



SAKARYA
ÜNİVERSİTESİ



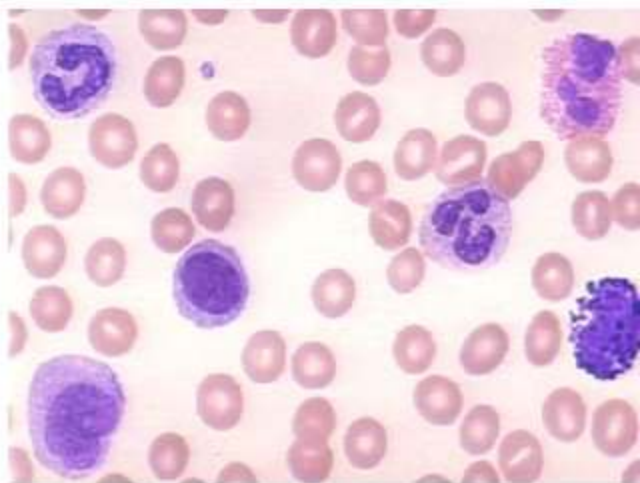
Febril Nötropeni; Başlangıç değerlendirme ve ampirik tedavi

Yrd. Doç.Dr. Ertuğrul GÜÇLÜ
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji A.D.

Sunum planı

- Febril nötropeni
 - Tanımlar
 - Başlangıç değerlendirme
 - Fiziki muayene
 - Laboratuvar
 - Ampirik tedavi önerileri
 - IDSA Guidelines 2010
 - ECIL 4 Guidelines 2013
 - Eskalasyon
 - De-eskalasyon

Nötropeni



- **Nötropeni**
 - Nötrofil <500 hücre/mm³ *veya*
 - takip eden 48 saat içerisinde < 500 hücre/mm³'e düşmesi beklenen durum
- **Derin nötropeni**
 - Nötrofil <100 hücre/mm³
 - periferik yaymanın değerlendirilmesi
- **Fonksiyonel nötropeni**
 - Hematolojik malignitesi bulunan hastalar
 - Dolaşımdaki nötrofillerde kalitatif defektler

Ateş



Tek bir ölçümünün $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$
(101°F) olması veya
1 saatlik bir dönem boyunca
 $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ (100.4°F)

Koltuk altı ölçüm

vücut sıcaklığını doğru yansıtmayabilir

Rektal ölçüm

kolonize barsak mikroorganizmalarının
mukoza ve yumuşak dokuya geçme riski

Nötropenik hastada ateş

- Solid tümörler  %10-%50
- Hematolojik maligniteler  >%80

Febril Nötropenili Hastanın Başlangıç Değerlendirmesi

- Öykü ve fizik muayene
- Laboratuvar
- Görüntüleme
- Mikrobiyolojik değerlendirme

Öykü

- Antimikrobiyal profilaksi
- Geçmişte belgelenmiş enfeksiyon veya patojen kolonizasyonunu
- Enfeksiyon teması

- Enfeksiyöz olmayan ateş nedenleri
 - Kan ürünü uygulanması..

Fizik Muayene

- Enflamasyon belirti ve bulguları çoğunlukla silik seyreder veya bulunmaz
 - Deri ve YD: Eritem, ısı artışı \emptyset
 - Akciğer radyografide infiltrat \emptyset
 - Menenjitte BOS pleositozu hafif veya hiç
 - İdrar yolu enfeksiyonu az miktarda piyüri veya \emptyset

Fizik Muayene

- Orofarenks (periodontiumu içeren)
- Gastrointestinal kanal
- Akciğer ve perine
- Cilt ve tırnak yatakları

Laboratuvar

- Tam kan sayımı (hemogram)
- Biyokimya
 - Böbrek fonksiyon testleri
 - Elektrolit
 - Karaciğer fonksiyon testleri **(A-III)**.

Kan Kültürü

- **Eğer SVK varsa**, SVK'in her lümeninden ve bir periferik ven bölgesinden eşzamanlı
 - en az 2 set kan kültürü
- **Eğer SVK yoksa**, ayrı ven girişlerinden 2 kan kültürü seti gönderilmelidir **(A-III)**

Tespit edilen patojenler

- Ateş ataklarının %20-30'unda enfeksiyon
 - %10-25'inde de bakteriyemi
- Koagülaz-negatif stafilokoklar (en sık)
 - MRSA ve VRE
 - GSBL (+) *Klebsiella spp*
 - GSBL (+) *Escherichia coli*,
 - Karbapenemaz (+) *Pseudomonas aeruginosa*



Mantarlar

- Nötropeni seyrinin erken evrelerinde nadiren ilk ateşin nedenidir
- uzamış nötropeni ve ampirik antibiyotik tedavisinin **ilk haftasından** sonra gözlenmektedirler



Düşük risk? / Yüksek risk?

- Ciddi enfeksiyon ve komplikasyonları
- Empirik antibiyotik tedavisinin
 - Nerede?
 - hastanede mi?, ayaktan mı?
 - Nasıl
 - İntravenöz mü?, ağızdan mı?
 - Ne kadar süre

Düşük risk? vs Yüksek risk?

- Derin nötropeni
 - (≤ 100 hücre/mm³),
- Olası nötropeni süresi > 7 gün olanlar
- Ciddi klinik bulgular
 - Hipotansiyon,
 - Pnömoni,
 - Yeni başlayan karın ağrısı
 - Nörolojik bozukluk

Düşük risk? vs Yüksek risk?

MASCC risk-indeks skorlaması (B-I)

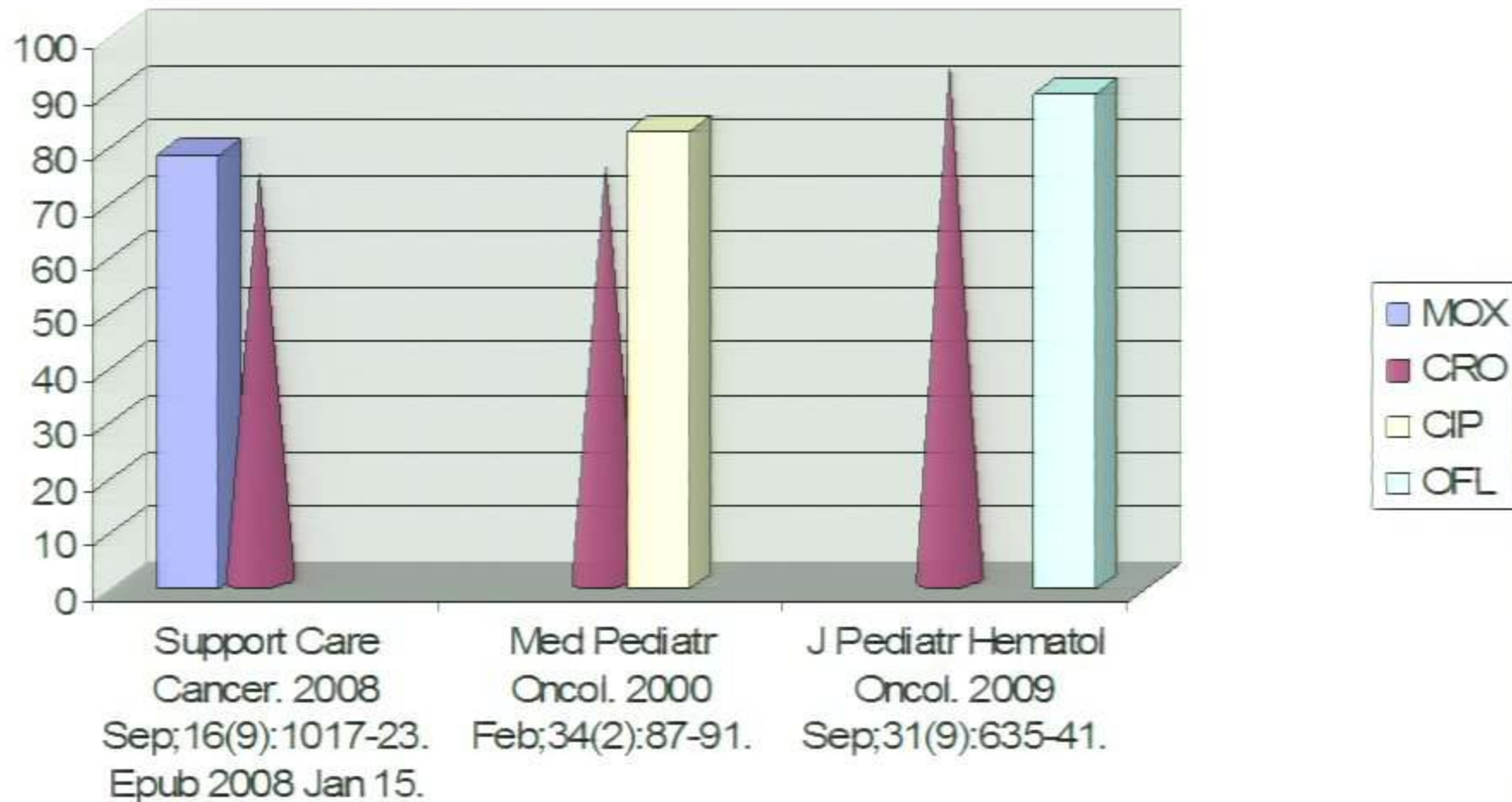
-Febril nötropeniye bağlı semptomların yaygınlığı	
Asemptomatik	5
Hafif semptom	5
Orta derecede semptom	3
Ağır derecede semptom veya ölümcül	0
-Hipotansiyon olmaması (sistolik KB>90 mmHg)	5
-KOAH yokluğu	4
-Solid tümör varlığı veya hematolojik hastalık varlığında fungal enfeksiyon geçirmemek	4
-İntravenöz sıvı gerektiren dehidratasyon yokluğu	3
-Ateş başlangıcında hastane dışında olma	3
-Yaş<60	2

Eşik skor ≥ 21

Soru 1

Düşük Riskli hasta *oral*
antibiyotiklerle tedavi edilebilir mi?

Oral / Parenteral



Oral / Parenteral

- 22 çalışma (2372 hasta, 3142 atak)
 - Mortalite oranı
 - Tedavi başarısızlığı
- Sonuç
 - Oral tedavi parenteral tedavinin kabul edilebilir alternatifidir

Benzer

~~Akut lösemi
Hemodinamisi bozuk
Pnömoni
Santral venöz kateter enf
Ağır yumuşak doku enf~~

Düşük risk grubu

- MASCC skoru ≥ 21 (B-I)
 - Ayaktan tedavi
 - Oral tedavi

Siprofloksasin +Amoksisilin-klavunat
kombinasyonu (A-I)*

VEYA

Moksifloksasin**

*:Freifeld AG, et al. IDSA Guidelines, Clinical Infectious Diseases 2011;52(4):e56–e93

** :Winfried V. Kern, et al. Journal of clinical oncology. 2013;31:1149-1156

Oral tedavi tercihinde

- 6-24 saat hastanede gözlem (A-I)
 - Fulminant enfeksiyon dışlanır
 - Hastanın stabil olduğu görülür
 - Kültür sonuçlarının ilk değerlendirmeleri
- Hasta 7 gün 24 saat uygun tıbbi bakıma ulaşabilmeli
- 1 saat içinde en yakın hastaneye ulaşabilmeli

Oral tedavi

- FQ profilaksisi alan hastalarda oral ampirik FQ başlanılmamalı **(A-III)**
- Ateşi düşmeyen veya enfeksiyonun ilerlediği yönünde bulguları olan hastalar hastanede takip edilmeli **(A-III)**

Oral tedavi verme !!!

- Bulantı, kusma veya mukozidi olan hastada oral tedavi uygun değil.

*Unstabil hemodinami,
Organ disfonksiyonu,
Pnömoni,
Santral kateter enfeksiyonu,
Yumuşak doku enfeksiyonu*

**Oral tedavi
verme**

Ülkemizde oral tedavi



- Oral tedavi kullanılmalı **ancak** !!!
 - Hastane dışında izlendiğinde doktora ulaşması sosyal açıdan zor olan (özellikle kırsal kesimden gelen) hastalar yatırılarak izlenmeli

- Hangi Hastaya
 - Sorun olduğunda hastaneye ulaşabilecek
 - İyi koopere hastalar

SORU 2

- Yüksek riskli hastada
kombinasyon gerekli mi?



Yüksek risk grubu

- Monoterapi **(B-III) &** β -laktam + AG/FQ
 - En az kombine tedavi kadar etkili
 - Benzer sağ kalım oranı
 - Daha az yan etki
 - Daha az nefrotoksisite
 - Daha düşük morbidite

Paul M, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2003

Yüksek risk grubu 2

- **Ampirik İ.V. Monoterapi (A-I)**
 - Karbapenemler (IMP/M)
 - Piperasilin-Tazobaktam
 - Sefepim
 - Seftazidim

ESKALASYON

- *Pseudomonas spp.* ve enterik bakterilere etkili
- ancak dirençli bakterilere etkisi sınırlı veya olmayan
- **tek bir antibiyotik ile ampirik tedaviye başlanıp**
- **hasta kötüleşir** veya dirençli bakteri izole edilirse tedavinin genişletilmesi

DE-ESKALASYON

- Dirençli bakterilere etkili geniş spektrumlu bir antibiyotik
 - karbapenem
 - karbapenem+AGA,
 - beta-laktam + kolistin,
 - beta-laktam +AGA
- ile ampirik tedaviye başlanıp kültür sonuçlarına göre tedavinin daraltılması

Yüksek risk

ESKALASYON

DAR SPEKTRUMLU
TEDAVİ:
HASTA KAYBI



DE-ESKALASYON

GENİŞ SPEKTRUMLU
TEDAVİ:
ANTİBAKTERİYEL
DİRENÇ

ESKALASYON?

DE-ESKALASYON?

- Ünitelerdeki etken dağılımı ve direnç yapısı
- Hastada dirençli mo. ile enfeksiyon olasılığı
- Hastanın klinik durumu

Yüksek riskli hastalar

Dirençli mikroorganizma ile enfeksiyon riski

- Dirençli mo. ile kolonizasyon
- Son bir ay içinde florokinolon veya geniş spektrumlu AB (öz. 3 kuşak SS) kullanmış olması
- Ağır hastalar (son dönem kanser, sepsis, pnömoni)
- Hastane kökenli enfeksiyon
- Yoğun bakım ünitesinde takip
- Uzun süre ve/veya sık hastaneye yatış
- Üriner kateter
- İleri yaş

Hastanın klinik durumunun ağırlığı

- Şok, hemodinamik bozukluk, hipotansiyon, bilinç kaybı
- Lokalize enfeksiyon (pnömoni, enterit, kateter enfeksiyonu)
- Hastanede yatıyor olma
- Uzun süreli ve ağır kemik iliği yetmezliği
- Ek hastalıklar/durumlar (kanama, dehidratasyon, organ yetmezliği)
- İleri (>60y) yaş

ESKALASYON: BII

- Birincil FEN atağında dirençli mo. nadir görülen merkezler
- Dirençli bakteri ile kolonizasyon veya enf. öyküsü 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)

DE-ESKALASYON: BII

- Birincil FEN atağında sıklıkla dirençli mo. görülen merkezler
- Dirençli bakteri ile kolonizasyon veya geçirilmiş enfeksiyon öyküsü
- Hastanın klinik tablosu ağır/komplike

1. Tek başına karbapenem **(BII)**
2. Antipsödomonal beta-laktam + aminoglikozit/kinolon* **(BIII)**
3. Kolistin + beta-laktam ± rifampisin **(BIII)**

*: Sadece florokinolon profilaksisi almayanlarda

Karbapenemlerin ilk basamak ajan olarak önerildiği durumlar

- FEN olgularında GSBL (+) patojen prevalansının yüksek olduğu merkezler **(B-III)**
- Septik şok gibi ciddi klinik bulgularla başvuran hastalar **(B-II)**
- Dirençli Gram-negatiflerle kolonizasyon veya geçirilmiş enfeksiyon öyküsü **(B-II)**

Karbapenemler/De-eskalasyon

Enfeksiyon kontrol uygulamalarının yerini tutmaz!!!

Aminoglikozitlerin kombinasyonda yer alması gereken durumlar

- Ağır hastalar (Ciddi sepsis, septik şok, vb) **(B-III)**
- Dirençli non-fermanter (*P. aeruginosa* veya *Acinetobacter spp.*) riski yüksekse
 - Yerel epidemiyoloji **(B-III)**
 - Bu patojenlerin bilinen kolonizasyonu veya önceki enfeksiyonda tespit edilmesi **(B-III)**
 - Son bir ay içinde karbapenemlerin kullanılması **(B-III)**

Soru 3:

FN hastalarının ampirik tedavisinde **GP** olmalı mı?

Glikopeptidler (Vankomisin)

- Ampirik başlangıç tedavisinde **yer almamalı (A-I)**
 - Ateşin düşme süresi ve
 - mortalite üzerine etkisi yok

DE-ESKALASYON

- Birincil FEN atağında sıklıkla dirençli mo. görülen merkezler
- Dirençli bakteri ile kolonizasyon veya geçirilmiş enfeksiyon öyküsü
- Hastanın klinik tablosu ağır/komplike
- **Dirençli Gram pozitifler için risk varsa**

1. Tek başına karbapenem (BII)
2. Antipsödomonal beta-laktam + aminoglikozit/kinolon (BIII)
3. Kolistin + beta-laktam ± rifampisin (BIII)
4. **Kombinasyona glikopeptidler eklenir (C III)**

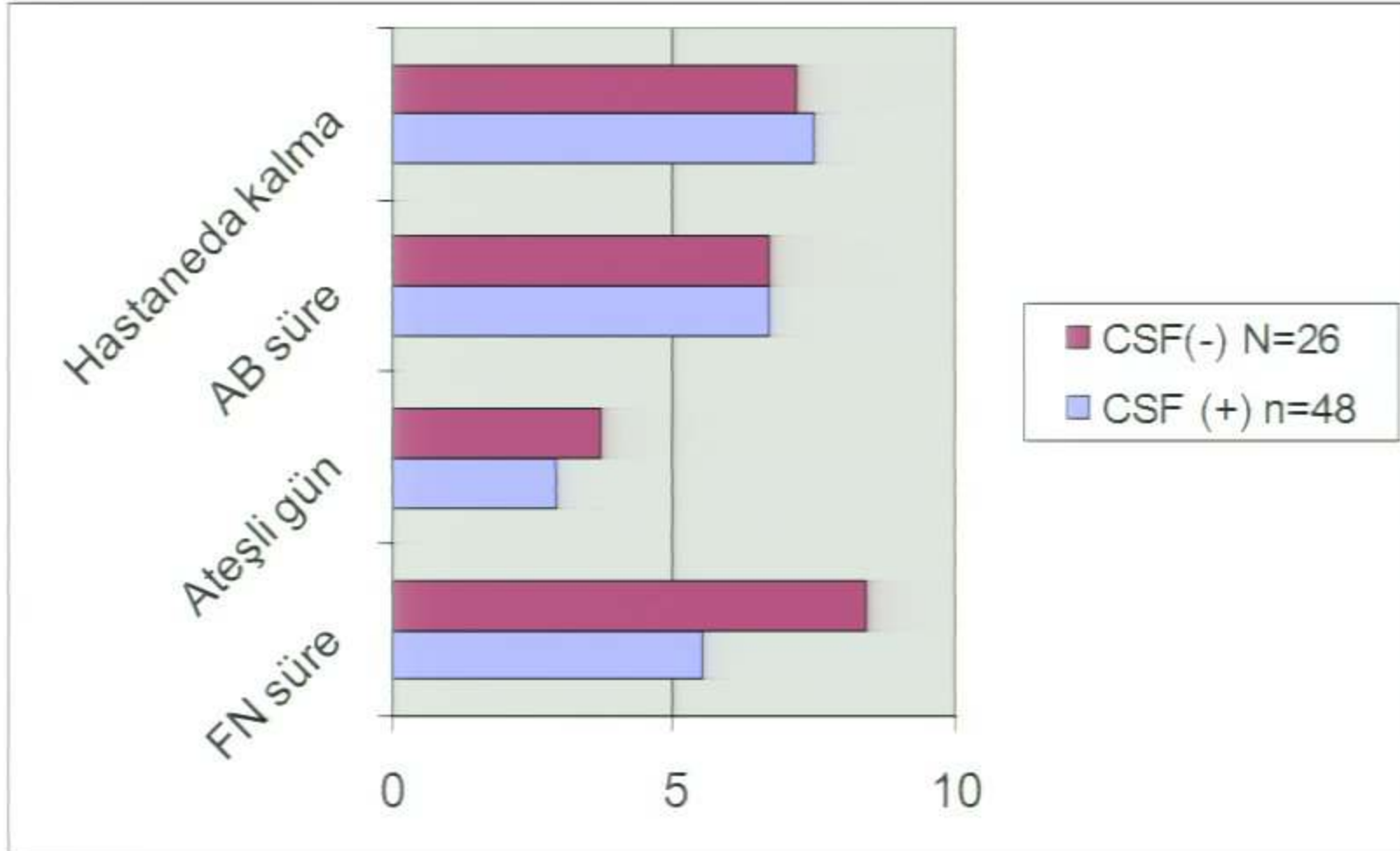
Dirençli Gram pozitiflere etkili ajan eklenmesi gereken durumlar

- Hipotansiyon veya ağır sepsis/septik şok
- Kan kültüründe Gram pozitif bakteri tespiti
- MRSA veya VRE kolonizasyonu
- Katetere bağlı enfeksiyon bulguları varsa
- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonu bulguları varsa
- Radyolojik olarak akciğer enfeksiyonu kanıtı

Soru 4

- Koloni stimülan faktörler tedavide önerilir mi?

Koloni stimülan faktör (G-CSF)



Koloni stimülan faktör (G-CSF)

- Tedavi amacıyla önerilmez (B-II)
- Profilaksizde
- Febril nütropeni riski > %20 ise önerilir (A-II)

- Yaşlılar
- Ek risk faktörü olanlar
 - Daha önce febril nütropeni atağı yaşayanlar
- Genel durumu kötü olanlar
- Beslenmesi bozuk olanlar

Sonuç

- Ateş ölçümü ağızdan yapılmalı
- Detaylı fiziki muayene
- Risk sınıflandırması yapılmalı (MASCC)
- Düşük riskli hastalar oral tedavi için değerlendirilmeli
- Yüksek riskli hastalarda, dirençli mikroorganizmalar için risk değerlendirmesi yapılmalı
 - Ünitenin epidemiyolojisi dikkate alınmalı
- Dirençli mikroorganizma riski yoksa eskalasyon yöntemi tercih edilmeli



Teşekkür ederim

FEBRİL NÖTROPENİDE ANTİBİYOTİK KULLANIMI NE KADAR AKILCI?

Dr. Serap Gençer

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul.

5. Türkiye EKMUD Kongresi

(24 Mayıs 2014, Antalya)

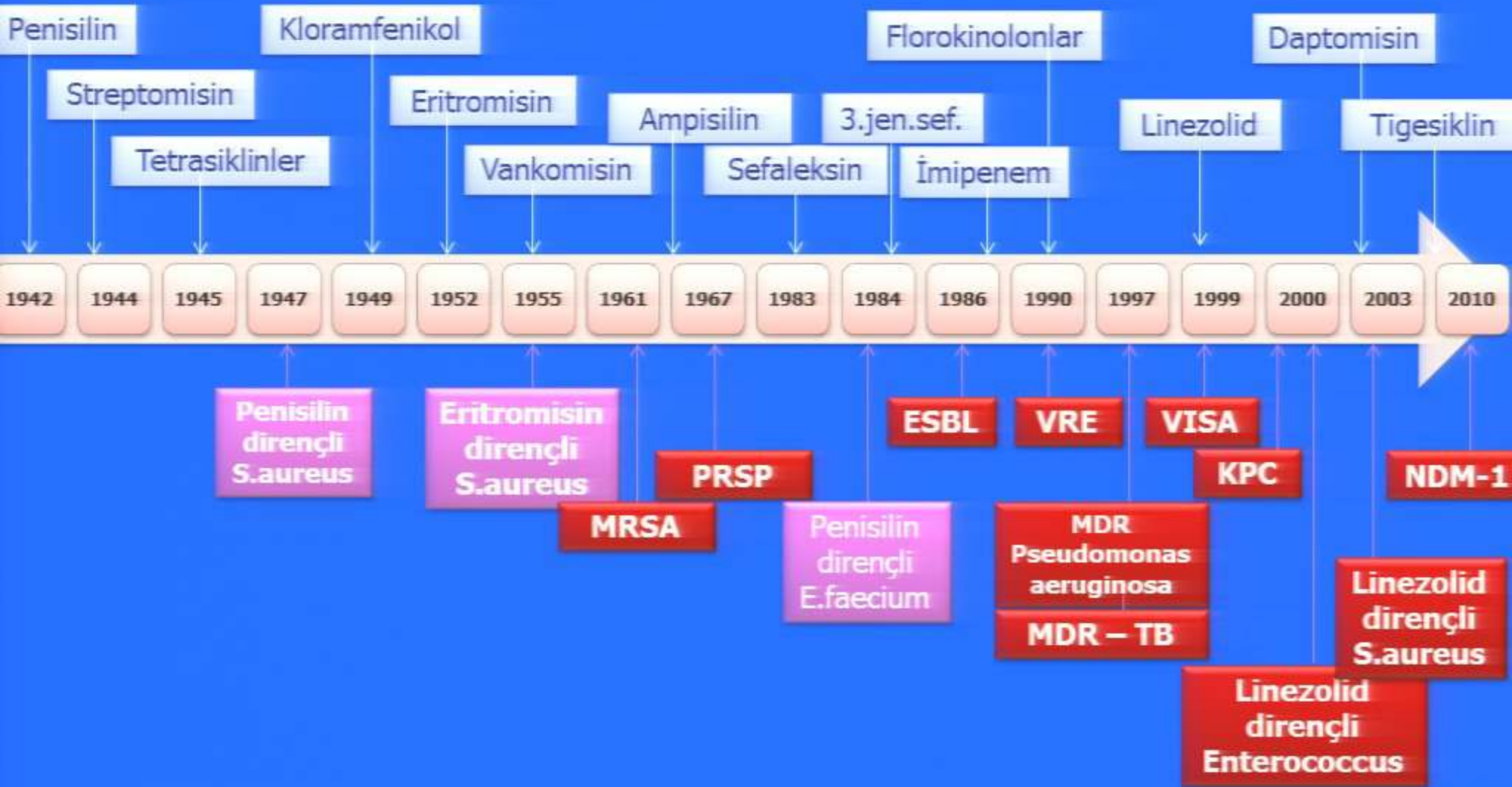
Sunum Planı

Artan Direnç Sorunu

Akılcı Antibiyotik Kullanım Esasları

Febril Nötropenide Antibiyotik Kullanımı





ESBL artışı

Karbapenem tüketimi

Karbapenem dirençli Asinetobakter ve Pseudomonas artışı

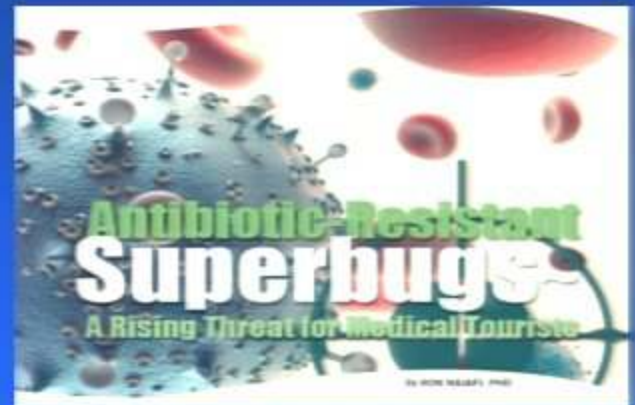
Kollateral hasar

Dirençli patojenlerle infeksiyon riski

- MDR *Acinetobacter* spp.
- MDR *P.aeruginosa*
- VRE
- MRSA

Candida aşırı üremesi

C.difficile koliti



ESCAPE

Enterococcus faecium

Staphylococcus aureus

Clostridium difficile

Acinetobacter spp.

Pseudomonas aeruginosa

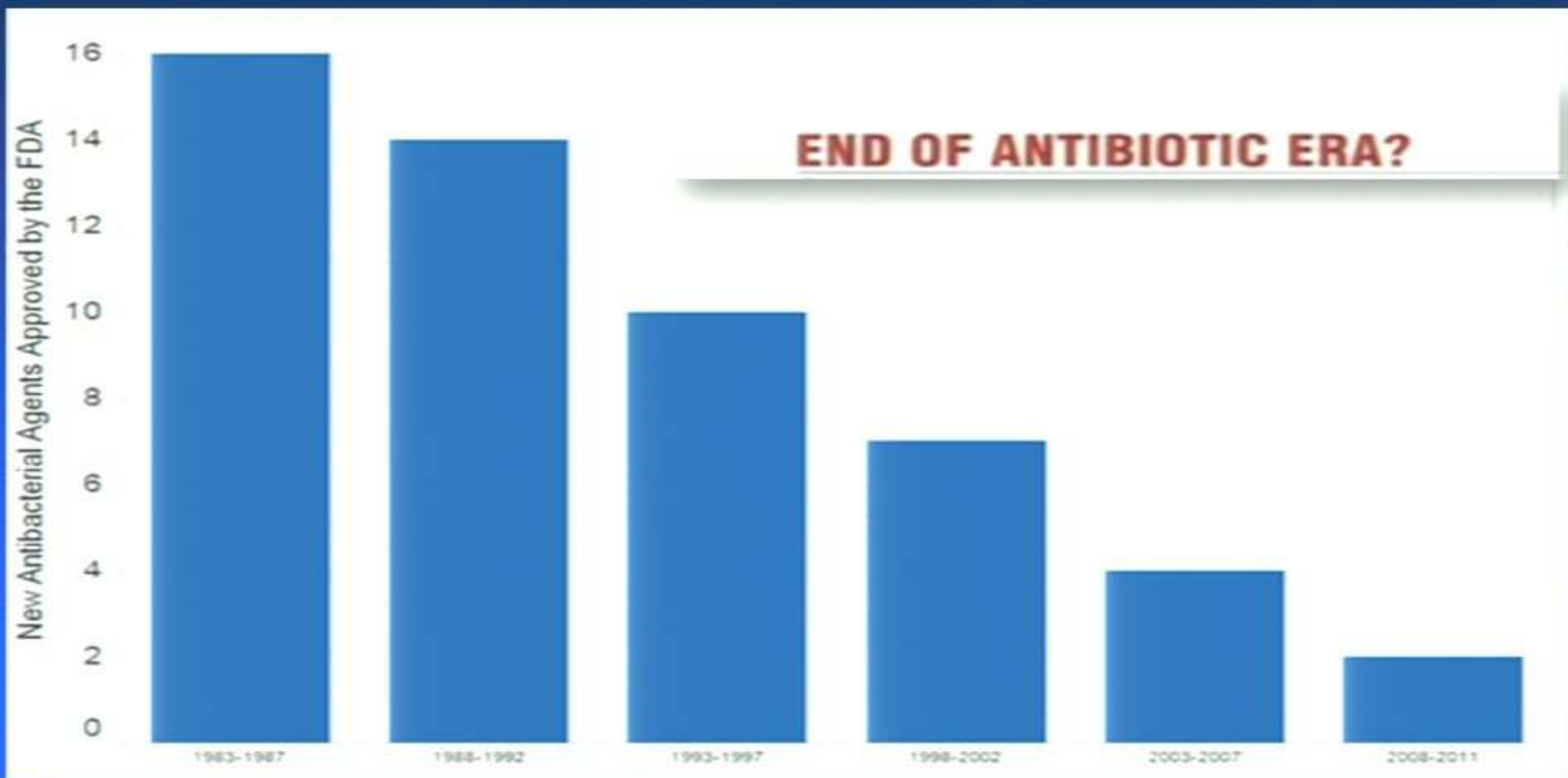
Enterobacteriaceae

As a Post-Antibiotic Era Looms,
Deadly Pathogens Are on the Rise

By [Kurt Eichenwald](#)



Onay Alan Yeni Antibiyotikler



Uygun AB Kullanımı

'Antibiyotik Kontrol Programı'

'Antimicrobial Stewardship'

Antimikrobiyal Yönetim



Birçok kez febril atak geçiren ve geniş spektrumlu antibiyotik verilen hematolojik kanser hastalarının yönetiminde önemli

FN hastalarında GN patojenler arasında çoklu ilaç direnci artmakta

Bu hasta grubunda da antibiyotik kullanımını en uygun hale getirmek, en doğru kararları almak ve akılcı antimikrobiyal yönetim bir zorunluluk haline gelmiştir.

Direnci Azaltmanın Yolları



Antibiyotik kullanımının azaltılması

Antibiyotik kullanımının doğru uygulanması

Direnci Azaltmanın Yolları



Antibiyotik kullanımının azaltılması

Antibiyotik kullanımının doğru uygulanması

FN'de Akılcı Antibiyotik Yönetimi

AMAÇ:

- Prognozu iyileştirmek,
- Maliyet-etkin tedaviden emin olmak
- Yan etkileri ve direnci azaltmak

Antibiyotik Tedavi İlkeleri

Antibiyotik Tedavi İlkeleri

- AB başlama kararı (**antibiyotik gerekli mi?**)
- Mikrobiyolojik inceleme için örnek alınması (**kültür istendi mi?**)

Antibiyotik Tedavi İlkeleri

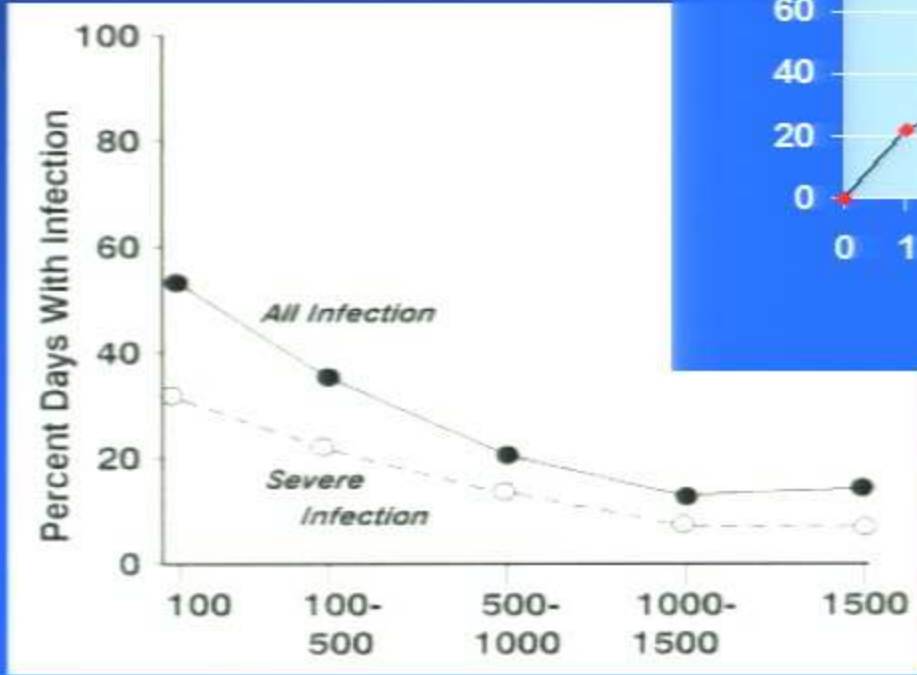
- AB başlama kararı (**antibiyotik gerekli mi?**)
- Mikrobiyolojik inceleme için örnek alınması (**kültür istendi mi?**)
- Antibiyotik seçimi (**hangi antibiyotik?**)
 - Öngörü (**hangi mikroorganizma?**)
 - Kombinasyon / monoterapi kararı (**kombinasyon gerekli mi?**)
 - Hastaya ait faktörlerin dikkate alınması (**tedaviyi etkiler mi?**)

Antibiyotik Tedavi İlkeleri

- AB başlama kararı (**antibiyotik gerekli mi?**)
- Mikrobiyolojik inceleme için örnek alınması (**kültür istendi mi?**)
- Antibiyotik seçimi (**hangi antibiyotik?**)
 - Öngörü (**hangi mikroorganizma?**)
 - Kombinasyon / monoterapi kararı (**kombinasyon gerekli mi?**)
 - Hastaya ait faktörlerin dikkate alınması (**tedaviyi etkiler mi?**)
- İzlem (tedavinin etkisi ve yan etkilerinin izlenmesi, tedavi başarısızlığının değerlendirilmesi, kültür sonuçlarının izlenmesi, modifikasyon kararı, doğru tedavi süresi)

Uygun antibiyotik kullanımı pratiğinde ilk adım antibiyotik kullanım gerekliliğinin tartılmasıdır ki, zaten tüm rehberlerde tanımı net olduğu gibi “*febril nötropeni*” (FN) hastası öncelikli antibiyotik kullanımını hak eden hasta grubudur.

Nötropeni ve Enfeksiyon



Dokümente İnfeksiyonlar

%25-30 → %65-70



İkinci adım antibiyotik öncesi kültürlerin alınmasıdır ki, yine FN hastasının ilerleyen günlerdeki tedavi modifikasyonu ve en doğru antibiyotik seçimini belirleyecek önemli bir basamaktır.

Antibiyotik başlanmadan önce en az iki adet kan kültürü veya uygun klinik kültür örnekleri alınmalıdır. Ancak, kültürlerin alınması hiçbir zaman antibiyotik başlama süresini geciktirmemelidir.

Bu yüksek riskli hasta grubunda ateş ve klinik enfeksiyon bulguları olduğu zaman uygun antibiyotik tedavisinin verilmesi ve **zamanında başlanması mortaliteyi azaltması** açısından önemlidir.

C-reaktif protein ve prokalsitonin gibi belirteçler tek başlarına antibiyotik başlanmasına sebep olmamalıdır.

Özellikle kök hücre transplant (KHT) alıcılarında
**yaklaşık %60'a kadar çıkan oranlarda kan
dolaşım enfeksiyonu gelişme riski**

Bunların da yaklaşık %12-42'sinde mortalite riski

Özellikle kök hücre transplant (KHT) alıcılarında
**yaklaşık %60'a kadar çıkan oranlarda kan
dolaşım enfeksiyonu gelişme riski**

Bunların da yaklaşık %12-42'sinde mortalite riski

Bu yüksek riskli hasta grubunda ateş ve klinik enfeksiyon bulguları olduğu zaman uygun antibiyotik tedavisinin verilmesi ve **zamanında başlanması mortaliteyi azaltması** açısından önemlidir.

C-reaktif protein ve prokalsitonin gibi belirteçler tek başlarına antibiyotik başlanmasına sebep olmamalıdır.

Bu yüksek riskli hasta grubunda ateş ve klinik enfeksiyon bulguları olduğu zaman uygun antibiyotik tedavisinin verilmesi ve **zamanında başlanması mortaliteyi azaltması** açısından önemlidir.

C-reaktif protein ve prokalsitonin gibi belirteçler tek başlarına antibiyotik başlanmasına sebep olmamalıdır.

Antibiyotik kullanım kararının verilmesi ve kültürlerin alınmasından sonra en kritik adım olan üçüncü aşamada **en doğru antibiyotiğin seçimi** yapılmalıdır.

Empirik tedavinin spektrumu en sık etkenlere yönelik olmalıdır.

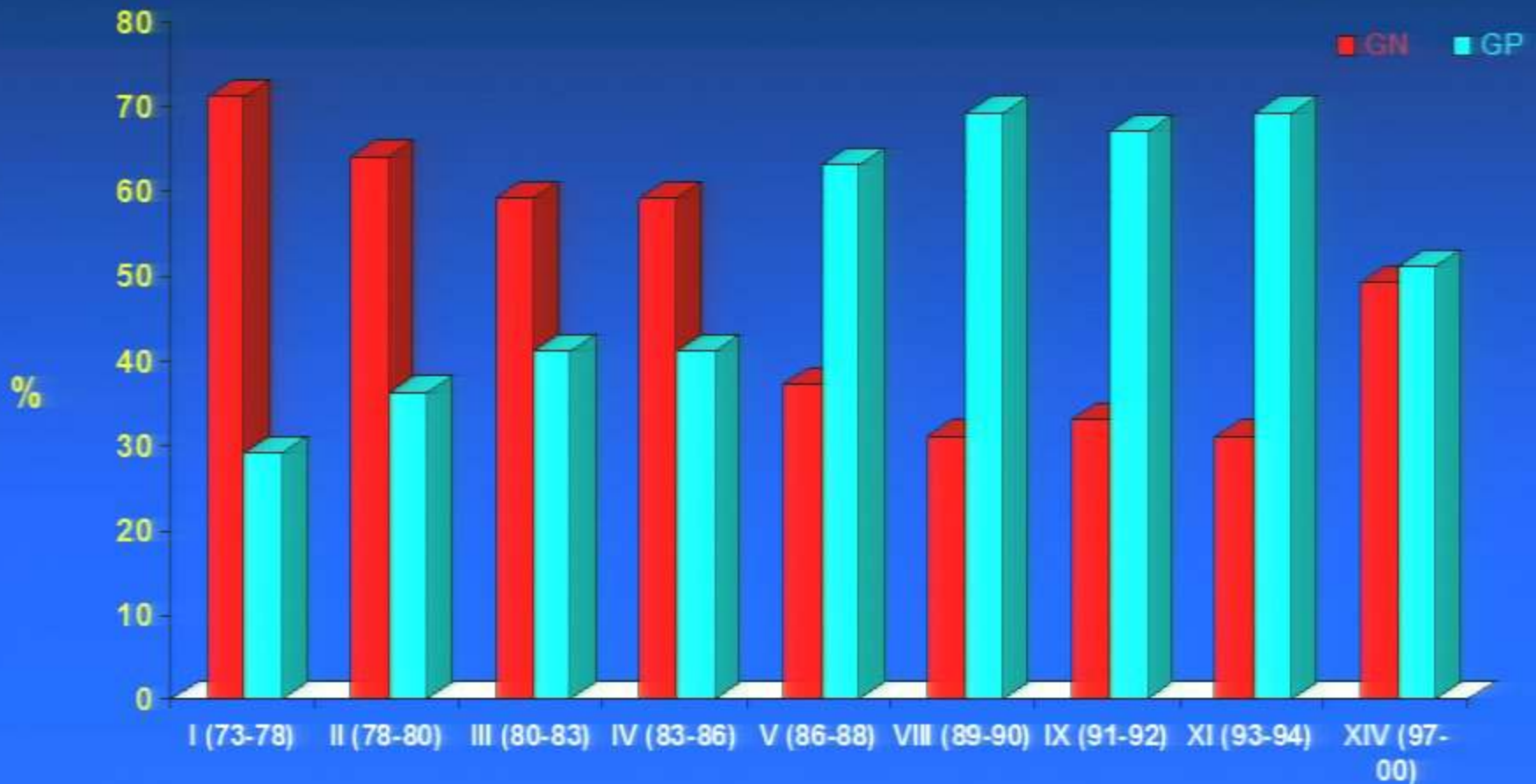
Eskiden beri kabul edilen genel yaklaşım, **antipseudomonal etkinliği olan** geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedaviye başlanmasıdır.

Antibiyotik kullanım kararının verilmesi ve kültürlerin alınmasından sonra en kritik adım olan üçüncü aşamada **en doğru antibiyotiğin seçimi** yapılmalıdır.

Empirik tedavinin spektrumu en sık etkenlere yönelik olmalıdır.

Eskiden beri kabul edilen genel yaklaşım, **antipseudomonal etkinliği olan** geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedaviye başlanmasıdır.

EORTC-IATG Çalışmalarında Bakteremi Etkenleri

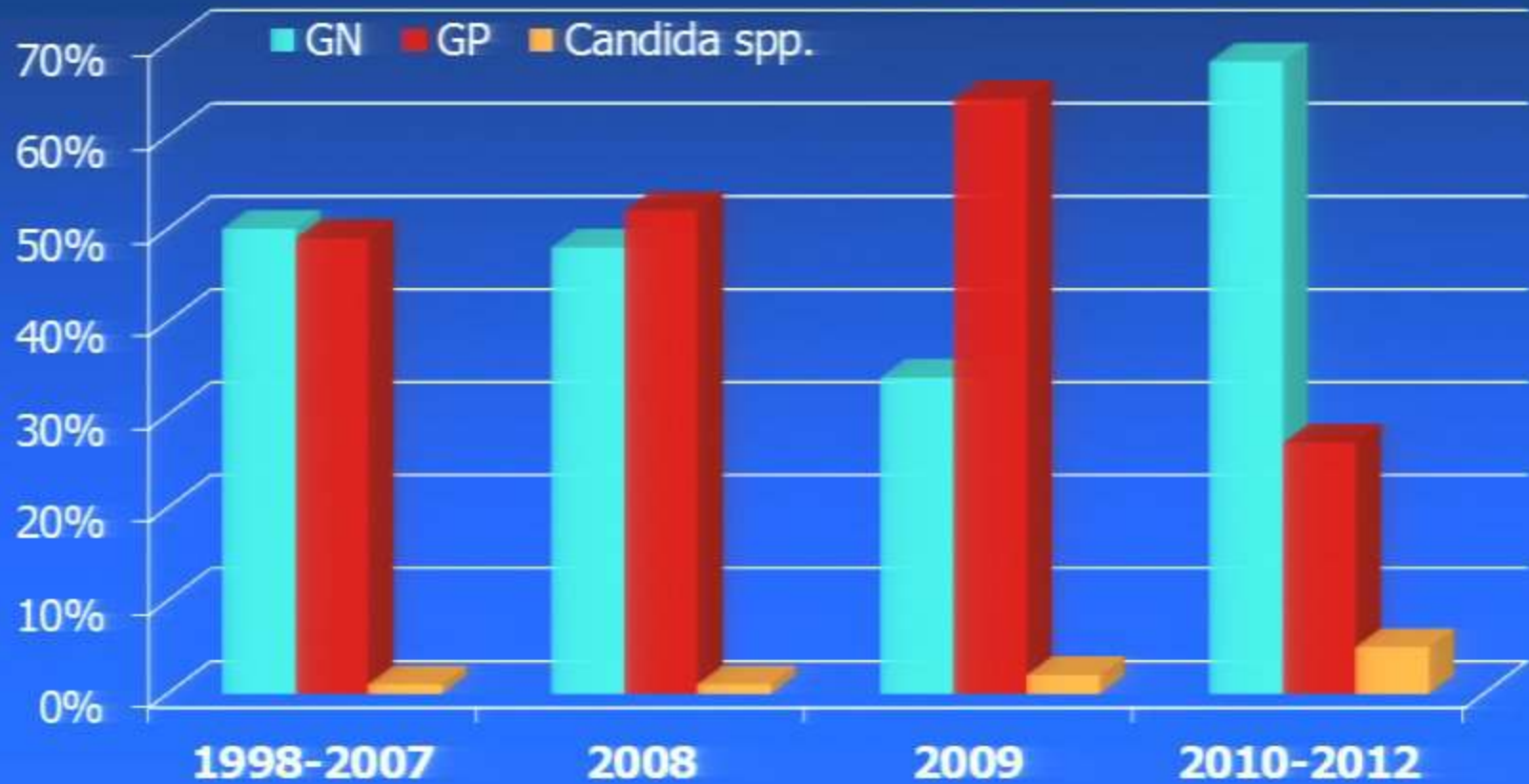


Bakteremi etkenlerinde değişiklik

2006-2011

- GP/GN (%) oranı: 60/40 → 55/45
- Enterokok 5% → 8%
- Enterobacteriaceae 24% → 30%
- *Pseudomonas aeruginosa* 10% → 5%

Bakteremi etkenlerimizdeki değişim



GN bakteriler

Escherichia coli

Klebsiella spp.

Pseudomonas aeruginosa

Acinetobacter spp.

Enterobacter spp.

Citrobacter spp.

Proteus spp.

Stenotrophomonas maltophilia

Serratia spp.



Bakteremi – mortalite ilişkisi

2142 FN hastanın 499 (%23) bakteremik

	sıklık	mortalite
GP	%57	%5
GN	%34	%18
Polimikrobiyal	%10	%13

Bakteremide mortalite oranları

- *P.aeruginosa* %31
- *E.coli* %18
- *Klebsiella spp.* %10
- KNS %5
- Streptokoklar %4
- Polimikrobiyal %13
- Kompleks bakteremiler %12 vs %8

Antimikrobiyal tedavi

Başlangıç uygun empirik tedavi neyi içermelidir?

Empirik antibiyotikler ne kadar zaman kullanılmalıdır?

Nötropenik kalan ve başlangıç tedaviye cevap vermeyen hastalarda tedavi nasıl modifiye edilmelidir?

Evidence-Based Recommendations for Antimicrobial Use in Febrile Neutropenia in Japan: Executive Summary

Takes Mizusaki

Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, Osaka, Japan

The recommendations for the management of febrile neutropenia that are summarized in the following algorithm were developed by experts from Japan in collaboration with consultants from the United States and Europe. They update those published in 1998 [1], in parallel with respect to the use of antimicrobial agents in the treatment of patients with neutropenia and unexplained fever.

DEFINITIONS OF FEBRILE NEUTROPENIA

1. Fever: A single or dual temperature of $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ or a single oral temperature of $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$.
2. Neutropenia: A neutrophil count of <1500 cells μL with a predicted decline to $<500/\mu\text{L}$.

INITIAL EVALUATION

Identification of patients at the low-risk or high-risk category for infectious complications should be based on the findings of following evaluation: a thorough history and physical examination, a complete blood cell count with differential count, blood chemistry profile, C-reactive protein measurement, chest radiograph, blood culture (2 sets), with the blood sample for 1 set obtained through the central catheter, if one was placed, urine culture, and Coxsack virus and/or culture of specimens from the potential infectious foci.

Support or correspondence: Dr. Takes Mizusaki, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases, 11 Minamimachi 1-chome, 107-8501 Osaka, Japan.

Clinical Infectious Diseases • 2008;46:1049–52
© 2008 by the American Medical Society or its members. All rights reserved. DOI: 10.1093/cid/cin562

INITIAL MANAGEMENT

The algorithm for the initial management of febrile neutropenic patients is summarized in Figure 1. The antimicrobial agents should provide coverage against the most prevalent and life-threatening pathogens, such as resistant streptococci and gram-negative bacilli, including *Pseudomonas aeruginosa*.

1. Oral therapy for low-risk patients: Ciprofloxacin or levofloxacin with or without vancomycin/linezolid.
2. Intravenous

1. Ciprofloxacin or levofloxacin, depending on site.

2. Vancomycin or linezolid, if patient has risk for MRSA.

3. Carbapenem or piperacillin-tazobactam, if patient has risk for *P. aeruginosa*.

4. Beta-lactamase inhibitor, if patient has risk for *S. pneumoniae*.

5. Antifungal, if patient has risk for *Candida*.

6. Antiviral, if patient has risk for CMV.

7. Antiparasitic, if patient has risk for *Toxoplasma gondii*.

8. Anticoccidial, if patient has risk for *Cryptosporidium parvum*.

9. Anticoccidial, if patient has risk for *Cyclospora cayentensis*.

10. Anticoccidial, if patient has risk for *Isospora belli*.

11. Anticoccidial, if patient has risk for *Sarcocystis hominis*.

12. Anticoccidial, if patient has risk for *Cryptosporidium parvum*.

13. Anticoccidial, if patient has risk for *Cyclospora cayentensis*.

14. Anticoccidial, if patient has risk for *Isospora belli*.

15. Anticoccidial, if patient has risk for *Sarcocystis hominis*.

16. Anticoccidial, if patient has risk for *Cryptosporidium parvum*.

17. Anticoccidial, if patient has risk for *Cyclospora cayentensis*.

18. Anticoccidial, if patient has risk for *Isospora belli*.

19. Anticoccidial, if patient has risk for *Sarcocystis hominis*.

20. Anticoccidial, if patient has risk for *Cryptosporidium parvum*.

21. Anticoccidial, if patient has risk for *Cyclospora cayentensis*.

22. Anticoccidial, if patient has risk for *Isospora belli*.

23. Anticoccidial, if patient has risk for *Sarcocystis hominis*.

24. Anticoccidial, if patient has risk for *Cryptosporidium parvum*.

25. Anticoccidial, if patient has risk for *Cyclospora cayentensis*.

26. Anticoccidial, if patient has risk for *Isospora belli*.

27. Anticoccidial, if patient has risk for *Sarcocystis hominis*.

28. Anticoccidial, if patient has risk for *Cryptosporidium parvum*.

29. Anticoccidial, if patient has risk for *Cyclospora cayentensis*.

30. Anticoccidial, if patient has risk for *Isospora belli*.

31. Anticoccidial, if patient has risk for *Sarcocystis hominis*.

32. Anticoccidial, if patient has risk for *Cryptosporidium parvum*.

33. Anticoccidial, if patient has risk for *Cyclospora cayentensis*.

34. Anticoccidial, if patient has risk for *Isospora belli*.

35. Anticoccidial, if patient has risk for *Sarcocystis hominis*.

36. Anticoccidial, if patient has risk for *Cryptosporidium parvum*.

37. Anticoccidial, if patient has risk for *Cyclospora cayentensis*.

38. Anticoccidial, if patient has risk for *Isospora belli*.

39. Anticoccidial, if patient has risk for *Sarcocystis hominis*.

40. Anticoccidial, if patient has risk for *Cryptosporidium parvum*.

41. Anticoccidial, if patient has risk for *Cyclospora cayentensis*.

42. Anticoccidial, if patient has risk for *Isospora belli*.

43. Anticoccidial, if patient has risk for *Sarcocystis hominis*.

44. Anticoccidial, if patient has risk for *Cryptosporidium parvum*.

45. Anticoccidial, if patient has risk for *Cyclospora cayentensis*.

46. Anticoccidial, if patient has risk for *Isospora belli*.

47. Anticoccidial, if patient has risk for *Sarcocystis hominis*.

48. Anticoccidial, if patient has risk for *Cryptosporidium parvum*.

49. Anticoccidial, if patient has risk for *Cyclospora cayentensis*.

50. Anticoccidial, if patient has risk for *Isospora belli*.

51. Anticoccidial, if patient has risk for *Sarcocystis hominis*.

52. Anticoccidial, if patient has risk for *Cryptosporidium parvum*.

53. Anticoccidial, if patient has risk for *Cyclospora cayentensis*.

54. Anticoccidial, if patient has risk for *Isospora belli*.

Hartmut Bertsch · Holger W. Ammer · Florian Weisinger · Hans-Jürgen Salwenner · Hermann Einsle · Gerhild Egger · Michael Sandherr · Silke Schürtrumpf · Thomas Stübgen · Georg Mauchner

Antimicrobial therapy of febrile complications after high-dose chemo-/radiotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation

Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)

Published online 9 September 2007
© Springer Verlag 2007

The consensus presents guidelines for antimicrobial therapy in patients with neutropenia following HDCT and autologous HSCT. The goal is to recommendations for the prevention of infectious complications.

H. Bertsch (*)

Dept. of Hematology and Oncology, University of Freiburg Medical Center, Albert-Ludwigs-University Freiburg, Hauptstrasse 11, 79106 Freiburg, Germany
e-mail: bertsch@med1.uni-freiburg.de

H. W. Ammer

Department of Hematology, Department of Medicine, Karl-Prinzler Universität, Gießen, Austria

F. Weisinger

Dept. of Internal Medicine, University Hospital of Würzburg, Germany

H. J. Salwenner

Dept. of Hematology and Oncology, Marmelad Hospital, Hagenberg, Austria, Germany

H. Einsle

Dept. of Internal Medicine II, University of Tübingen, Germany

G. Egger

Dept. of Internal Medicine V, Hematology, Oncology and Rheumatology, University Hospital of Heidelberg, Germany

M. Sandherr

Dept. of Internal Medicine II, Central Hospital Augsburg, Germany

S. Schürtrumpf

Dept. of Hematology and Oncology, University Hospital Göttingen, Germany

T. Stübgen

Dept. of Internal Medicine, University Hospital Bochum, Germany

G. Mauchner

Dept. of Hematology and Oncology, Charité University Hospital, Campus Virology-Klinikum, Berlin, Germany

Abstract. Infectious complications occur in 70–100% of patients following high-dose chemotherapy (HDCT) and autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), and are commonly caused by Gram-negative aerobic bacteria such as *Pseudomonas aeruginosa* and enterobacteriaceae and Gram-positive cocci such as enterococci, streptococci and staphylococci, which should be covered by empiric first-line antibiotic therapy. Less frequently, infections are caused by fungi and anaerobic bacteria, and initial therapy does not necessarily have to cover coagulase-negative staphylococci, *Acinetobacter baumannii* (MBSA), anaerobic bacteria and fungi. Patients who already receive antibiotics and develop pulmonary infiltrates should immediately be treated with systemic antifungals. Patients with fever and diarrhea or other signs and symptoms of gastrointestinal or perianal infection should be treated with antibiotics covering anaerobic bacteria and enterococci. Clinically stable patients with skin infections of central venous-catheter-related infections can be treated with standard empiric antibiotic therapy including a beta-lactam active against *Pseudomonas aeruginosa* with or without an aminoglycoside, and should only receive glycopeptides if they do not respond to first-line therapy within 72 hours, become clinically unstable, have severe symptoms, or when resistance against the empiric antibiotics is demonstrable.

Evidence-Based Recommendation for Antimicrobial Use in Febrile I in Japan: Executive Summary

Takeshi Morozumi

Osaka Medical Center for Cancer

The recommendations for antimicrobials that are most effective were developed in collaboration with countries in Europe. Then update this guideline with regard to its use in the treatment of patients registered here.

DEFINITIONS OF FE

- 1. Fever: A single oral or a single rectal temperature.
- 2. Neutropenia: A neutrophil count $< 1.5 \times 10^9$ cells with a predicted date.

INITIAL EVALUATION

Classification of patients according to infection site in the findings of laboratory and physical examination with differential counts. Invasive procedures, cancer therapy, culture of secretions, and blood cultures (2 sets), will be obtained through the use of sterile technique, and Gram specimens from the joint.

Approved in cooperation by the Cancer and Infectious Diseases (CID) Study Group

Copyright © 2011 by the American Society of Clinical Oncology 0732-183X/11/4915-1741-1749

Copyright © 2011 by the American Society of Clinical Oncology 0732-183X/11/4915-1741-1749

IOSA GUIDELINES

IOSA GUIDELINE

2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer

Walter T. Hughes,¹ Ronald Todd Pfaller,² John T. Tenover,³ and M. D. Anderson,⁴ et al. (see text for full list of authors)

EXECUTIVE SUMMARY

This article reports the findings of the Infectious Diseases Society of America (IDSA) Panel, updates the 2002 guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer.

DEFINITIONS

- 1. Fever is defined as a single oral or a single rectal temperature $> 38.3^\circ\text{C}$.
- 2. Neutropenia is defined as a neutrophil count $< 1.5 \times 10^9$ cells.

INITIAL EVALUATION

Classification of patients according to infection site in the findings of laboratory and physical examination with differential counts.

INITIAL ANTIBIOTIC THERAPY

Empiric antibiotic therapy should be initiated in patients with fever and neutropenia.

SECOND-LEVEL ANTIBIOTIC THERAPY

Second-level antibiotic therapy should be initiated in patients with fever and neutropenia.

CLINICAL TRIALS

There are no clinical trials that have been conducted in this area.

Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America

Allison E. Fralich,¹ Eric J. Bow,² Kar A. Sepkowitz,³ Michael J. Beach,⁴ James L. Fox,⁵ Craig A. Miller,⁶ Susan L. Reed,⁷ Kenneth V. Reinhart,⁸ Jo Anne H. Young,⁹ and John S. Wingard¹⁰

David H. Fine,¹ Department of Medicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska; ²Department of Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York; ³Department of Pediatrics, University of Rochester Medical Center, Rochester, New York; ⁴National Cancer Institute, Division of Cancer Prevention and Control, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland; ⁵Department of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, California; ⁶Department of Medicine, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas; ⁷Department of Medicine, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota; ⁸Department of Hematology/Oncology, University of Florida, Gainesville, Florida; ⁹Department of Medical Microbiology and Immunology, The University of Manitoba and Infectious Disease Services, Centre for Health Systems Research, Winnipeg, Manitoba, Canada.

This document updates and expands the 2002 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Fever and Neutropenia Guideline that was published in 1997 and first updated in 2002. It is intended as a guide for the use of antimicrobial agents in managing patients with cancer who experience chemotherapy-induced fever and neutropenia.

Recent advances in antimicrobial drug development and technology, clinical trial results, and IDSA clinical experience have influenced the approach and recommendations herein. Because the previous iteration of this guideline in 2002, we have developed a clearer definition of which populations of patients with cancer may benefit most from antibiotic, antifungal, and antiviral prophylaxis. Furthermore, categorizing neutropenic patients as being at high risk or low risk for infection according to presenting signs and symptoms, underlying cancer, type of therapy, and medical comorbidity has become essential to the treatment algorithm. Risk stratification is a recommended starting point for managing patients with fever and neutropenia. In addition, earlier detection of severe or fungal infections has led to debate regarding optimal use of empirical or presumptive antifungal therapy, although algorithms are still evolving.

What has not changed is the indication for immediate empirical antibiotic therapy. It remains true that all patients who present with fever and neutropenia should be treated swiftly and broadly with antibiotics to treat both gram-positive and gram-negative pathogens.

Finally, we note that all Panel members are from institutions in the United States or Canada; thus, these guidelines were developed in the context of North American practices. Some recommendations may not be applicable outside of North America, in areas where differences in available antibiotics, in the predominant pathogens, and/or in health care-associated economic conditions exist. Regardless of region, clinical vigilance and immediate treatment are the universal keys to managing neutropenic patients with fever and/or infection.

EXECUTIVE SUMMARY

Fever during chemotherapy-induced neutropenia may be the only indication of a severe underlying infection, because signs and symptoms of inflammation typically are attenuated. Physicians must be acutely aware of the infection risks, diagnostic methods, and antimicrobial therapies required for management of febrile patients through the neutropenic period. Accordingly, algorithmic approaches to fever and neutropenia, infection prophylaxis, diagnosis, and treatment have been

Received October 20, 2010; accepted November 20, 2010.
Address reprint requests to Allison E. Fralich, MD, Infectious Diseases Unit, Program for Cancer Control, National Cancer Institute, Division of Cancer Prevention and Control, Bethesda, MD 20895.
Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or by any information storage and retrieval system, without permission in writing from the Infectious Diseases Society of America.
DOI: 10.1093/annals/wnq075

European Conference on Infections in Intensive Care and Hematology

Introduction by Perry Calandra

Les-Pins - France



Introduction	1
1. Fever during chemotherapy-induced neutropenia	2
2. Infection prophylaxis	3
3. Diagnosis	4
4. Treatment	5
5. Summary	6
6. References	7
7. Appendix	8
8. Acknowledgments	9
9. Author disclosures of potential conflicts of interest and author contributions to the manuscript	10
10. Address correspondence to Perry Calandra, MD, Infectious Diseases Unit, National Cancer Institute, Bethesda, MD 20895	11

© 2011 by American Society of Clinical Oncology
0732-183X/11/4915-1741-1749

SUPPLEMENT

Evidence-Based Recommendation for Antimicrobial Use in Febrile I in Japan: Executive Summary

Takeshi Minamide
Tokyo Medical Center for Cancer

The recommendations in this guideline were developed in collaboration with clinicians in Japan. They update the previous guideline with respect to the use of antimicrobial agents in patients with febrile neutropenia.

DEFINITIONS OF FE

- 1. Fever: A single oral or rectal temperature of $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$.
- 2. Neutropenia: A neutrophil count $< 500/\mu\text{L}$ or a predicted value $< 1000/\mu\text{L}$.

INITIAL EVALUATION

Identification of patients at high risk for infection is the first step in the diagnosis of febrile neutropenia and physical examination with differential leukocyte count, chest radiograph, and blood culture (2 sets, not obtained through the same site) should be performed. Other studies such as the urine culture and stool studies may be performed.

Approved in cooperation with the Japanese Society of Clinical Oncology (JCO) and the Japanese Society of Hematology (JSH).

Copyright © 2011 by the American College of Chest Physicians. 0895-5177/11/15512-215\$12.00.

IDSA GUIDELINES

Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America

2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Patients with Febrile Neutropenia

Walter T. Hughes,¹ Ronald Field,² Philip D. Jacobson,³ M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas; and Scott Hooper,⁴ Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts

EXECUTIVE SUMMARY

This article presents the recommendations of the Infectious Diseases Society of America (IDSA) Panel, updates for the 2002 guideline, and the rationale for the changes.

Definitions

- 1. Fever is defined as a single oral or rectal temperature $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$.
- 2. Neutropenia is defined as a neutrophil count $< 500/\mu\text{L}$ or a predicted value $< 1000/\mu\text{L}$.

Initial Evaluation

Identification of patients at high risk for infection is the first step in the diagnosis of febrile neutropenia and physical examination with differential leukocyte count, chest radiograph, and blood culture (2 sets, not obtained through the same site) should be performed. Other studies such as the urine culture and stool studies may be performed.

Initial Antimicrobial Therapy

Empiric antimicrobial therapy should be initiated as soon as possible after diagnosis of febrile neutropenia.

Approved in cooperation with the Japanese Society of Clinical Oncology (JCO) and the Japanese Society of Hematology (JSH).

Copyright © 2011 by the American College of Chest Physicians. 0895-5177/11/15512-215\$12.00.

Copyright © 2011 by the American College of Chest Physicians. 0895-5177/11/15512-215\$12.00.

Copyright © 2011 by the American College of Chest Physicians. 0895-5177/11/15512-215\$12.00.

Copyright © 2011 by the American College of Chest Physicians. 0895-5177/11/15512-215\$12.00.

Copyright © 2011 by the American College of Chest Physicians. 0895-5177/11/15512-215\$12.00.

Copyright © 2011 by the American College of Chest Physicians. 0895-5177/11/15512-215\$12.00.

European Conference on Infections in Leukemia



Introduction to ECIL from ECIL1 to ECIL 4



4th European Conference on Infections in Leukemia



Risk değerlendirmesi (A-II)

Ciddi infeksiyon veya komplikasyon gelişme riski < % 10 ise düşük kabul ediliyor.

Düşük risk grubunda başlangıç tedavisi

Oral tedavi

- Siprofloksasin + Amoksisilin/klavulanat

İntravenöz tedavi

- Monoterapi
- Kombinasyon tedavisi

Yüksek risk grubunda başlangıç tedavisi

Monoterapi (A-I)

- Sefepim, piperasilin-tazobaktam, imipenem, meropenem

Kombinasyon tedavisi

- APBL + AG veya FQ veya GP

ECIL-4, 2011

Giderek artan direnç nedeniyle monoterapide yetersiz kalınma endişesi !!!



FN ve MDR patojenler

- ESBL 15–24%
- AG-dirençli GN 5–14%
- Karbapenem-dirençli *P. aeruginosa*
5–14%

GN Bakteriyel etkenlerimizin direnci



Başlangıç tedaviyi belirleyen

- Dirençli mikroorganizma olasılığını gösteren risk faktörleri
 - Dirençli bakteri ile kolonizasyon veya enfeksiyon öyküsü*
 - Son bir ay içerisinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı veya florokinolon profilaksisi öyküsü
- Klinik kötüleşme veya hastalığın ağırlığı

'Eskalasyon' yaklaşımı

Tipik Enterobacteriaceae ve *P.aeruginosa*'ya yönelik tedavi (Seftazidim, sefepim, piperasilin/tazobaktam, sefoperazon/sulbaktam) başlanan hastada;

- Klinik kötüleşme veya
- dirençli patojen izole edilirse → eskalasyon



'Eskalasyon' yaklaşımı

Tipik Enterobacteriaceae ve *P.aeruginosa*'ya yönelik tedavi (Seftazidim, sefepim, piperasilin/tazobaktam, sefoperazon/sulbaktam) başlanan hastada;

- Klinik kötüleşme veya
- dirençli patojen izole edilirse → eskalasyon

Tek başına ateş eskalasyon gerektirmez



Dirençli GP bakteriye yönelik empirik AB ekleme endikasyonu (CIII)

- Hemodinamisi bozuk, ciddi sepsis, septik şok, pnömoni
- MRSA, VRE ile kolonizasyon
- **Ciddi kateter ilişkili enfeksiyon**
- **Cilt veya yumuşak doku enfeksiyonu**

'De-eskalasyon' yaklaşımı

MDR patojenlere yönelik tedavi (Karbapenem monoterapisi, APBL + AG veya FQ, Kolistin + BL veya rifampisin, GP veya diğer anti-Gram (+) ajan ilavesi) başlanan hastada;

- Dirençli patojen rapor edilmezse →
de-eskalasyon
- Ciddi klinik tablo nedeniyle başlanan hasta stabilize olmuşsa tedavi değiştirilmez !!!

Başlangıç uygun empirik tedavi neyi içermelidir?

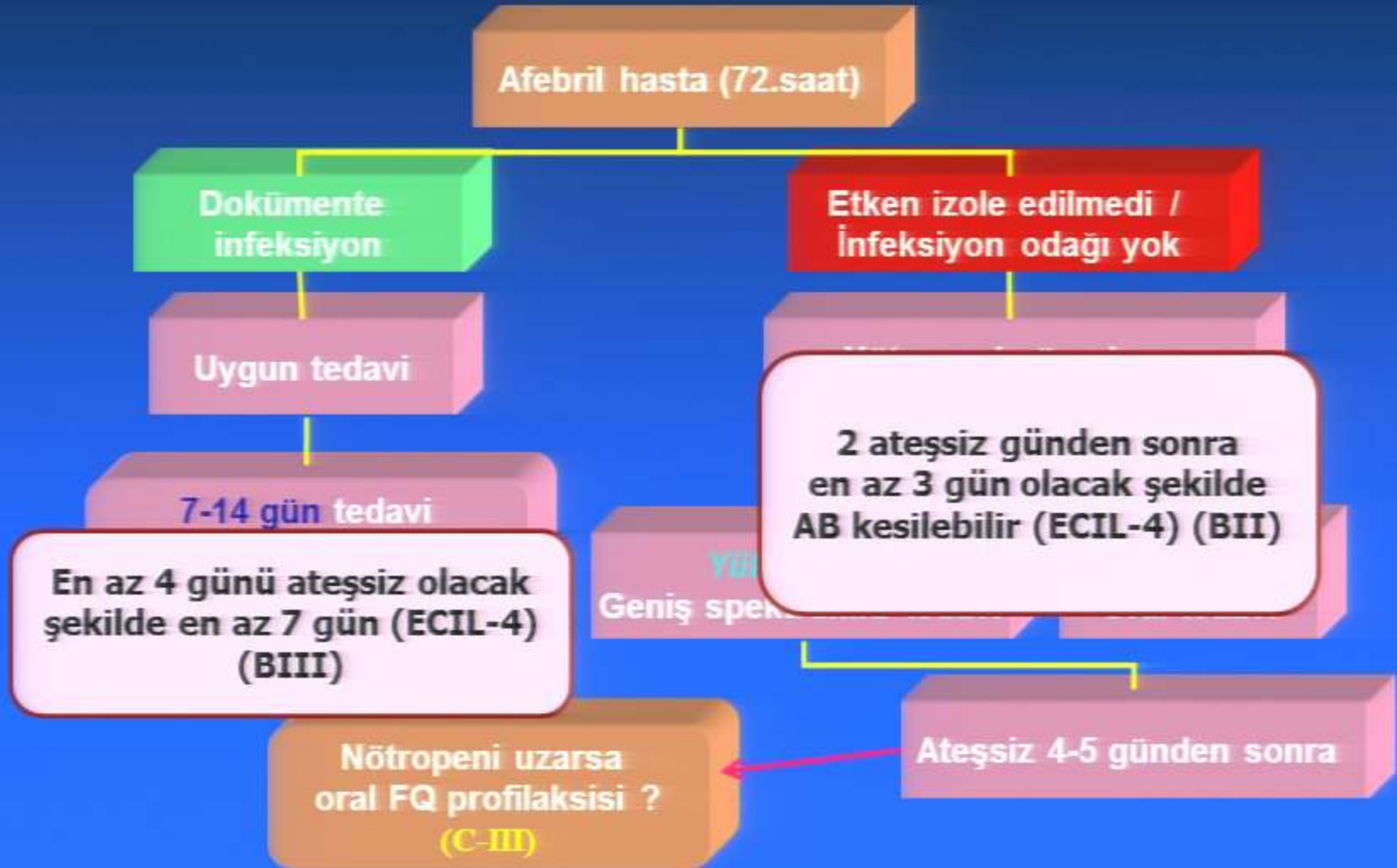
Empirik antibiyotikler ne kadar zaman
kullanılmalıdır?

Nötropenik kalan ve başlangıç tedaviye cevap
vermeyen hastalarda tedavi nasıl modifiye
edilmelidir?

Ateşi Düşen Hastada Yaklaşım



Ateşi Düşen Hastada Yaklaşım



Başlangıç uygun empirik tedavi neyi içermelidir?

Empirik antibiyotikler ne kadar zaman
kullanılmalıdır?

Nötropenik kalan ve başlangıç tedaviye cevap
vermeyen hastalarda tedavi nasıl modifiye
edilmelidir?

İlk modifikasyon ne zaman yapılmalı?

Ateş düşme süresi (medyan gün)

yüksek riskli hastalarda 5 gün

düşük riskli hastalarda 2-3 gün

bizim serilerimizde 3-4 gün

Modifikasyon

**Hemodinamisi düzelmeyen/bozulan hastada
antimikrobiyal spektrum genişletilmelidir !
(A-III)**

Modifikasyon

**Hemodinamisi düzelmeyen/bozulan hastada
antimikrobiyal spektrum genişletilmelidir !**

(A-III)

Modifikasyon

**Hemodinamisi düzelmeyen/bozulan hastada antimikrobiyal spektrum genişletilmelidir !
(A-III)**

Klinik olarak stabil hastada açıklanamayan persistan ateş durumunda modifikasyona gerek olmayabilir !

Modifikasyon

Hemodinamisi düzelmeyen/bozulan hastada antimikrobiyal spektrum genişletilmelidir !

(A-III)

Klinik olarak stabil hastada açıklanamayan persistan ateş durumunda modifikasyona gerek olmayabilir !

Yüksek riskli hastada empirik antifungal düşünülmelidir !

(A-II)

Başarılı Antibiyotik Yönetimi için

- Her merkezin kendi antibiyotik duyarlılık sonuçlarını izlemesi
- Hangi durumlarda antibiyotik profilaksisi verilip verilmeyeceğini belirlemesi
- Kolonizasyonu tespit etmek için sürveyans kültürleri konusunda politik kararlar alınması

- Empirik tedavilerin yeterliliğini belirlemek için bakteremik hastaların sonuç verilerini toplaması
- Tanı, önleme ve tedavide multidisipliner protokoller ve algoritmalar oluşturulması ve antibiyotik direnç durumuna göre güncellenmesi

- Antibiyotik seçiminde **farmakokinetik ve farmakodinamik** esasları da dikkate almak ve ideal dozları belirlemek
- Beta-laktam antibiyotiklerde infüzyon zamanını uzatarak serbest ilaç seviyesinin MİK üzerinde kaldığı zamanı uzatmak mümkündür. Bu konuda piperasillin-tazobaktam, seftazidim, sefepim ve meropenem ile ilgili veriler bulunmaktadır.

Son olarak...

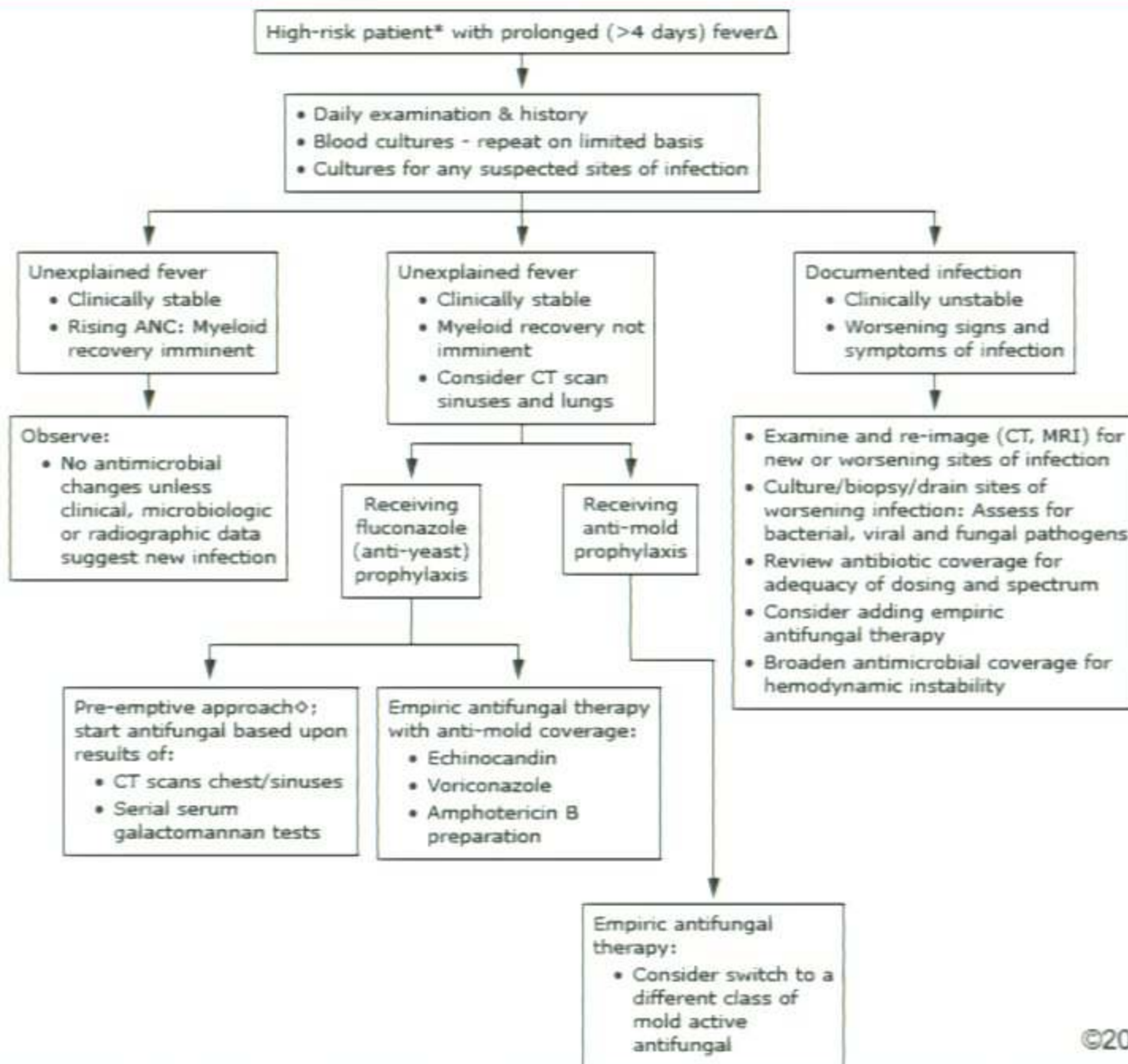
- En önemli hedef, enfeksiyon kontrol önlemlerine titizlikle uyularak dirençli mikroorganizmaların bulaşını ve enfeksiyonlarını azaltarak antibiyotik kullanımını sınırlamak olmalıdır.
- “*De-eskalasyon*” yaklaşımı enfeksiyon kontrolüne bir alternatif gibi uygulanmamalıdır.

Tesekkürler

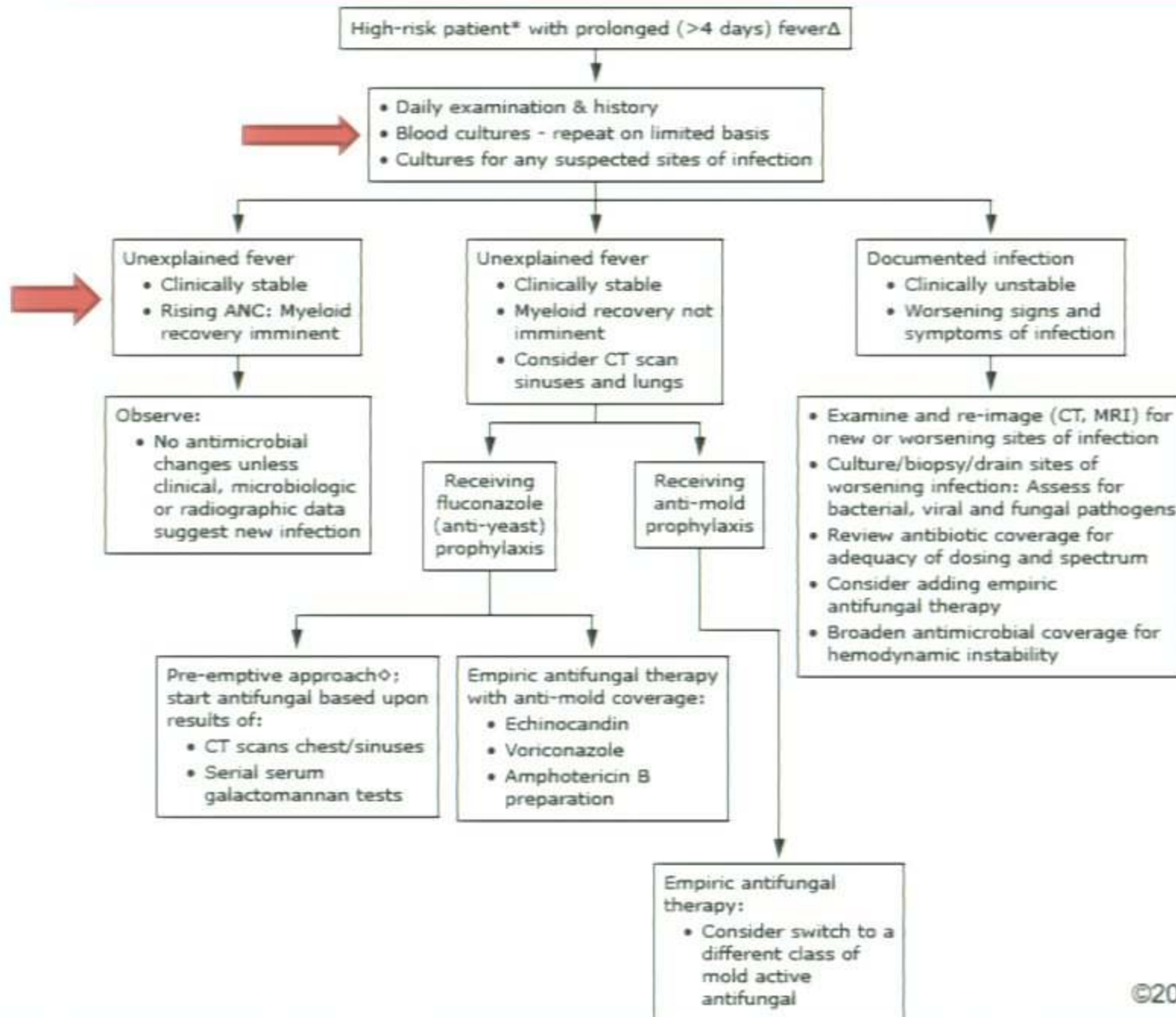


- Ampirik antibiyotik tedavisiyle düşük riskli hastaların %85'inde ateş düşer.
- Ampirik antibiyotik sonrası ortalama ateş düşme süresi
 - Hematolojik malinitelerde (HSCT dahil) 5 gün
 - Solid tümörlerde 2 gün

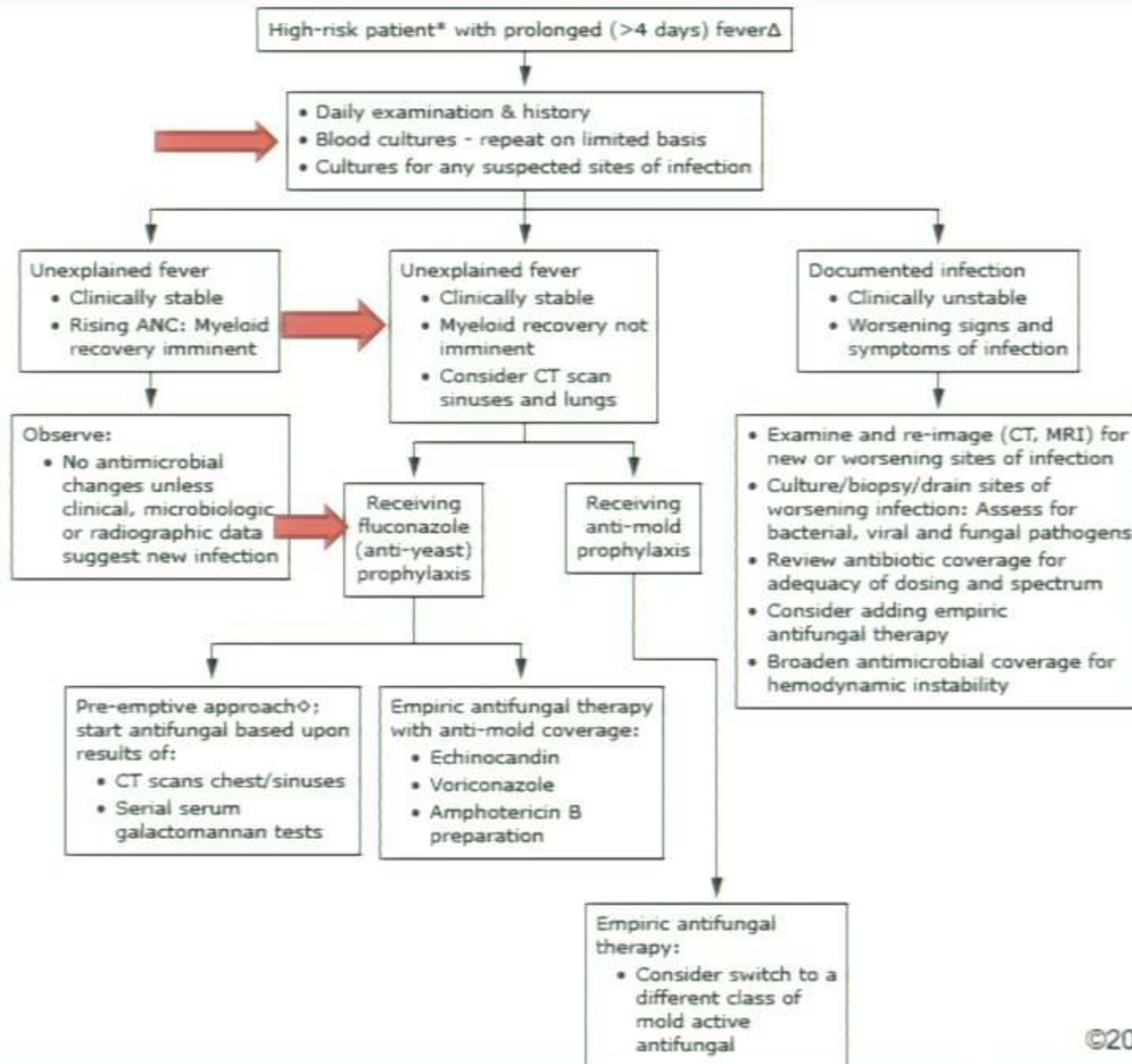
Reassessment of the high-risk patient with persistent neutropenic fever after four days of empiric therapy



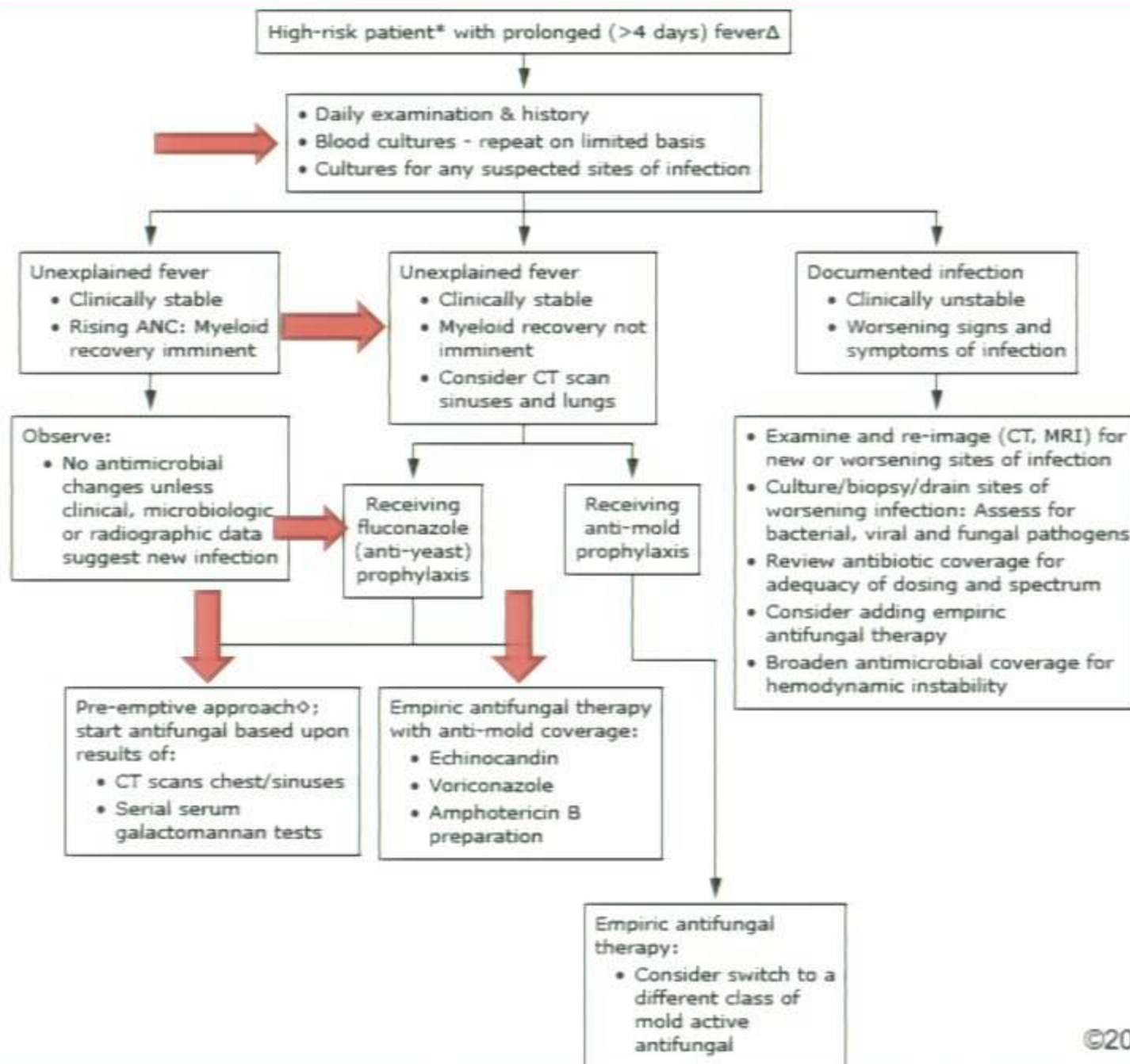
Reassessment of the high-risk patient with persistent neutropenic fever after four days of empiric therapy



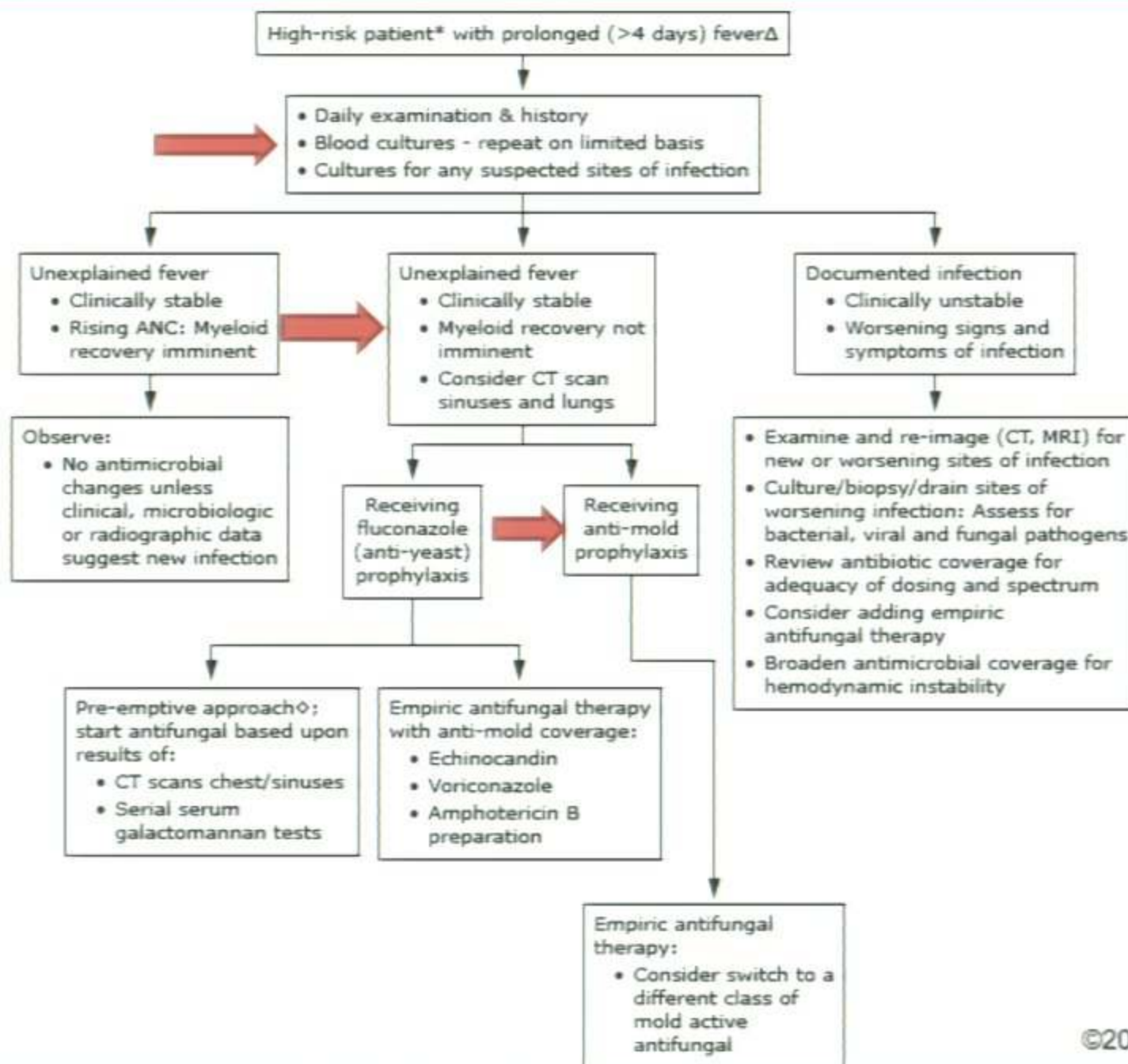
Reassessment of the high-risk patient with persistent neutropenic fever after four days of empiric therapy



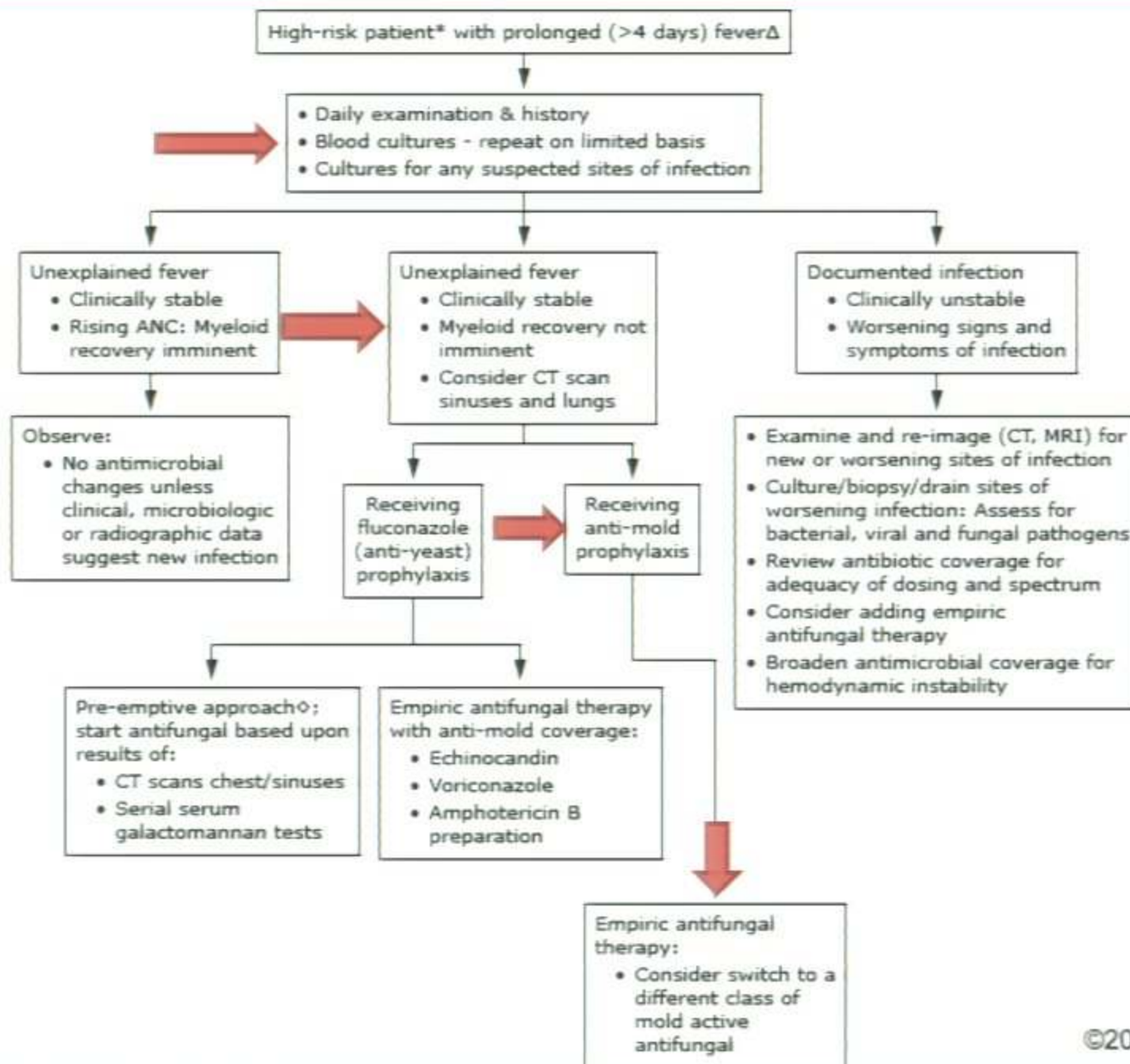
Reassessment of the high-risk patient with persistent neutropenic fever after four days of empiric therapy



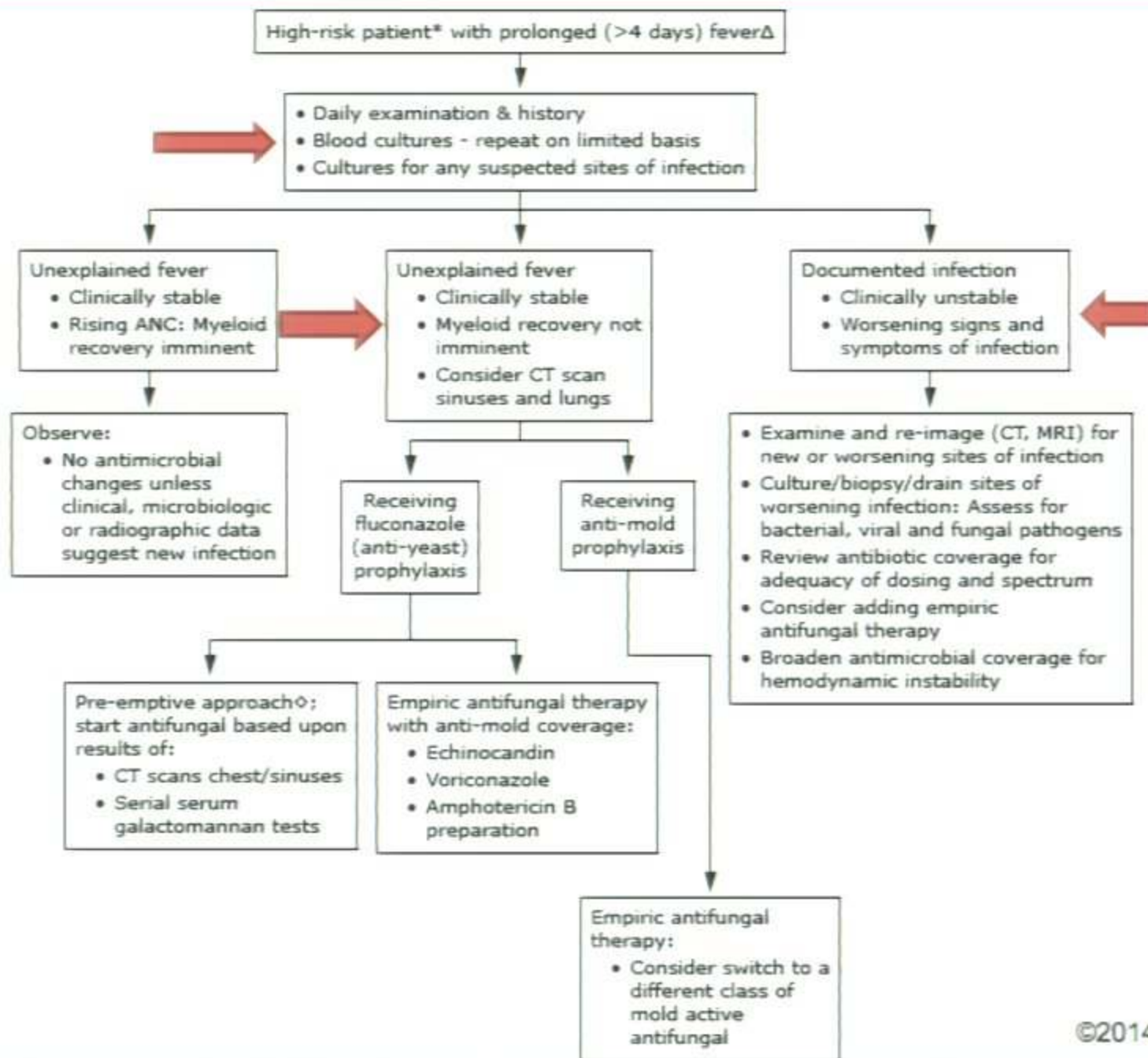
Reassessment of the high-risk patient with persistent neutropenic fever after four days of empiric therapy



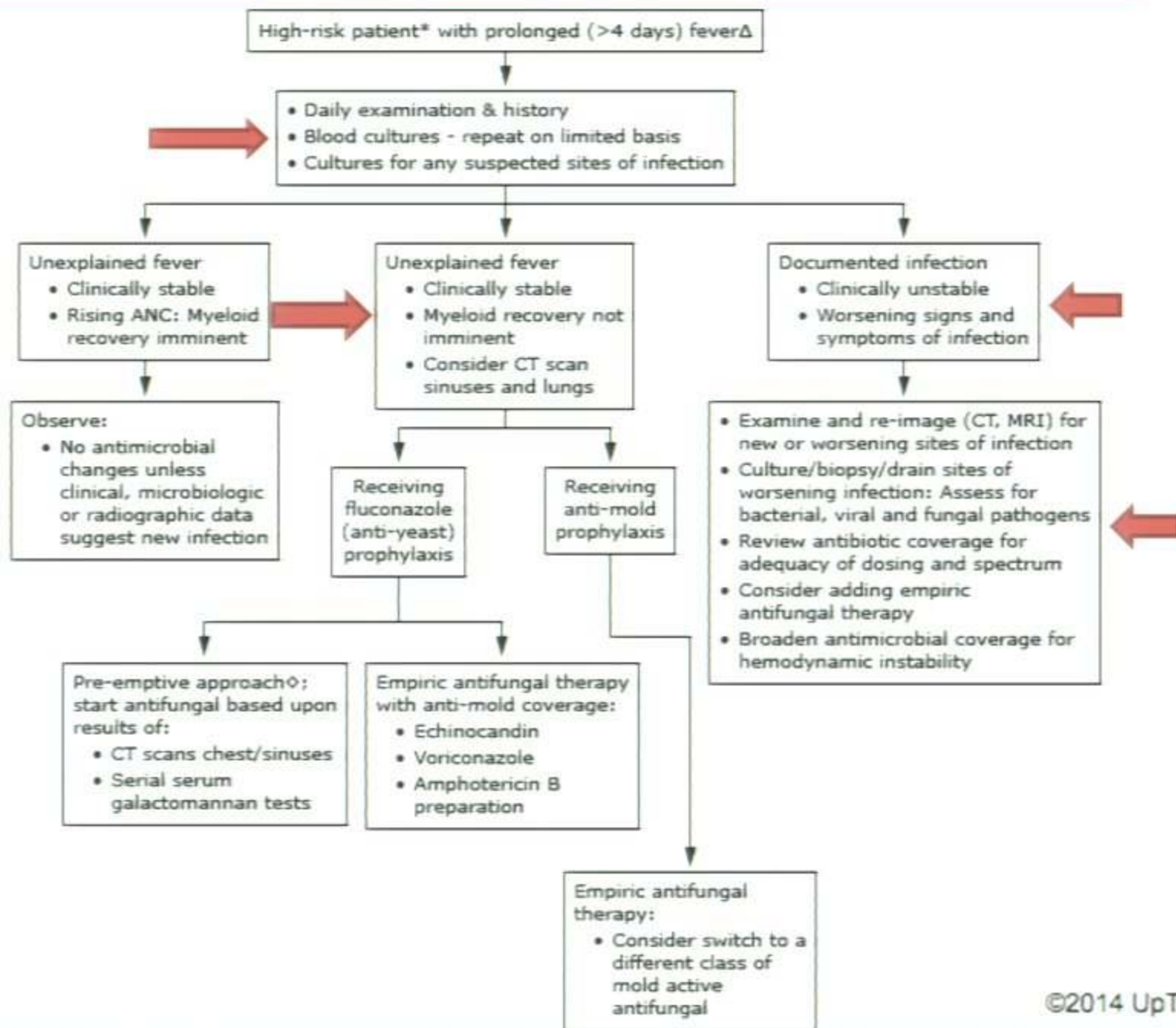
Reassessment of the high-risk patient with persistent neutropenic fever after four days of empiric therapy



Reassessment of the high-risk patient with persistent neutropenic fever after four days of empiric therapy



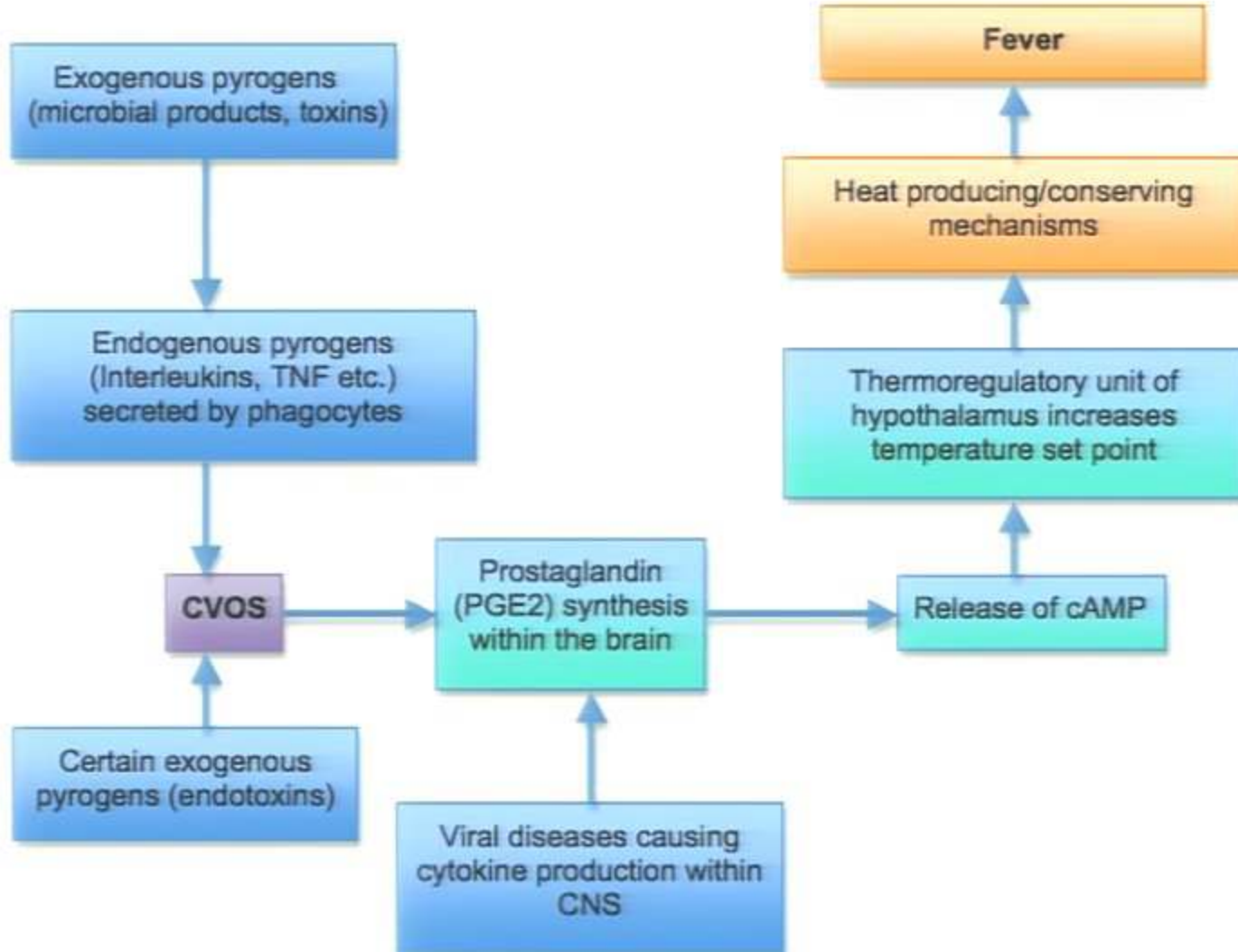
Reassessment of the high-risk patient with persistent neutropenic fever after four days of empiric therapy

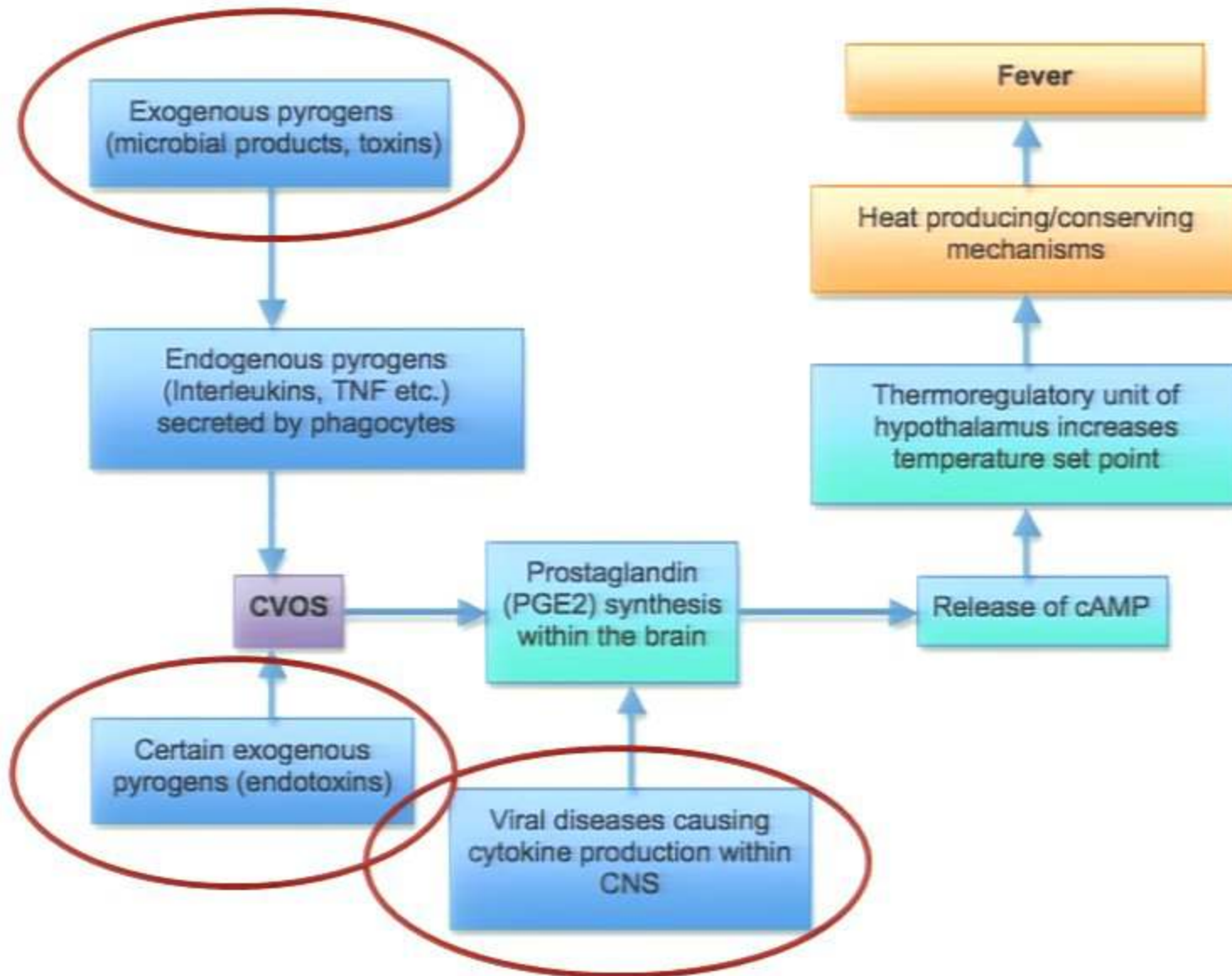


- Ateşi devam eden hasta yönetimindeki ana faktörler
 - Kliniği stabil mi?
 - Belirlenebilmiş bir enfeksiyon odağı var mı?
 - Nötropeniden ne zaman çıkar?

- Ateşi devam eden hasta yönetimindeki ana faktörler
 - Kliniği stabil mi?
 - Belirlenebilmiş bir enfeksiyon odağı var mı?
 - Nötropeniden ne zaman çıkar?







Geniş Spektrum AB alan hastada uzamış ateş nedenleri

Ateşin Olası Nedenleri

Yüksek riskli hastada tahmini sıklık %

Ampirik tedaviye yanıtli fungal enfeksiyon	40
Ampirik tedaviye dirençli fungal enfeksiyon	5
Bakteriyel enfeksiyon (abse ve dirençli etkenler)	10
Toxoplasma gondii, mycobacteria veya fastidious patojenler (Legionella, Mycoplasma, C. pneumoniae, Bartonella)	5
Viral enfeksiyonlar (Herpesvirüsler, CMV, EBV, HHV-6, VZV, HSV; Respiratuvar virüsler, Parainfluenza, RSV, Influenza)	5
GVHH, HKHN sonrası	10
Enfeksiyon dışı nedenler	25

Nötropenik Hastada Ateşin Enfeksiyon Dışı Nedenleri

- Pirojenik Maddeler
 - Sitokinler
 - Otoimmün reaksiyonlar
 - Kan ürünleri – antijenler
 - Toksinler
 - İlaçlar
 - Doku (tümör) ürünleri

Geniş Spektrum AB alan hastada uzamış ateş nedenleri

Ateşin Olası Nedenleri

Yüksek riskli hastada tahmini sıklık %

Ampirik tedaviye yanıtli fungal enfeksiyon	40
Ampirik tedaviye dirençli fungal enfeksiyon	5
Bakteriyel enfeksiyon (abse ve dirençli etkenler)	10
Toxoplasma gondii, mycobacteria veya fastidious patojenler (Legionella, Mycoplasma, C. pneumoniae, Bartonella)	5
Viral enfeksiyonlar (Herpesvirüsler, CMV, EBV, HHV-6, VZV, HSV; Respiratuvar virüsler, Parainfluenza, RSV, Influenza)	5
GVHH, HKHN sonrası	10
Enfeksiyon dışı nedenler	25

Geniş Spektrum AB alan hastada uzamış ateş nedenleri

Ateşin Olası Nedenleri

Yüksek riskli hastada tahmini sıklık %

Ampirik tedaviye yanıtli fungal enfeksiyon	40
Ampirik tedaviye dirençli fungal enfeksiyon	5
Bakteriyel enfeksiyon (abse ve dirençli etkenler)	10
Toxoplasma gondii, mycobacteria veya fastidious patojenler (Legionella, Mycoplasma, C. pneumoniae, Bartonella)	5
Viral enfeksiyonlar (Herpesvirüsler, CMV, EBV, HHV-6, VZV, HSV; Respiratuvar virüsler, Parainfluenza, RSV, Influenza)	5
GVHH, HKHN sonrası	10
Enfeksiyon dışı nedenler	25

Ateşi düşmeyen hastada dirençli etkenler

Gram pozitifler

- Koagülaz-negatif stafilokoklar, MRSA, VRE, Streptococcus pneumoniae (P ve CRO dirençli)

Gram negatifler

- P. aeruginosa, Escherichia coli, ve Citrobacter, Acinetobacter ve Stenotrophomonas spp. (MDR)

Direnç genotipleri

- ESBL, AmpC, karbapenemaz üreten GNÇ

- Dirençli etkenler için risk faktörleri
 - Öncesinde dirençli etkenle enfeksiyon
 - Yakın zamanda (profilaksi dahil) antibiyoterapi
 - Kurumun direnç oranlarının yüksek olması

- Hastalarda yapılan antimikrobiyal değişiklikleriyle %30-50'sinde ateş düşer.
- Aspergillus ve Zygomycetes ile breakthrough enfeksiyonlara dikkat edilmeli
- Klinisyen gizli enfeksiyon odaklarıyla ilgili uyanık olmalı

Geniş Spektrum AB alan hastada uzamış ateş nedenleri

Ateşin Olası Nedenleri

Yüksek riskli hastada tahmini sıklık %

Ampirik tedaviye yanıtli fungal enfeksiyon	40
Ampirik tedaviye dirençli fungal enfeksiyon	5
Bakteriyel enfeksiyon (abse ve dirençli etkenler)	10
Toxoplasma gondii, mycobacteria veya fastidious patojenler (Legionella, Mycoplasma, C. pneumoniae, Bartonella)	5
Viral enfeksiyonlar (Herpesvirüsler, CMV, EBV, HHV-6, VZV, HSV; Respiratuvar virüsler, Parainfluenza, RSV, Influenza)	5
GVHH, HKHN sonrası	10
Enfeksiyon dışı nedenler	25

Geniş Spektrum AB alan hastada uzamış ateş nedenleri

Ateşin Olası Nedenleri

Yüksek riskli hastada tahmini sıklık %

Ampirik tedaviye yanıtli fungal enfeksiyon	40
Ampirik tedaviye dirençli fungal enfeksiyon	5
Bakteriyel enfeksiyon (abse ve dirençli etkenler)	10
Toxoplasma gondii, mycobacteria veya fastidious patojenler (Legionella, Mycoplasma, C. pneumoniae, Bartonella)	5
Viral enfeksiyonlar (Herpesvirüsler, CMV, EBV, HHV-6, VZV, HSV; Respiratuvar virüsler, Parainfluenza, RSV, Influenza)	5
GVHH, HKHN sonrası	10
Enfeksiyon dışı nedenler	25

- 1966-1975 arası otopsi çalışması
 - %69'unda sistemik fungal enfeksiyon
 - En az yarısı Candida
 - Profilaksi verilseydi olmazdı

EMPIRİK TEDAVİ: NCI ÇALIŞMASI

Pizzo et al. Am J Med 1982;72:101

AB Rx 7. günü ateş
(n=50)

AB kesildi
(n=16)

AB devam
(n=16)

+ 0.5 mg/kg/d
AmB-d (n=18)

ateş 11 gün

8 gün

6 gün

sağ 11

11

15

Enfek. 5 bact+2 fungal

1 bact+6 fungal

1 fungal+1 viral

EMPIİRİK TEDAVİ: EORTC ÇALIŞMASI

Meunier F. Am J Med 1989; 86: 668

	<u>AmB (+)</u>	<u>AmB (-)</u>	<u>p</u>
Mortalite	%16	%14	NS
Ölüm Nedeni			
<i>Fungal</i>	%0	%6	0.05
<i>Bakteriyel</i>	%1	%3	NS
<i>Diğer</i>	%15	%12	NS

Ampirik Tedavi Almayan Nötropenik Hastalarda Fungal Enfeksiyon İnsidansı

Study	Incidence
Pizzo et al (1982) [2]	18
EORTC (1989) [3]	28*
Guiot et al (1994) [4]	26*
Corey, Boeckh (2002) [5]	45
Maertens et al (2005) [6]	21

Günümüzde Empirik Antifungal Yaklaşım

- Yüksek İFH insidansı.
 - Allojenik-HSCT (%5–30), akut lösemi %(5-15), otolog-HSCT ~ %4
- Antineoplastik tedaviye daha iyi yanıt ve yüksek sağkalım oranı.
- Güç veya geç tanı.
- Enfeksiyon saptandığında yüksek mortalite ve morbidite.

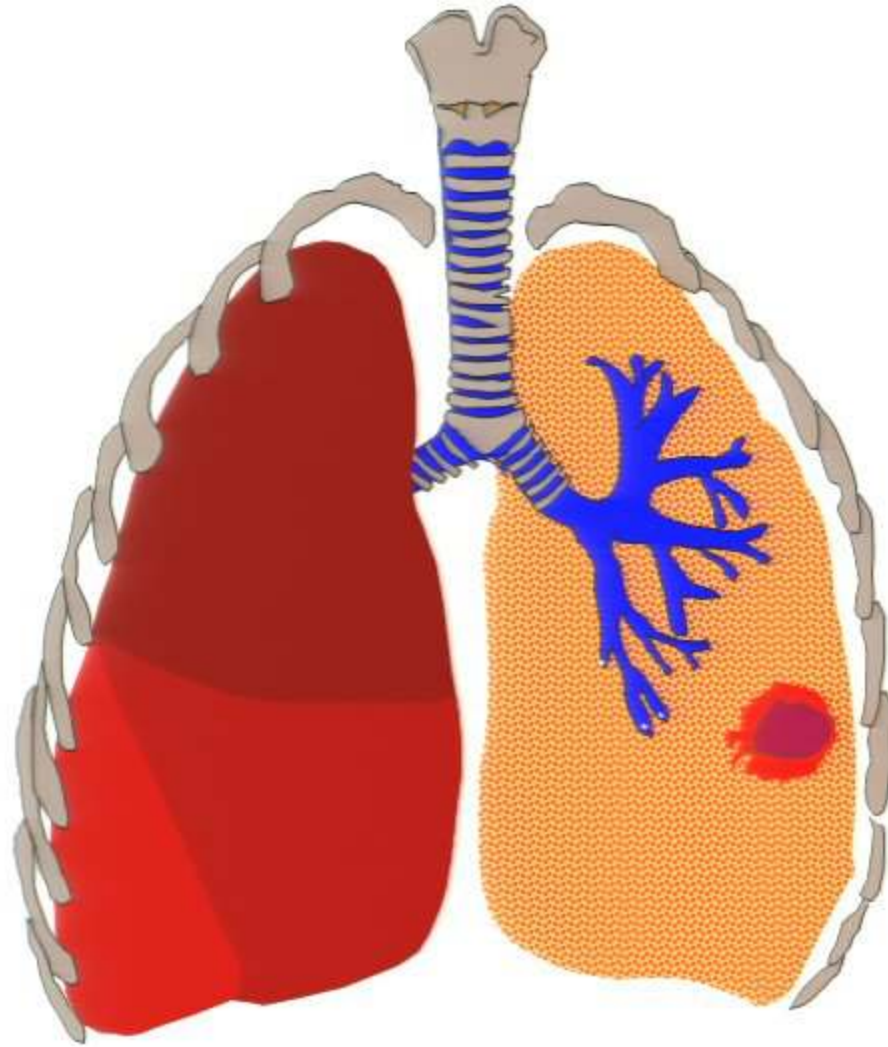
Antifungal kullanım stratejileri

- Profilaksi
- Ampirik
- Preemptif
- Tedavi

Reference	Years	Type of study	No. pts	No. proven/ probable breakthrough IFDs	Incidence
RCT					
Cornely et al [10]	2002–05	RCT	304	7	2%
“Real life” studies					
Michallet et al [12]	2007–08	Pros	55	2	3.6%
Candoni et al [13]	2009–10	Retro	55	2	4%
Lerolle et al [14]	2007–10	Retro	209	8	3.8%
Egerer et al [15]	2007–09	Retro	76*	1	1.3%
Vehreschild et al [16]	2006–08	Retro	77	3	3.9%
Hahn et al [17]	2007–08	Retro	21	1	5%
Busca et al [18]	2009–10	Retro	61	0	0
Ananda-Rajah et al [19]	2006–10	Retro	68	0	0

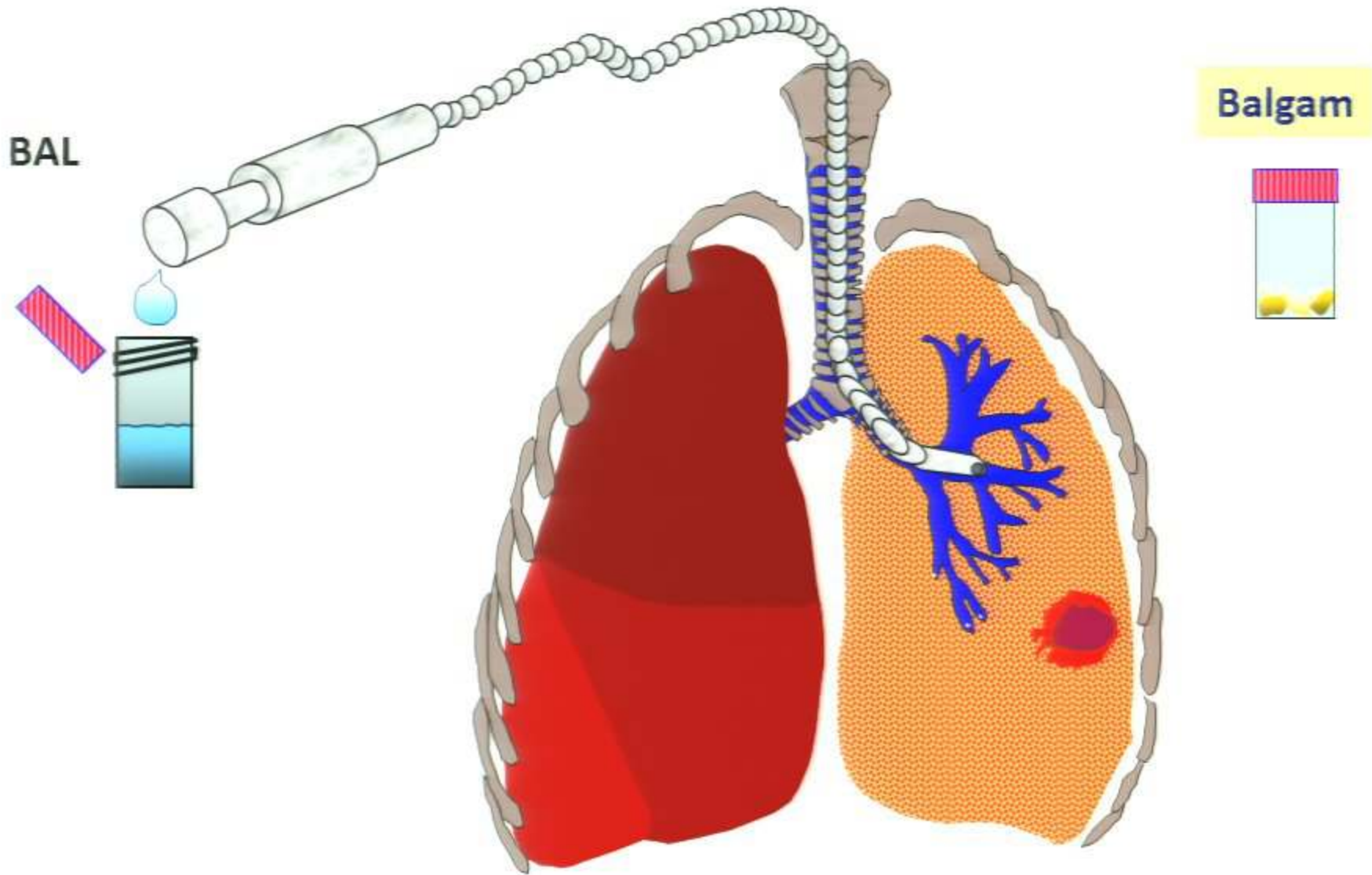
Posakonazol profilaksisi fungal enf. insidansını % 0–5’e indirmiştir.

Aspergillozis: tanıya ulaşmak

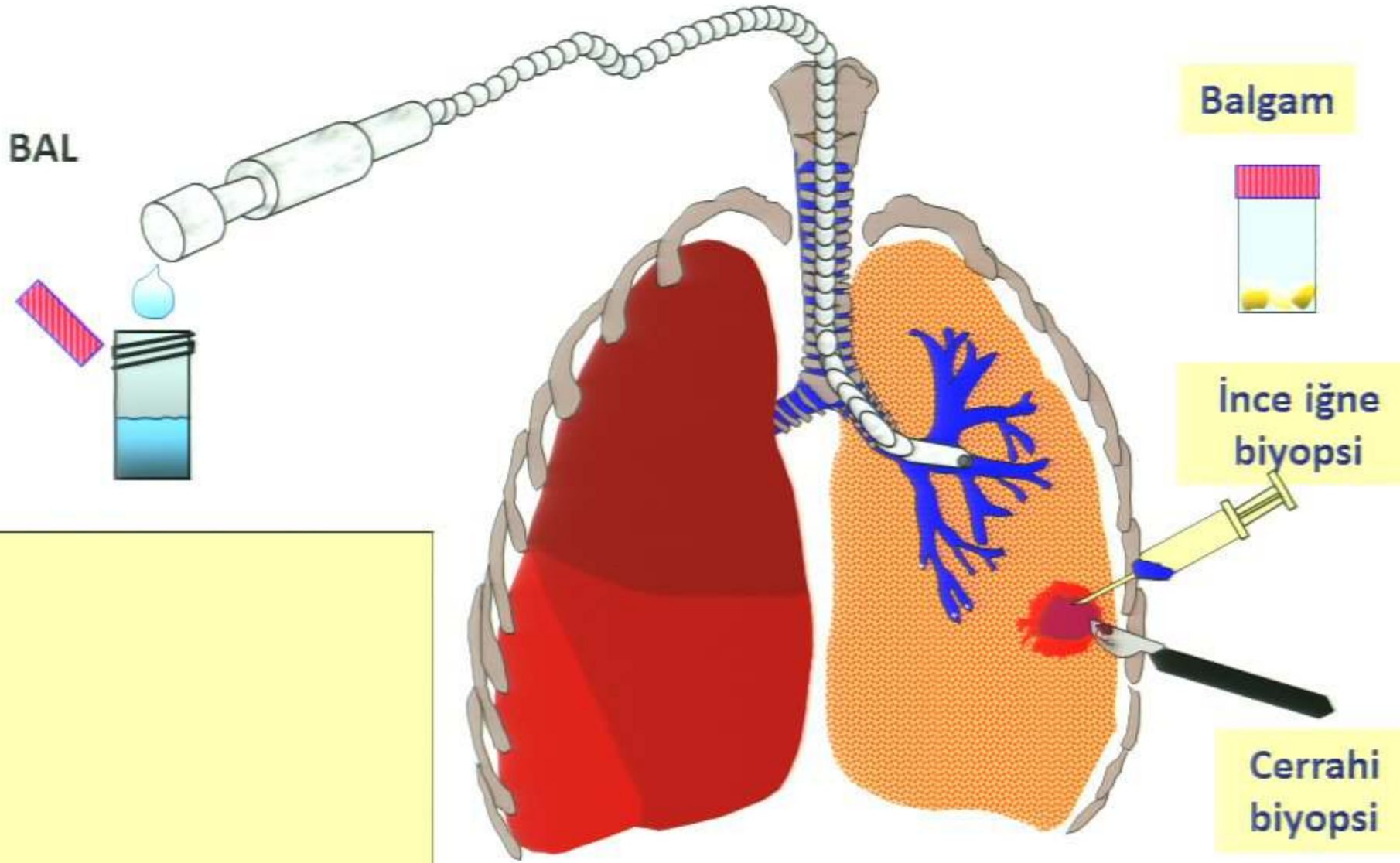


(adapted from Ben de Pauw, 2001)

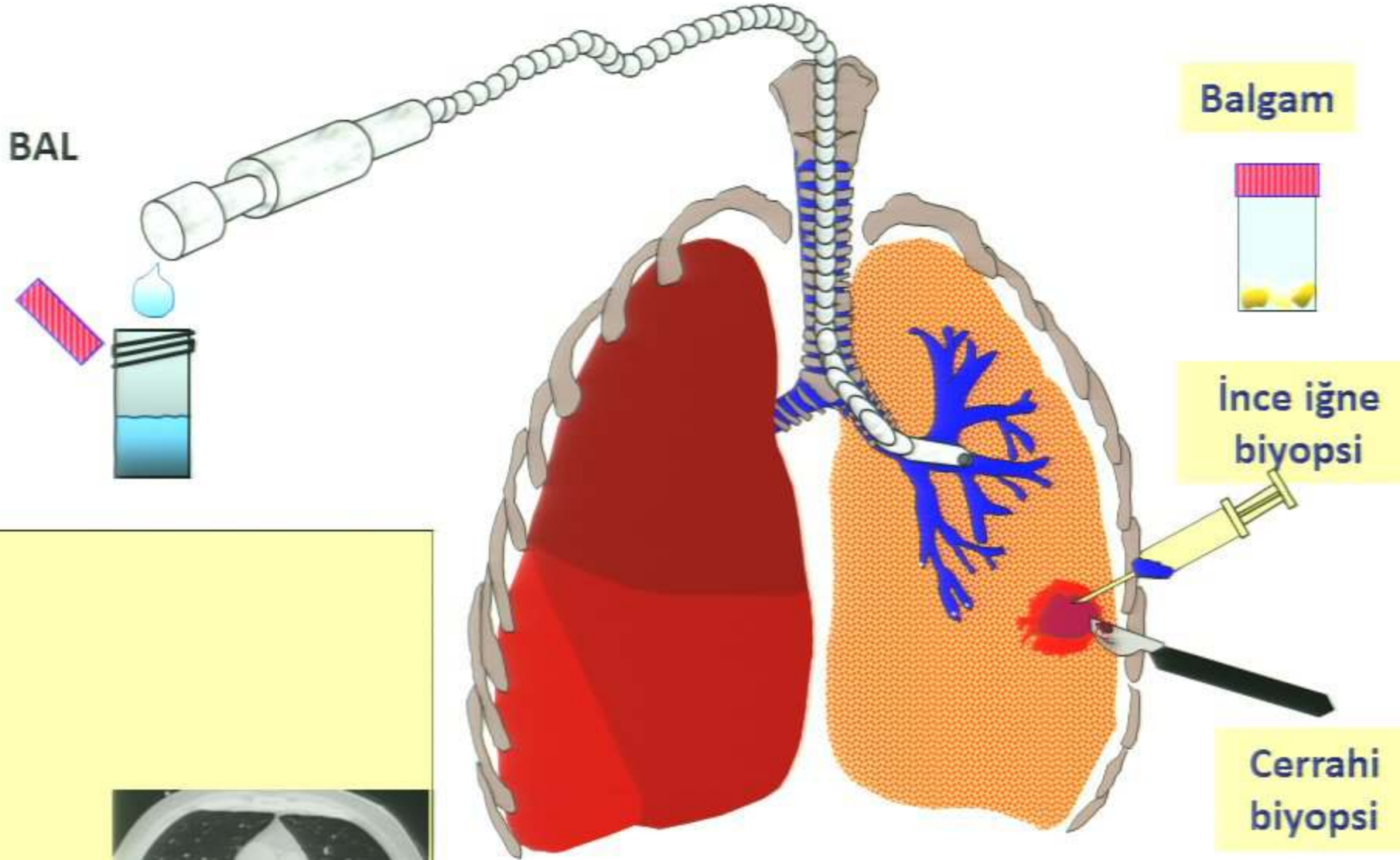
Aspergillozis: tanıya ulaşmak



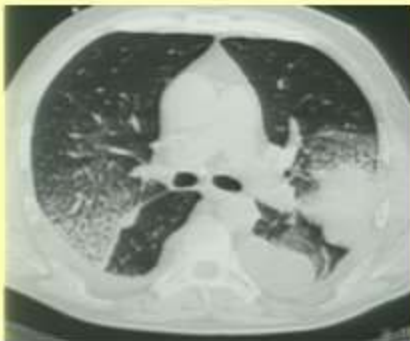
Aspergillozis: tanıya ulaşmak



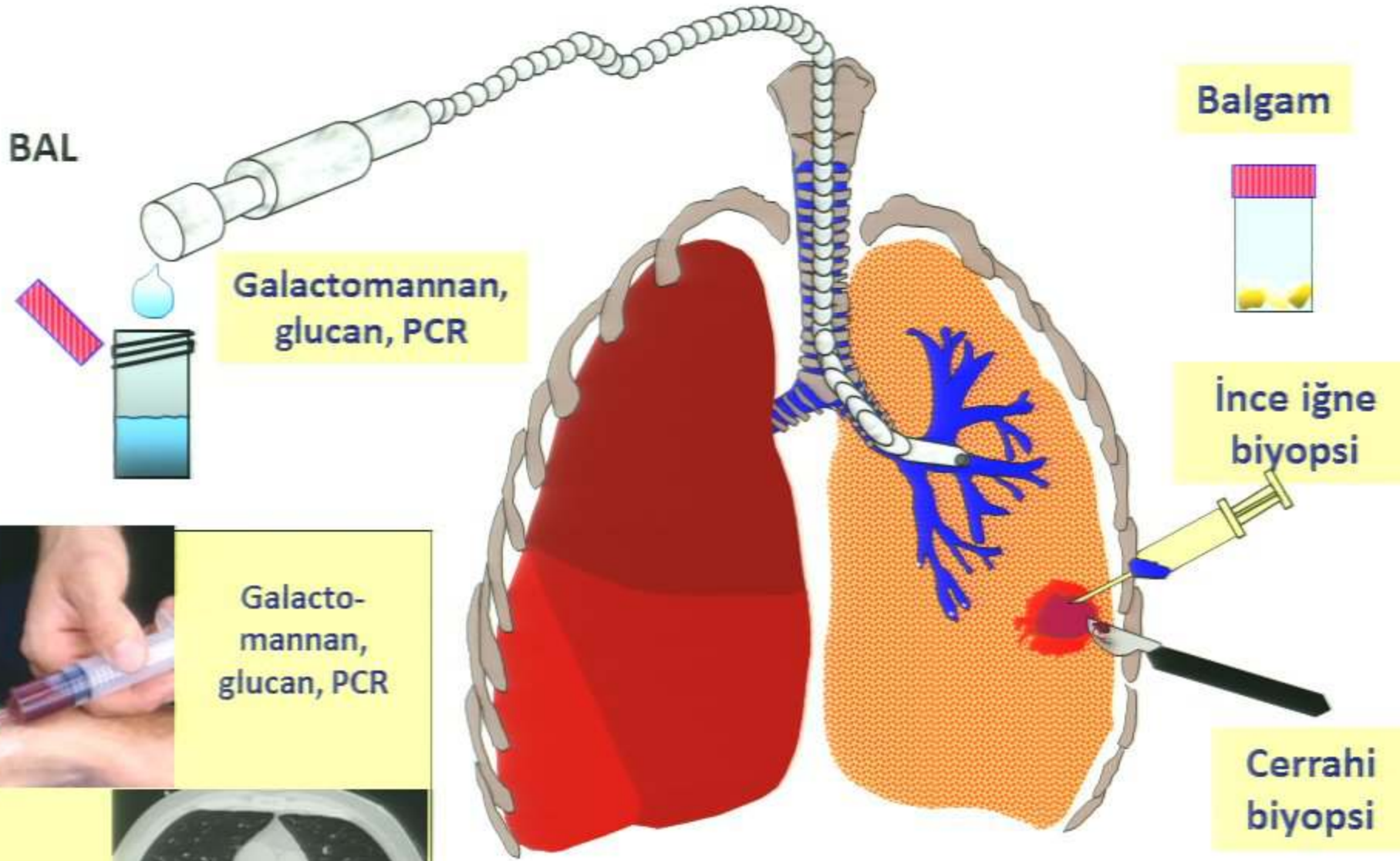
Aspergillozis: tanıya ulaşmak



HRCT



Aspergillozis: tanıya ulaşmak



Laboratuvar testleri faydalı mı?

Tedavi

Hastalık
Olasılığı



Laboratuvar testleri faydalı mı?

Tedavi

Profilaksi



Hastalık Olasılığı

Düşük



Laboratuvar testleri faydalı mı?

Tedavi

Profilaksi

Ampirik

Beden Isısı (°C)

40
39
38
37
36

Hastalık Olasılığı

Düşük

Olası

Nötrofil ($\log_{10} \times 10^9/L$)

10
0
1
0.1

-14

-7

0

7

14

21

28

35

42

49

56

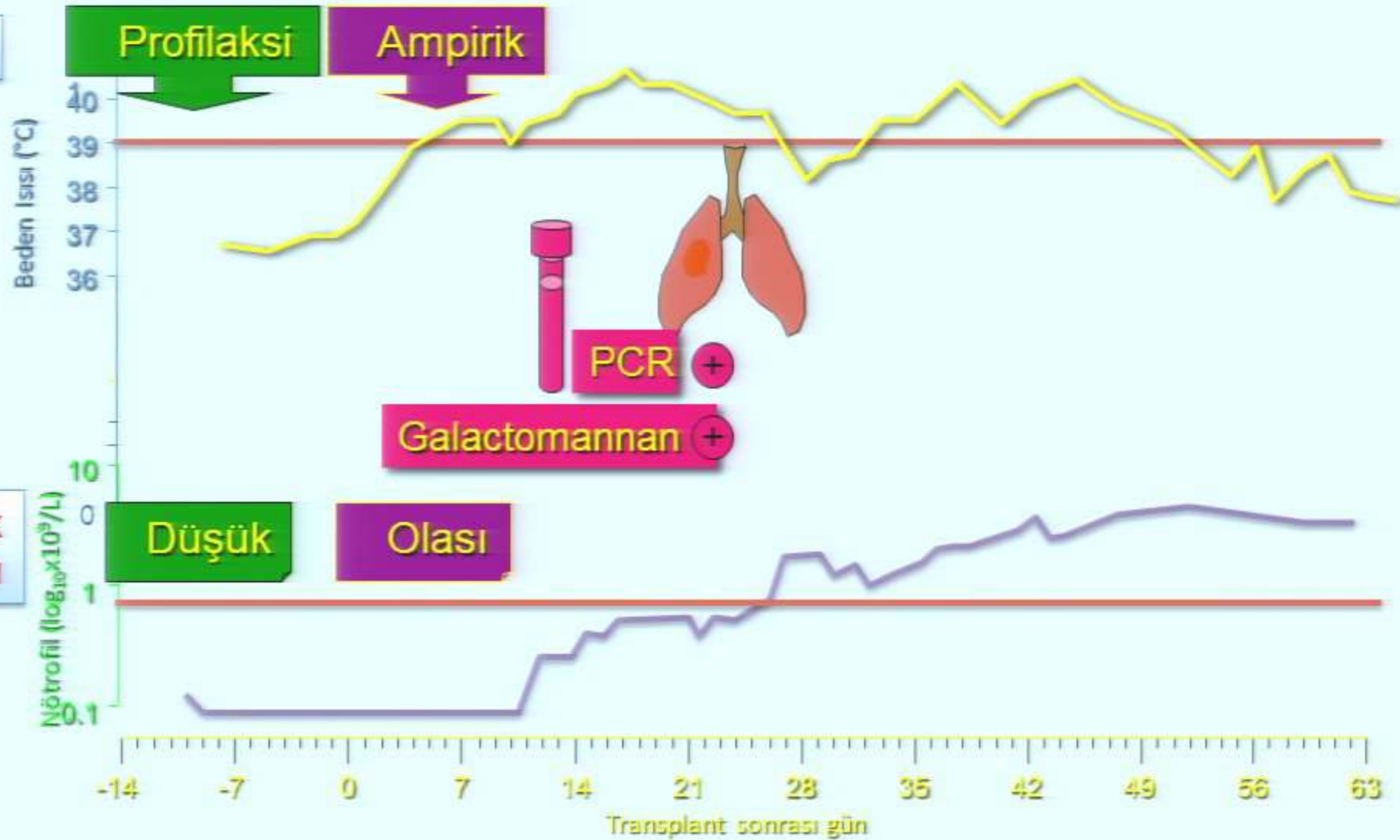
63

Transplant sonrası gün



Laboratuvar testleri faydalı mı?

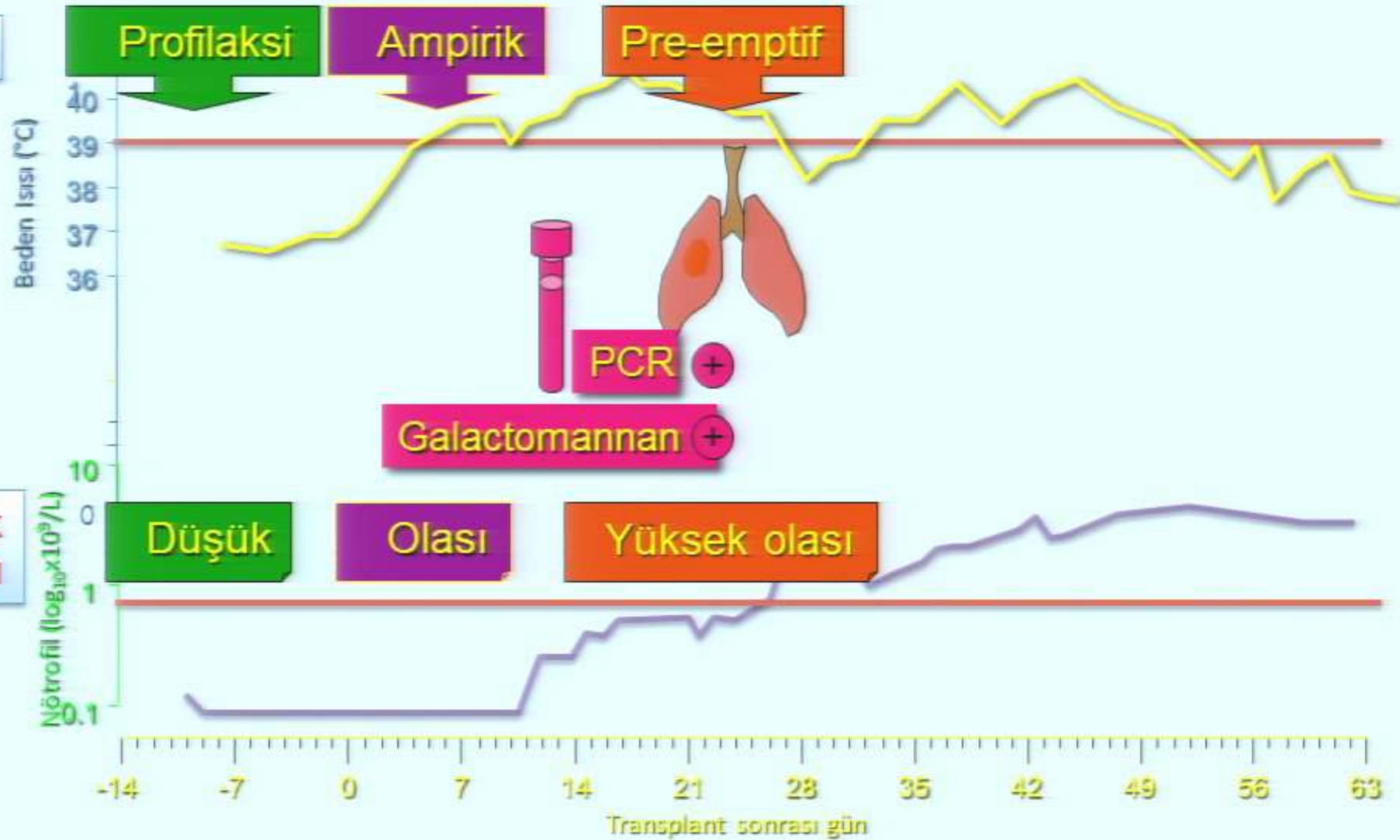
Tedavi



Hastalık Olasılığı

Laboratuvar testleri faydalı mı?

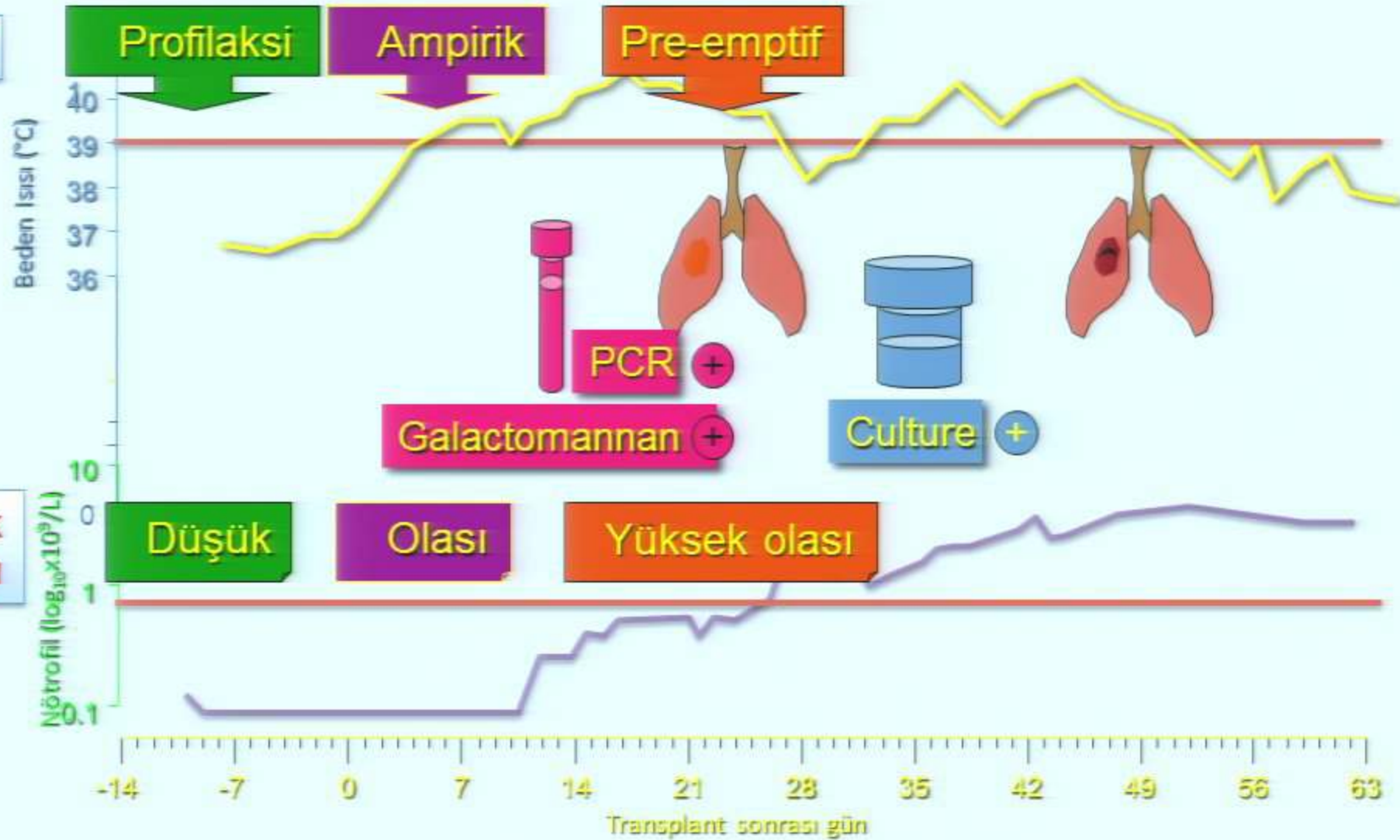
Tedavi



Hastalık Olasılığı

Laboratuvar testleri faydalı mı?

Tedavi

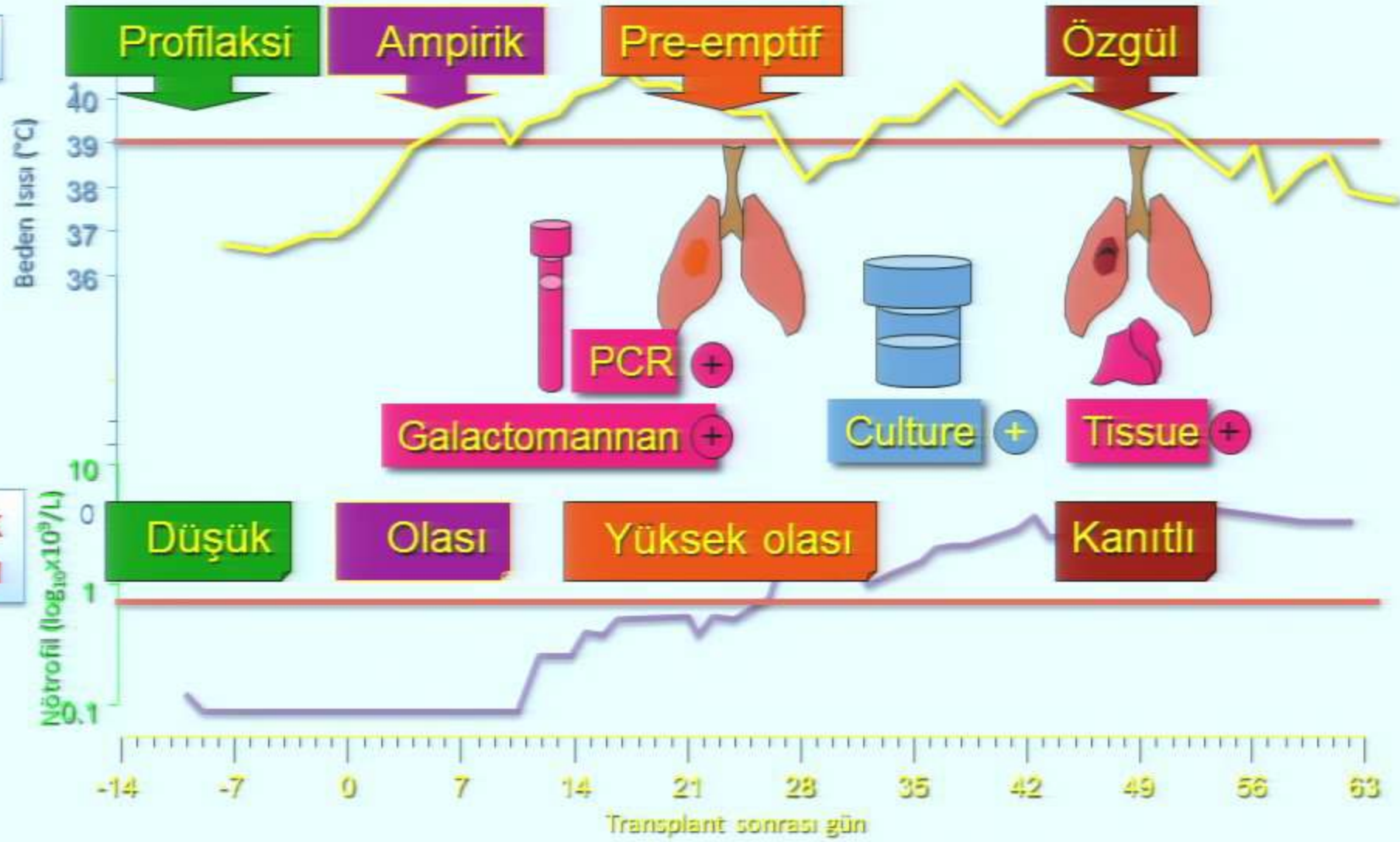


Hastalık Olasılığı

Laboratuvar testleri faydalı mı?

Tedavi

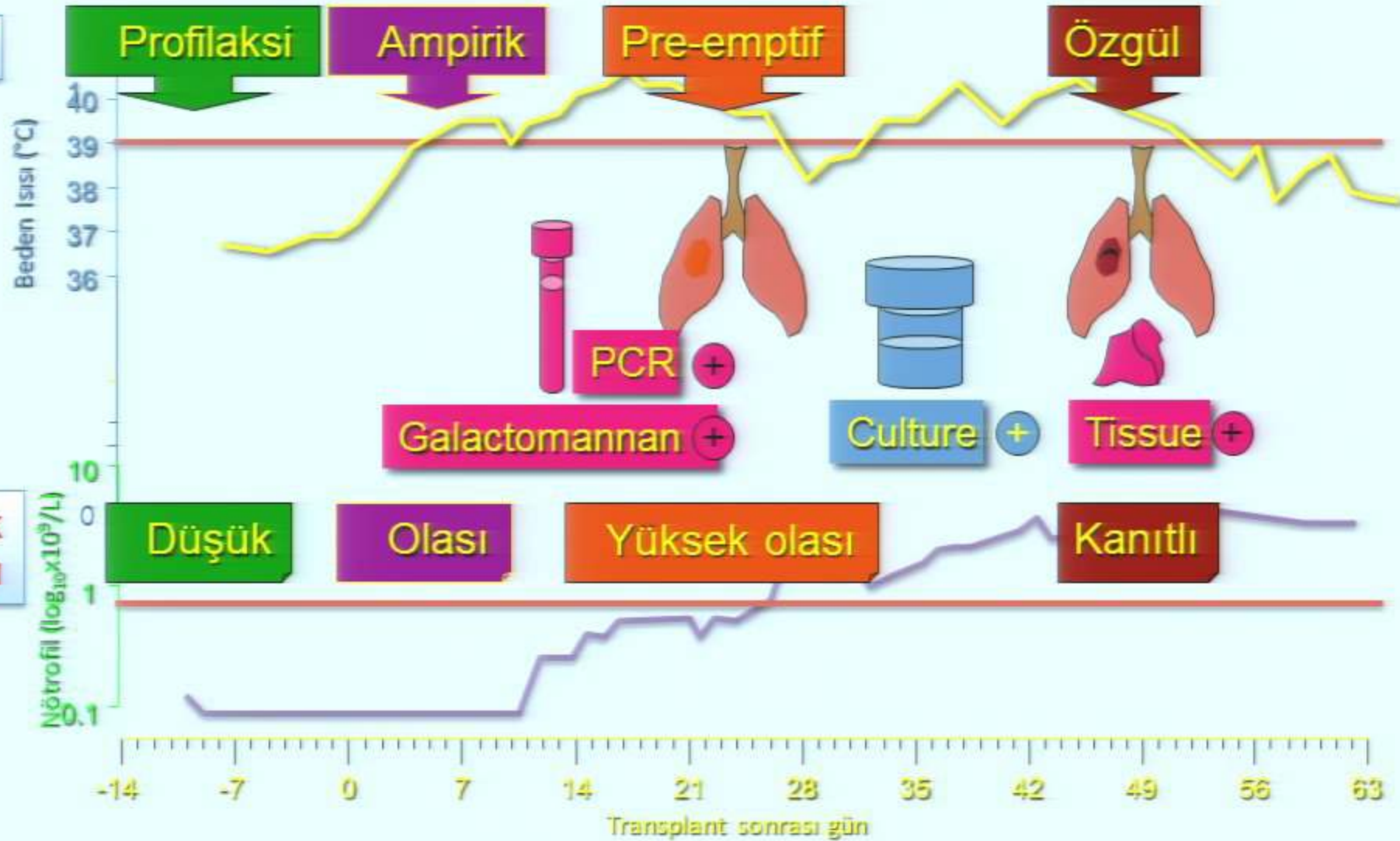
Hastalık Olasılığı



Laboratuvar testleri faydalı mı?

Tedavi

Hastalık Olasılığı



Ampirik antifungal kullanımına karşı argümanlar

- Tanı koyma isteğini ihtiyacını azaltıp yalancı bir güven oluşturur
- Tartışmasız bir şekilde etkili olduğu gösterilememiştir
- Yüksek riskli hastalarda olası ek toksisite
- Çok antifungal çok ilaç-ilaç etkileşimi
- Toksisite ve endikasyon tam konulamadığından daha düşük doz ilaçlar kullanılabilir

Hangisini tercih etmeli?

- **Profilaksi**
 - Direnç seçilimi
 - Tanı testlerinin duyarlılığı

Hangisini tercih etmeli?

- **Profilaksi**
 - Direnç seçilimi
 - Tanı testlerinin duyarlılığı
- **Ampirik**
 - Fazla AF kullanımı
 - Toksisite
- **Preemptif (tanı testinin yönlendirdiği) ?**
 - Hangi tanı testi? Ne sıklıkta?

- Preemptif yaklaşımda görüntüleme ve biyogöstergeler ne kadar güvenilir?

İFi – Diyagnostik Yöntemler

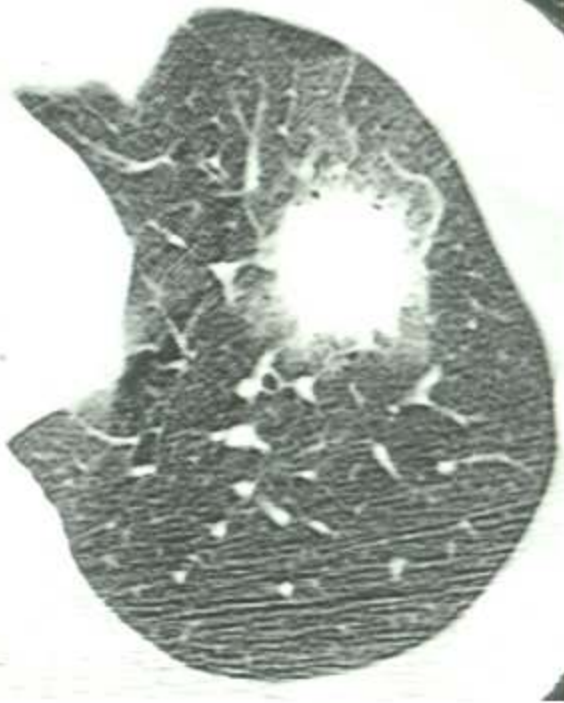
Metod	Avantajlar	Dezavantajlar
Kültür	<ul style="list-style-type: none">• Özgül• Altın standart	<ul style="list-style-type: none">• İnvaziv işlem gerektirebilir• Yalancı negatif olabilir
Histopatoloji	<ul style="list-style-type: none">• Etken direk olarak görülür• Steril dokuda etken gösterilirse İFi kanıtlanır	<ul style="list-style-type: none">• İnvaziv işlem gerektirir• Spesifik tür tayini yapılamaz
HRCT	<ul style="list-style-type: none">• Non – invaziv• Pulmoner enfeksiyon saptamada çok etkili	<ul style="list-style-type: none">• Non - specific
Beta Glucan	<ul style="list-style-type: none">• Yüksek NPV	<ul style="list-style-type: none">• Yalancı pozitiflik• Zigomyces negatif
Galactomannan	<ul style="list-style-type: none">• Özgül test	<ul style="list-style-type: none">• Yalancı pozitiflik• Yalancı negatiflik
PCR	<ul style="list-style-type: none">• Özgül test	<ul style="list-style-type: none">• Yalancı pozitiflik• Standardize edilemedi• Ticari formu yok

IPA seyrinde BT bulgularının evrimi

d 0- d 5

d 5- d 10

d 10- d 20



Nötropeni

PMN >>500

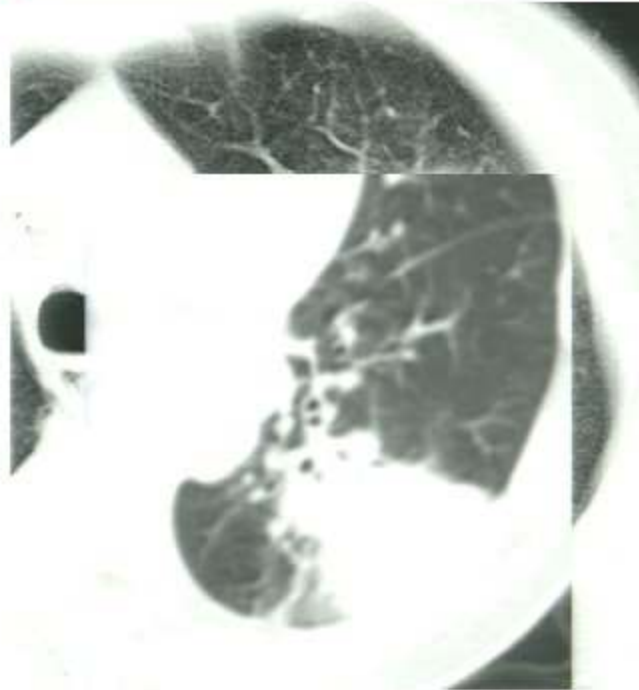
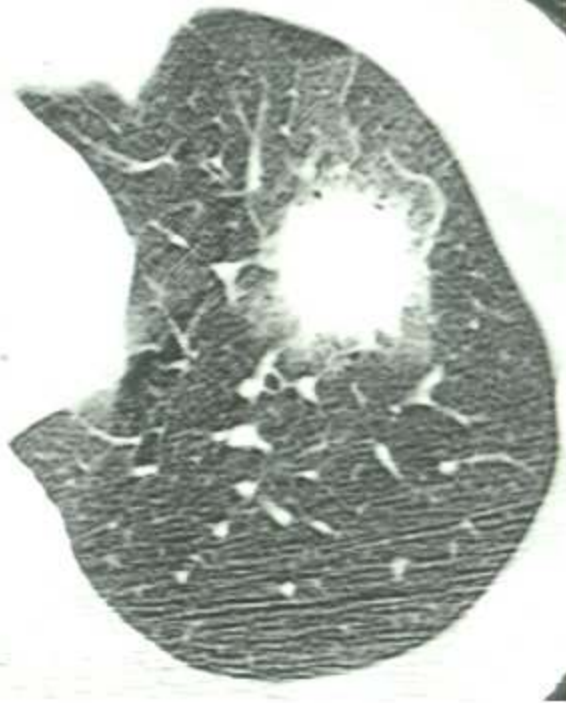
IPA seyrinde BT bulgularının evrimi

Periferal halo

d 0- d 5

d 5- d 10

d 10- d 20



Nötropeni

PMN >>500

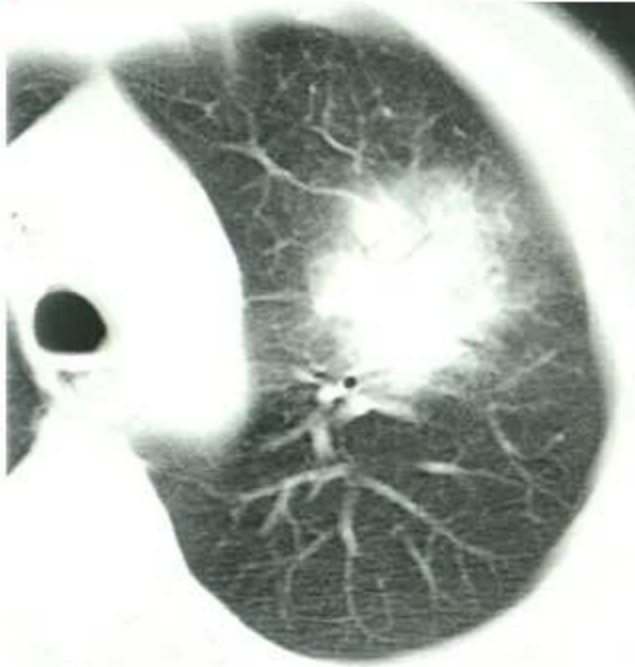
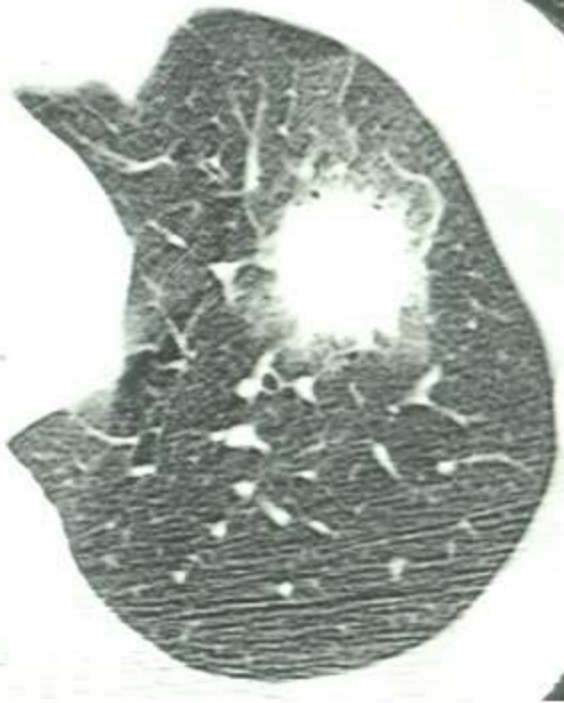
IPA seyrinde BT bulgularının evrimi

Periferal halo

d 0- d 5

d 5- d 10

d 10- d 20

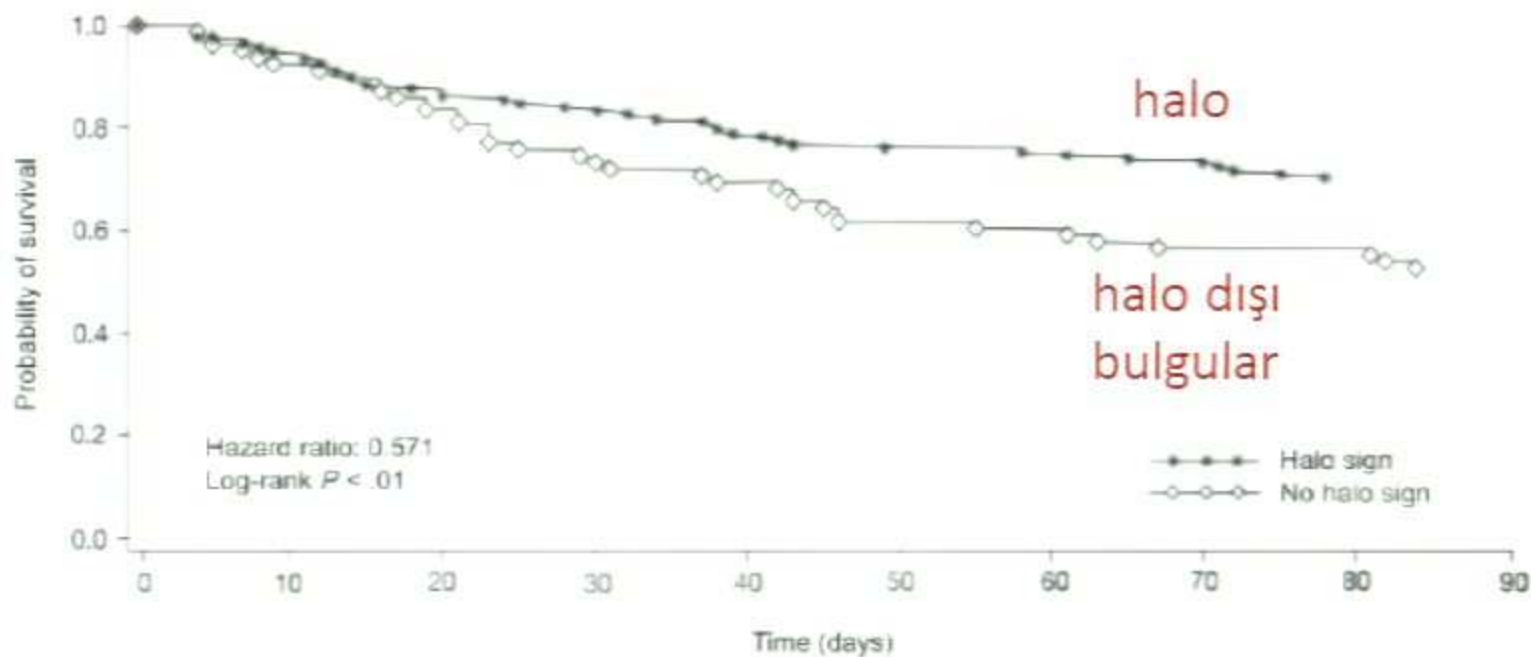


Nötropeni

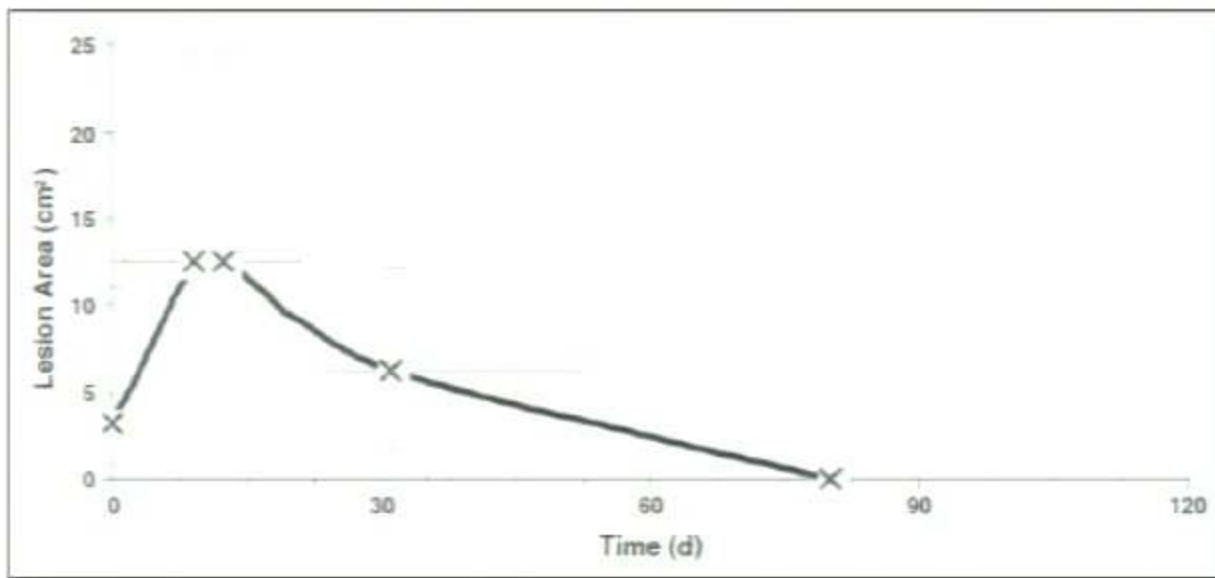
PMN >>500

Halo İşareti ve Klinik Önemi

- Halo işareti varlığında antifungal tedavi başlanması mortaliteyi azaltabilir

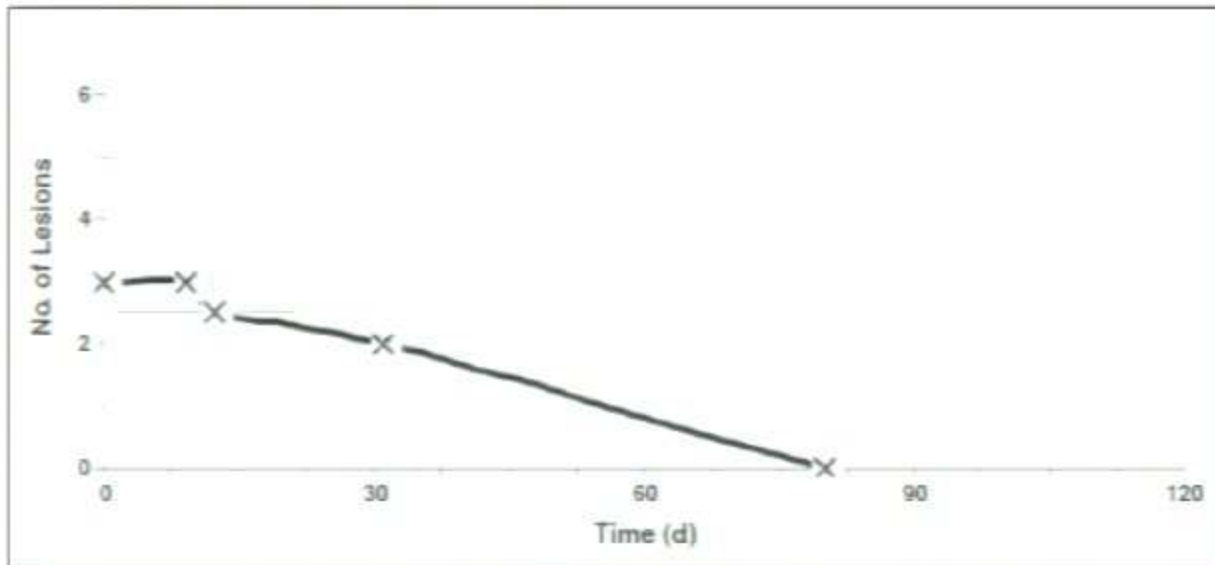


Halo sign:	143	135	124	119	113	109	108	105	101	100
No halo sign:	79	73	66	58	55	49	48	45	45	42



Lezyon boyutu

Nodül kinetiği

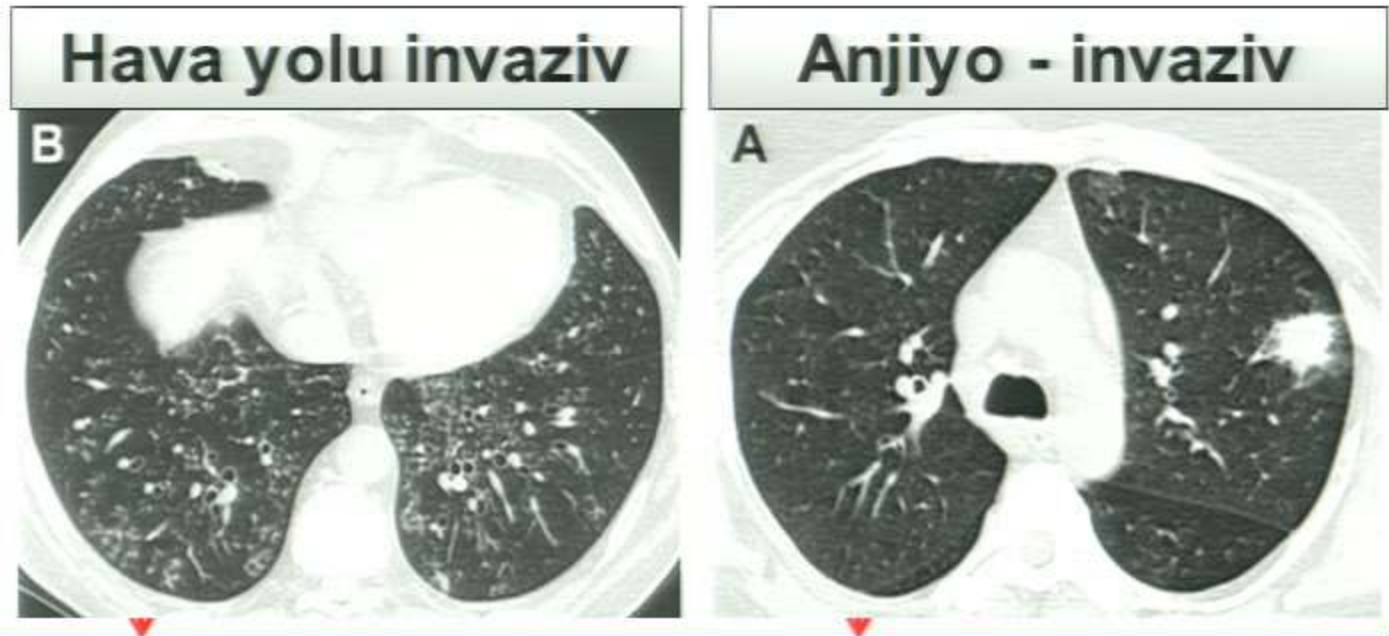


Lezyon sayısı

Fig. 1—Graphs illustrate CT kinetics.

A and **B**, Kinetics of lesion size (**A**) and numbers (**B**). Median values and interquartile ranges are provided for lesion size, lesion number, and time (days). Time points (X) indicated are first diagnosis, first sight of maximal area, last sight of maximal area, time at halved maximal area, and time at complete radiologic remission. Mean values for these time points were 0, 9, 16, and 85.5 days, respectively. Ninety percent of 40 patients showed increase of lesion size after day of diagnosis; 62.5% had reduction down to 50% of maximum size, and 42.5% had complete radiologic remission.

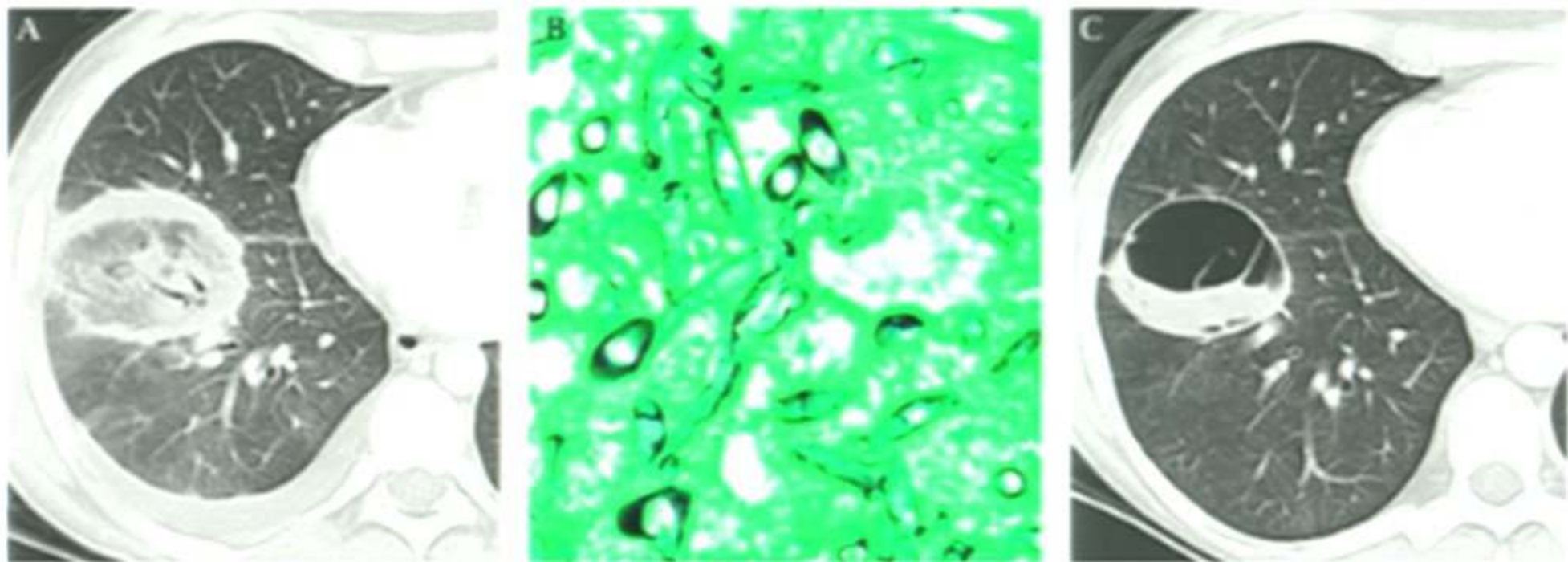
Aspergillozun Farklı Hastalıklarda Prezantasyonu



Bulgu	HSCT (n=23)	Akut Lösemiler (n=22)
Anjiyo-invaziv	3 (13%)	10 (45%)
Havayolu invaziv	10 (44%)	3 (14%)

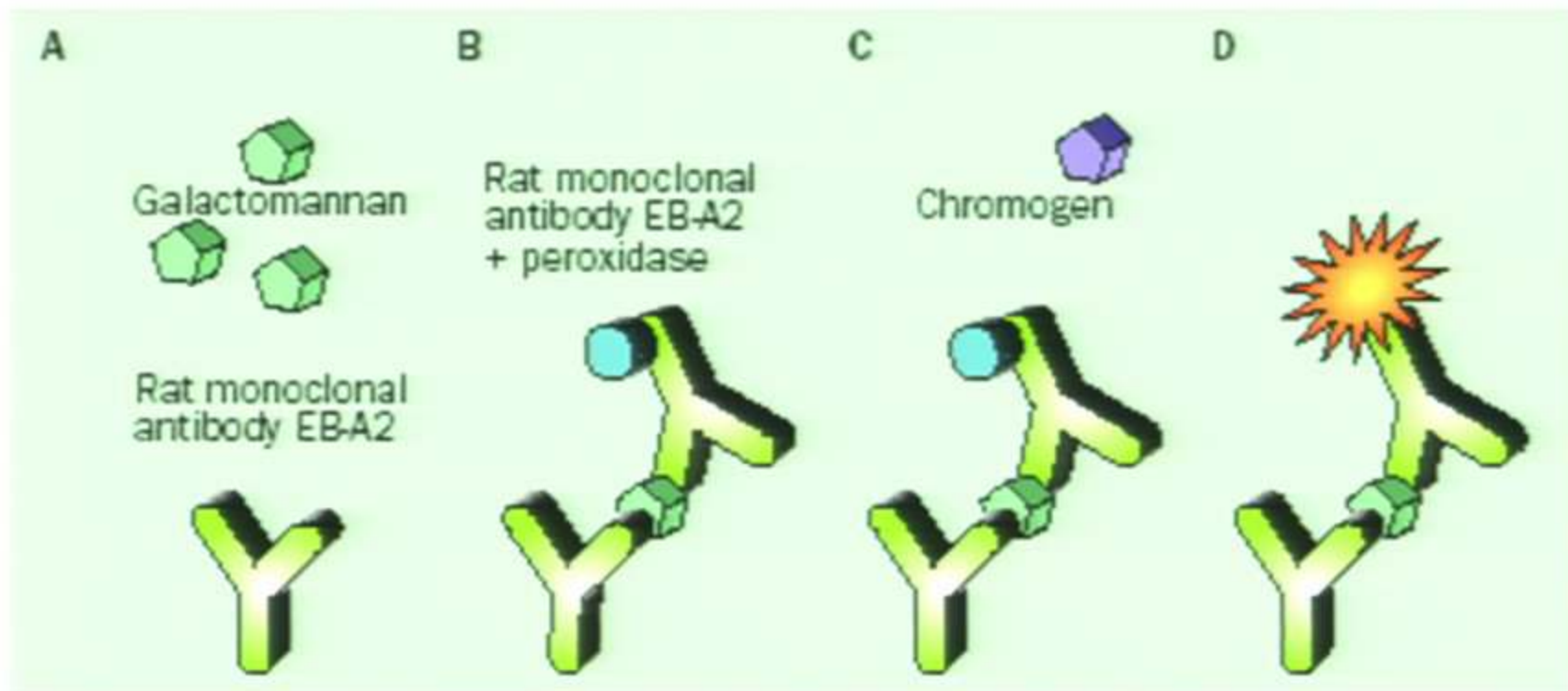
Ters Halo İşareti (Reversed halo)

- İmmünpromize hastaların %4 'ünde görülür
- Erken dönem zigomikoz



GALAKTOMANNAN TESTİ

Double sandwich - ELISA yöntemi



GALAKTOMANNAN TESTİ

- İnvazif aspergillus infeksiyonlarında
 - Duyarlılık %33 – 94
 - Özgüllük %75 – 100
 - Yalancı pozitiflik %6 –14 (yetişkinlerde)
 - Pediatrik vakalarda %83

Marr, K. Clin Infect Dis 2005

Cut – off GM index değerleri

- Ardışık 0.5 ve üzerinde iki pozitiflik
- ≥ 0.7 tek bir değer

Cut-off	studies	N	sensitivity	95%CI	specificity	95%CI
0.5	7	901	0.78	0.61-0.89	0.81	0.72-0.88
1	12	1744	0.75	0.59-0.86	0.91	0.84-0.95
1.5	17	2600	0.64	0.5-0.77	0.95	0.91-0.97

Yalancı pozitiflik sebepleri

- Non-invazif enfeksiyona bağlı geçici antijenemi ?
- Diğer mantar ve bakterilerle çapraz reaksiyon
- Siklofosfamid
- Cotton swabs
- Mukozit sonrası barsaklardan translokasyon
- Galaktomannan içeren antibiyotikler
 - Pip/tazo, Amox/Clav, Ampicillin

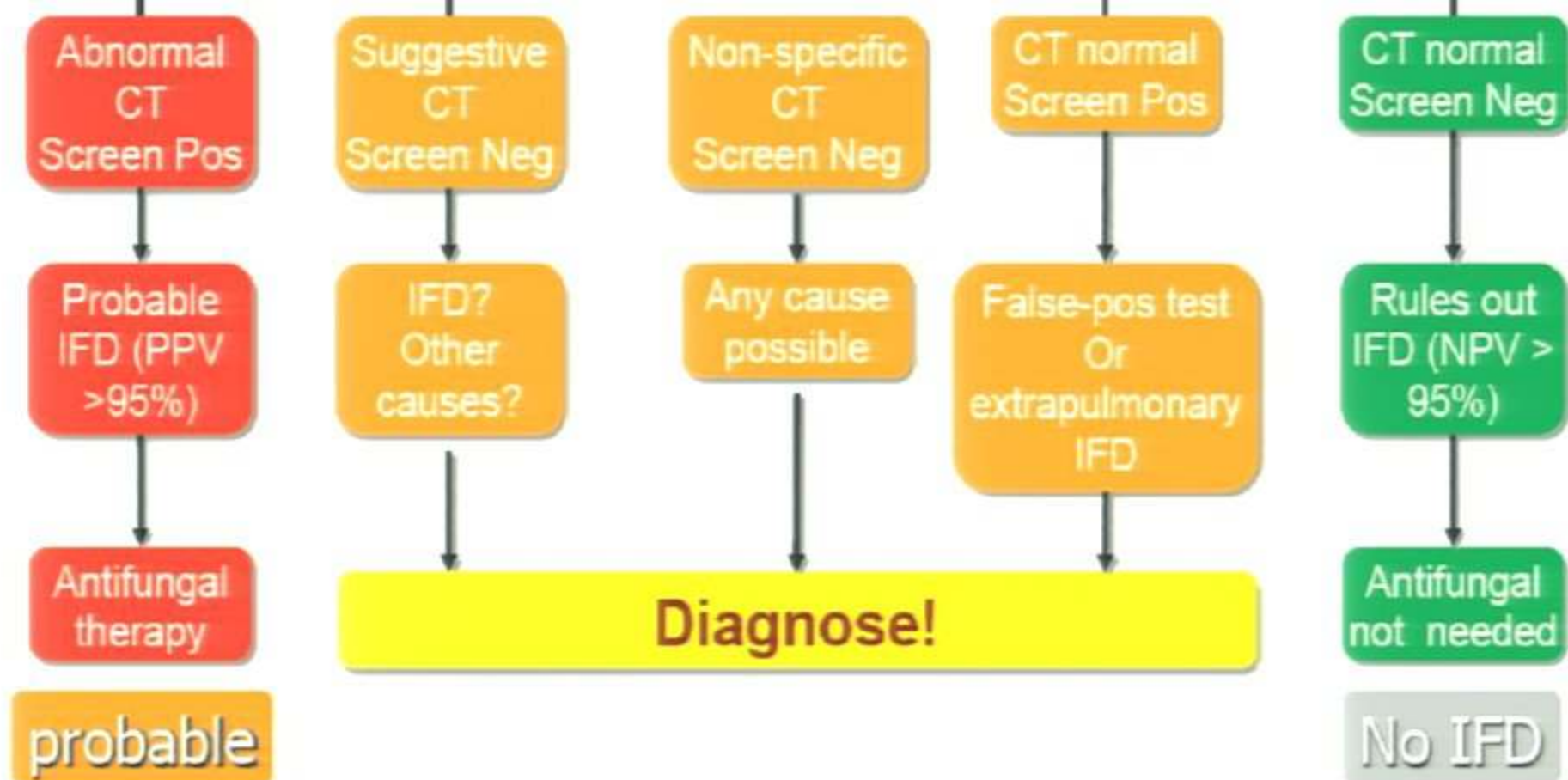
Yalancı negatiflik sebepleri

- Geniş spektrumlu antifungal kullanımı
- Az miktarda anjiyo-invazyon olması
- Anti-aspergillus antikor varlığı
- Düşük mantar yükü
- Uygunsuz test tekniği, numune alımı, saklama koşulları

Galactomannan and CT-scan strategy

Screening strategy

All patients receive fluconazole 400 mg/day



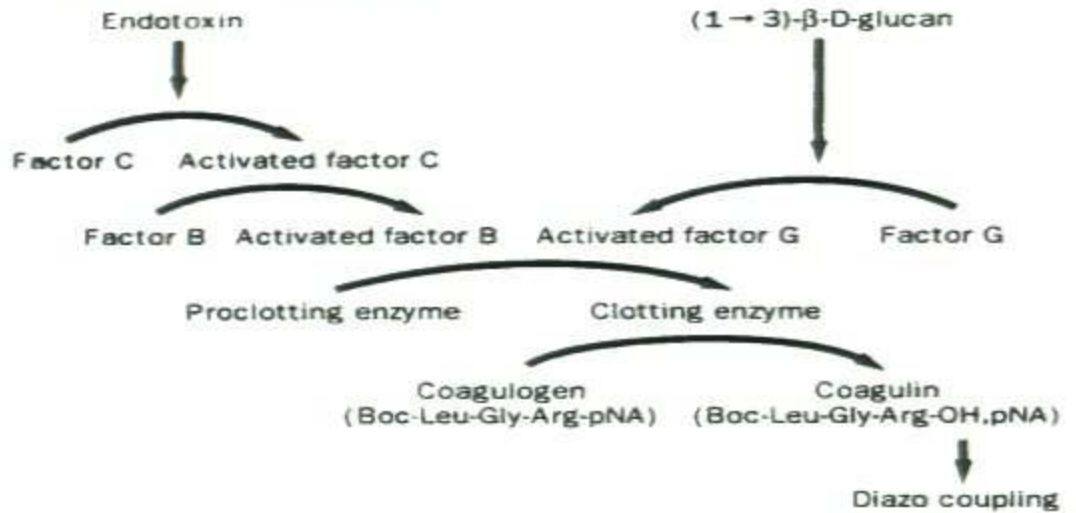
Beta Glukan Testi



Horseshoe Crab

amebosit lizatından elde edilen Faktör G ile beta glukanın reaksiyonu

Conventional limulus test



G-test

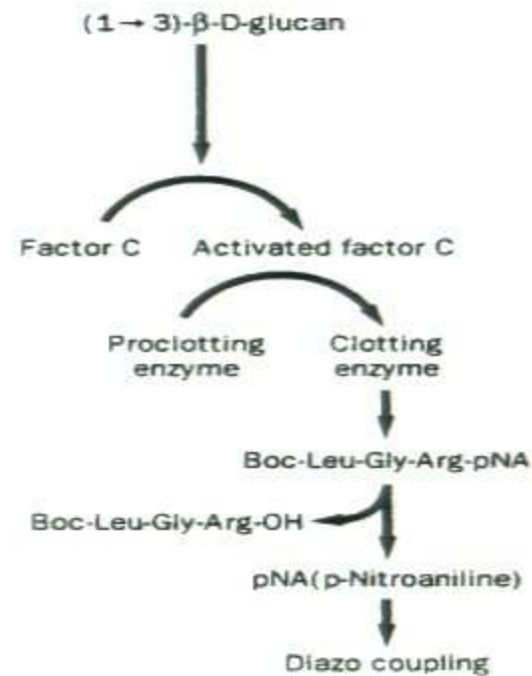


Figure 1: Principle of G test and conventional limulus test
Limulus test reacts to both endotoxin and (1-3)- β -D-glucan, whereas G test reacts to the glucan only.

(1,3)-Beta-D-Glucan Detection (Fungitell®)



İFi de FDA lisansı: May 21st, 2004

no

Tespit edilemeyenler :

- Zygomycetes
- Cryptococcus* spp



Test numunesi : 5µl serum



Test süresi: 2 saat

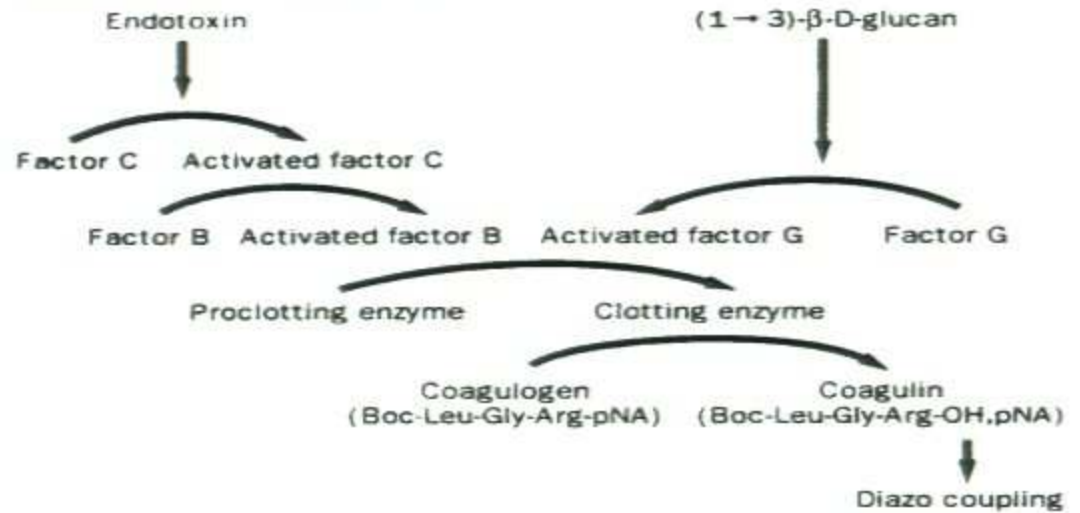
Beta Glukan Testi



Horseshoe Crab

amebosit lizatından elde edilen Faktör G ile beta glukanın reaksiyonu

Conventional limulus test



G-test

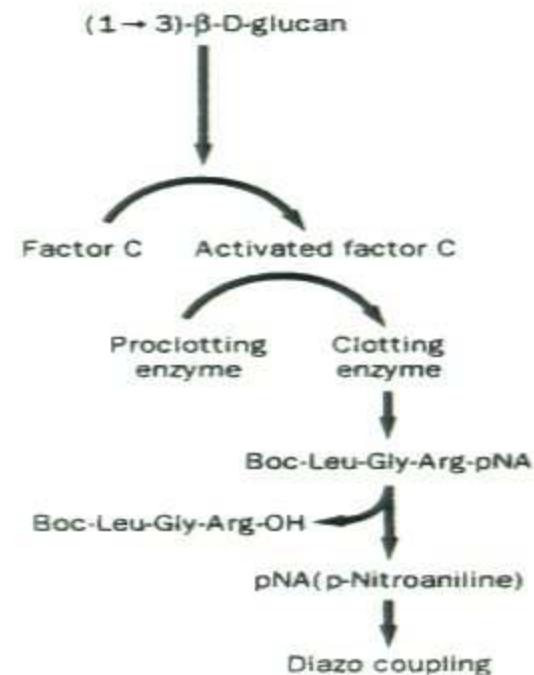


Figure 1: Principle of G test and conventional limulus test
Limulus test reacts to both endotoxin and (1-3)- β -D-glucan, whereas G test reacts to the glucan only.

(1,3)-Beta-D-Glucan Detection (Fungitell®)



İFi de FDA lisansı: May 21st, 2004

Tespit edilemeyenler :

no

- Zygomycetes
- Cryptococcus* spp





Test numunesi : 5µl serum



Test süresi: 2 saat

Glucate[®] (1.3)-Beta-DG

Beta Glukan \oplus serum örneği sayısı	Kanıtlanmış veya Yüksek Olasılıklı IFI			
	% S	% Sp	% PPV	% NPV
1 \oplus result	100	90	43	100
≥ 2 \oplus results	65	96 	57	97
≥ 3 \oplus örnek	60	99 	80	96

ECIL 3

	GM	Beta Glukan	Mannan - antimannan	Kriptokok antijeni	PCR
İnvaziv Aspergilloz	Evet	Evet			Evet
İnvaziv Kandidiyaz		Evet	Evet		
Kriptokokkoz				Evet	
EORTC/MSG İFi Tanısında	A II	B II	C II	A II	???

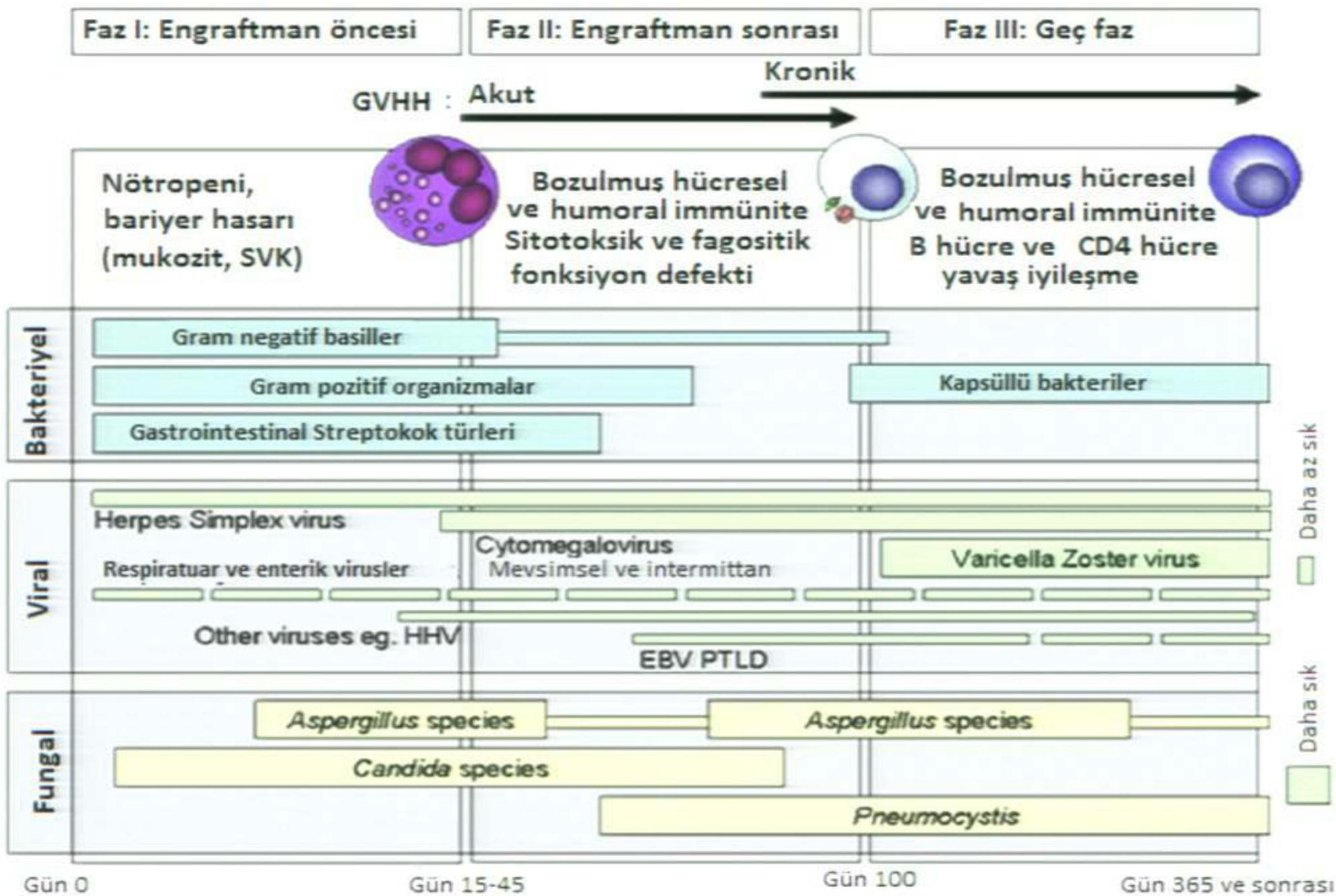
PCR klinik standardizasyon yeterli klinik validasyonu yok

Geniş Spektrum AB alan hastada uzamış ateş nedenleri

Ateşin Olası Nedenleri

Yüksek riskli hastada tahmini sıklık %

Ampirik tedaviye yanıtı fungal enfeksiyon	40
Ampirik tedaviye dirençli fungal enfeksiyon	5
Bakteriyel enfeksiyon (abse ve dirençli etkenler)	10
Toxoplasma gondii, mycobacteria veya fastidious patojenler (Legionella, Mycoplasma, C. pneumoniae, Bartonella)	5
Viral enfeksiyonlar (Herpesvirüsler, CMV, EBV, HHV-6, VZV, HSV; Respiratuvar virüsler, Parainfluenza, RSV, Influenza)	5
GVHH, HKHN sonrası	10
Enfeksiyon dışı nedenler	25



HKHN Sonrası Viral Enfeksiyon Etkenleri

Herpes grubu

CMV, EBV, HSV, VZV,
HHV-6, HHV-7, HHV-8

Hepatit Etkenleri

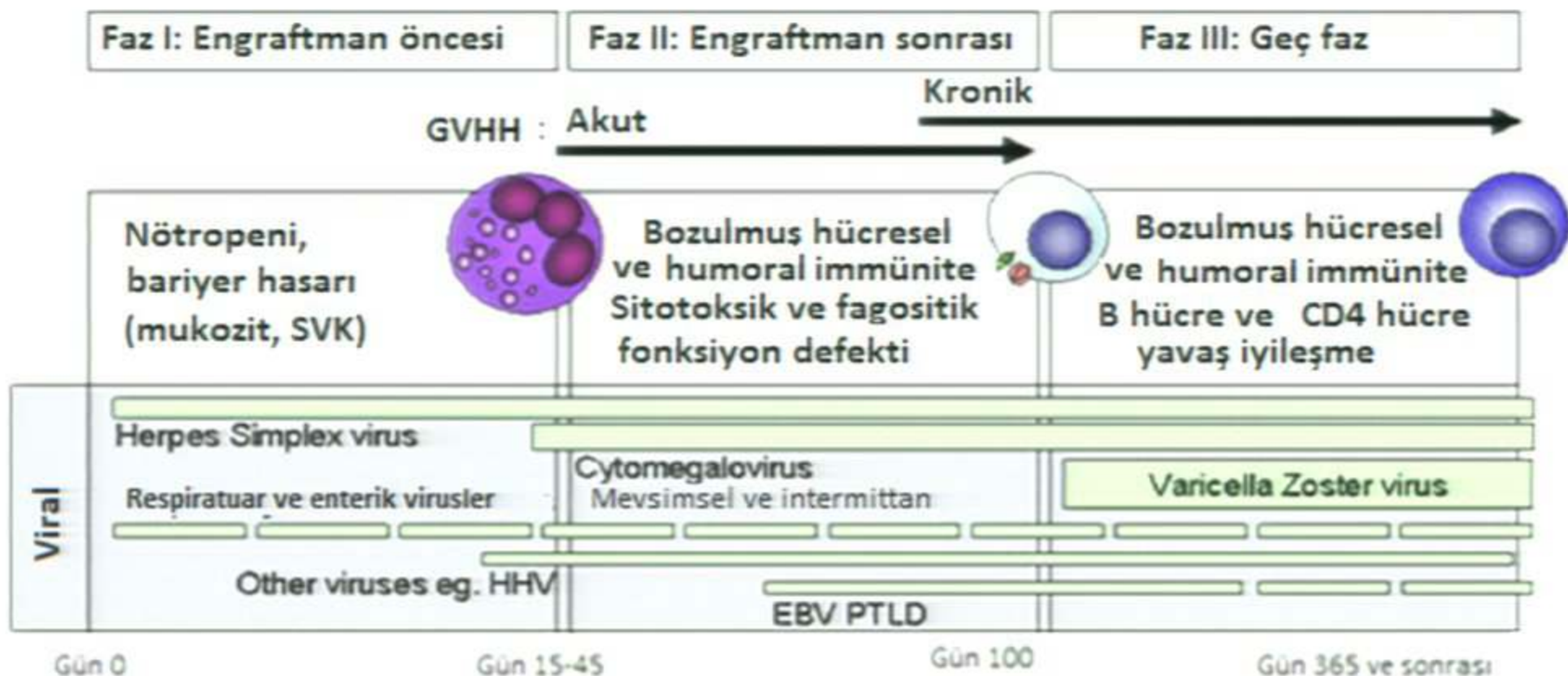
HAV, HBV
HCV

Polyomaviruslar

BK
JC

Solunum yolu

İnfluenza
RSV
Metapnömovirus
Parainfluenza



Reaktivasyon

Doğrudan bulaş

Nakil sonrası reaktivasyon zamanları yaklaşık olarak;

HSV ve HHV	1. ay
CMV	2. ve 3. aylar
EBV	3. ay
VZV	5. ay

Antiviral tedavi

- HSV veya VZV için tedavi aktif viral hastalık klinik veya laboratuvar kanıtı varlığında endikedir. (C-III)
- Respiratuar virüsler (influenza, parainfluenza, adenovirus, RSV, human metapneumovirus) üst solunum semptomları olan hastalarda endike (koriza) ve/veya öksürük. (B-III)



Antifungal Tedavi Yaklaşımları

IDSA 2011 REHBER

Yüksek riskli hastada Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen ateş 4-7 gün devam ediyor ve ateşin kaynağı belirsiz ise **Ampirik antifungal tedavi başlanmalı (A-II).**

IDSA

İnvazif aspergillozis şüphesi için ampirik tedavi

Doğrulanmış invazif pulmoner aspergillozisin primer tedavisi

Nötropenik hastalarda invazif kandidiyazis şüphesi için ampirik tedavi

Nötropenik hastalarda doğrulanmış invazif kandidiyazisin tedavisi

Ambisome

A1

A1†

A1

AII

Kaspofungin

A1

BII**

A1

AII

Vorikonazol

A1

A1

B1

BIII

Candidemia in hematologic patients before species identification (Changes in ECIL-5 compared to ECIL-1 to 3)

	Overall population	Hematological pts
Micafungin ¹	A I	B II A II
Anidulafungin	A I	B II A III
Caspofungin	A I	B II A II
AmBisome	A I	B II A II
ABLC, ABCD	B II	B II
AmB deoxycholate ²	A I C I	C III C II
Fluconazole ^{3,4}	A I	C III
Voriconazole ⁴	A I	B II

¹ See warning box in European label

² Close monitoring for adverse event is required

³ Not in severely ill patients

⁴ Not in patients with previous azole exposure



Candidemia: Catheter removal

- Removal of central venous line
 - In non-hematological patients **A II**
 - In hematology patients ~~**B III**~~ **B II**
 - ~~Removal is always recommended when *C parapsilosis* is isolated~~ **A II**
- When catheter cannot be removed, treatment with an echinocandin or a lipid formulation of amphotericin B is preferred **B III**



Invasive aspergillosis: First-line

Agent	Grade	Comments
Voriconazole	A I	2x6 mg/kg D1 then 2x4 mg/kg (initiation with oral: CIII)
Ambisome	B I	dose 3 mg/kg
ABLC	B II	dose 5 mg/kg
Caspofungin	C II	
Itraconazole	C III	
ABCD	C I	
Combination voriconazole + anidulafungin	C I ¹	
Other combinations	C III	

AGAINST THE USE

Amphotericin B deoxycholate

A I

¹ provisional

In the absence of data in 1st line, posaconazole has not been graded



Invasive aspergillosis: salvage

Agent	Grade	Comments
Ambisome	B III B II	no data in voriconazole failure
ABLC	B III B II	no data in voriconazole failure
Caspofungin	B II	no data in voriconazole failure
Itraconazole	C III	Insufficient data
Posaconazole	B II	no data in voriconazole failure
Voriconazole	B II	if not used in 1st line
Combination	C II B II	different studies, not randomized



Mevcut durum

- Pre-emptive tedavi mantıklı, uygulanabilir, güvenli ve muhtemelen maliyet etkin
- Ancak, her merkez akciğer BT ve GM gereken sıklıkta bakabilecek kaynak ve imkanlara sahip değil
- Bu nedenle ampirik tedavi bazı küçük merkezlerde standart yaklaşım olarak kalabilir
- Büyük merkezler pre-emptif yaklaşımı benimseyebilir
- Bu endikasyonda herhangi bir ilaç kıyaslanarak denenmemiştir
- Ampirik ve hedefe yönelik tedavide kullanılan ilaçlar muhtemelen etkili (caspo, L-AmB, vorico).

