemoterapisi

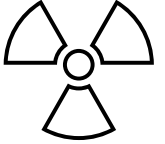


KT 1. haftasında nötropenik ateş

Fizik bakı/Laboratuvar



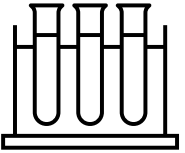
FM'de patoloji saptanmadı



Lökosit:908 nötrofil: 130

Hb: 7 Htc:20,7

Trombosit:6.000



KCFT, BFT: Normal

Ne bařlayalım ?



Yüksek Riskli Hastada Antibakteriyel Tedavi



Seçilecek ajan etkeni ıskalamamalı!!!

Ampirik başlangıç tedavisi uygunsuz olan kanser hastalarında sonuç anlamlı olarak daha kötü !

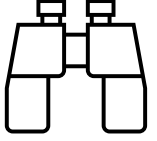


Dirençli bakteriler

ESBL pozitif veya karbapenemaz üreten enterikler,
MDR *Pseudomonas spp*, *Acinetobacter spp.* vb) söz konusu olduğunda başlangıç tedavisinin uygunsuz olma olasılığı daha yüksek

%2-9 vs %31

Etken dağılımı ve direnç yapısı



Dirençli bakteriler yakın takip edilmeli (sürveyans)

ESBL veya karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae spp.*

Dirençli non fermentatifler

Pseudomonas spp, Acinetobacter spp, Stenotrophomonas spp

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Vankomisin dirençli enterokok (VRE)



Dirençli mikroorganizma ile infeksiyon olasılığı

Hastanın dirençli etken ile kolonize olması (tarama kültürleri!)

Geniş spektrumlu AB (öz. 3 kuşak SF) kullanmış olması (son bir ay)

Ağır hastalığının olması (son dönem kanser, sepsis, pnömoni)

Hastane kökenli infeksiyon

Uzun süre hastanede yatış ve/veya sık hastaneye yatış

Üriner kateterinin olması

İleri yaş

Yoğun bakım ünitesinde takip edilmiş olması

Klinik durumunun ağırlığı



Şok, hemodinamik bozukluk, hipotansiyon, bilinç kaybı



Lokalize infeksiyon (pnömoni, enterit, kateter infeksiyonu)



Uzun süreli ve ağır kemik iliği yetmezliği (dirençli hastalık)



Ek hastalıklar/durumlar (kanama, dehidratasyon, organ yetmezliği)



İleri (>60y) yaş

BII

Birincil FEN atağında dirençli etkenlerin nadir görüldüğü merkez

Dirençli bakteri ile kolonizasyon yoksa

Dirençli bakteri ile geçirilmiş infeksiyon yoksa

Hastanın klinik tablosu ağır /komplike değilse

1. Antipsödomonal sefalosporinler (sefepim, seftazidim) **(AI)***
2. Piperasilin-Tazobaktam **(AI)**
3. Tikarsilin-klavulonat
4. Sefaperazon-Sulbaktam
5. Piperasilin+Gentamisin

*: ESBL sıklığı yüksek merkezlerde kullanılmamalı (BII)

BII

Birincil FEN atağında sıklıkla dirençli etken görülen merkez

Dirençli bakteri ile kolonizasyon varlığı

Dirençli bakteri ile geçirilmiş infeksiyon öyküsü

Hastanın klinik tablosunun ağır/komplike olması

1. Tek başına karbapenem **(BII)***
2. Antipsödomonal beta-laktam + aminoglikozit/kinolon **(BIII)****
3. Kolistin + beta-laktam ± rifampisin **(BIII)**
4. Anti- Gram pozitif ajan (risk varsa) **(CIII)*****



Karbapenemlerin ilk basamak ajan olarak önerildiđi durumlar:

Ağır hastalar (septik-şok tablosu) **(BII)**

veya

Dirençli GNAB ile kolonizasyon veya geçirilmiş infeksiyon **(BII)**

veya

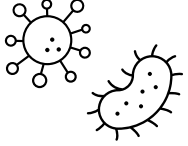
Birincil FEN atağında ESBL üreten bakteri sıklığı yüksek ise **(BIII)**

Aminoglikozit içeren kombinasyonların uygulanacağı durumlar



1. Ağır hasta (ağır sepsis veya septik şok vb) **(BIII)**

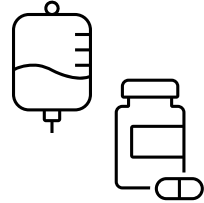
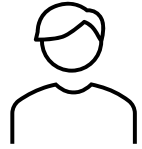
2. Dirençli nonfermentatif bakterilerle infeksiyon riski yüksekse **(BIII)**



epidemiyolojik veriler

kolonizasyon/infeksiyon öyküsü

son bir ay içerisinde karbapenem kullanımı



Piperasilin tazobaktam 4X4,5 gr

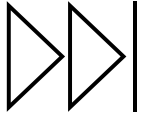


Senaryo 1

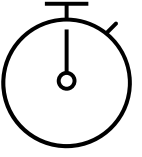
- Ateşleri düştü
- Kültürlerde üreme yok
- Genel durumu iyi
- Ab Tedavisininin 10. günü 4 gündür ateşsiz
- Nötropeni devam ediyor



Antibiyotikler kesilebilir mi?



Nötropeniden çıkana kadar devam edelim mi?



Antibiyotik tedavi süreleri

Başlangıçtan beri stabil olan NBA hastalarında 72s İV tdv sonunda;
hasta 48 saattir ateşsizse antibiyotikler kesilebilir **(BII)**

Hasta halen nötropenik ise 24-48 saat gözlem altında tutulmalı, ateş tekrarlar ise vakit kaybedilmeden kültürler alınıp Ab başlanmalı.

Tablo 1. Febril nütropenik hastalarda IDSA ve ECIL kılavuz önerileri

Kılavuz	IDSA	ECIL
Ateş düştü, hasta stabil	<p>Düşük riskli hasta:</p> <ul style="list-style-type: none">• MNS > 500 oluncaya kadar tedaviye devam et• Hasta düşük riskli ise kombine oral tedaviye geç <p>Yüksek riskli hasta:</p> <ul style="list-style-type: none">• MNS > 500 oluncaya kadar tedaviye devam et	<p>Eskalasyon yaklaşımı:</p> <ul style="list-style-type: none">• Nötrofil sayısına bakmaksızın > 48 saat ateşsiz ve > 72 saat antibiyotik alıyorsa tedaviyi kes (BII) <p>Deeskalasyon yaklaşımı:</p> <ul style="list-style-type: none">• Nötrofil sayısına bakmaksızın > 48 saat ateşsiz ve > 72 saat antibiyotik alıyorsa tedaviyi kes (BII)• Kombinasyon ajanını kes Beta-laktam ajanı daralt (BIII)



Senaryo 2

- Tedavinin dördüncü günü ateşleri devam ediyor.
- Kùltürler negatif
- Fizik bakı normal
- GM(-)
- CMV (-)

- Meropenem 3X1 gr
- Gr(+) etkinlik gerekli mi?
 - MRSA
 - VRE

Ateş devam ediyor,
hasta stabil

Düşük riskli hasta:

- Yüksek riskli hasta grubuna dönüşür

Yüksek riskli hasta:

- Kontrolsüz antibiyotik ilaveleri veya değişimleri yapma
- Bir ampirik monoterapiden diğerine geçiş veya tedavi rejimine bir aminoglikozidin eklenmesi yararlı değil
- Ampirik vankomisin eklenmesinin kanıtlanmış bir avantajı yok
- Başlangıçta vankomisin başlandı ve gram- pozitif infeksiyon bulgusu yoksa 2 gün sonra kes (All)
- Ampirik antifungal düşün (All)

Eskalasyon yaklaşımı (BII):

- Antibiyotik değişikliği yapma
- Tanısal test yap

Deeskalasyon yaklaşımı (BIII):

- Tanısal test yap, hatta fungal ve diğer etyolojiyi düşün
- Gram-pozitif ve gram-negatif ajanlara yönelik verilen kombinasyon tedavilerini kes
- Daha dar spektrumlu beta-laktam ajanlara deeskale et
- Ampirik antifungal düşün (All)



Dirençli Gram pozitiflere etkili ajan eklenmesi gereken durumlar

Hipotansiyon veya ağır sepsis/septik şok varsa,

Kan kültüründe Gram pozitif bakteri üremesi varsa,

MRSA veya VRE kolonizasyonu varsa,

Katetere bağlı enfeksiyon bulguları varsa

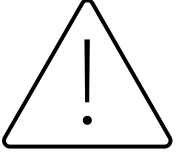
Deri ve yumuşak doku enfeksiyonu bulguları varsa

Akciğer enfeksiyonu radyolojik olarak gösterilmiş hastalara

Özet

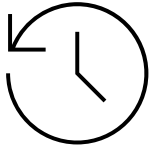


Febril Nötropeni bir enfeksiyon acilidir



Risk değerlendirmesi önemli !

Ampirik anti-pseudomonal antibiyotik başlanmalı



4-7 günlerde ateşi devam eden olgularda fungal enfeksiyon/tedavi ?

To be continued...

15:30-18:30	16:40-17:00	Kahve Arası
	17:00-18:30	Fungal Enfeksiyonların Yönetimi
		Oturum Başkanları: Ayşegül Ulu Kılıç, Canan Ağalar
		İnvaziv Kandidiyazis - Nagihan Didem Sarı
		İnvaziv Pulmoner Aspergilloz - Bilgin Arda
Mukormikoz - Süheyla Kömür		

