



KİT HASTALARINDA ENFEKSİYON YÖNETİMİ

Dr. Gökhan Metan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

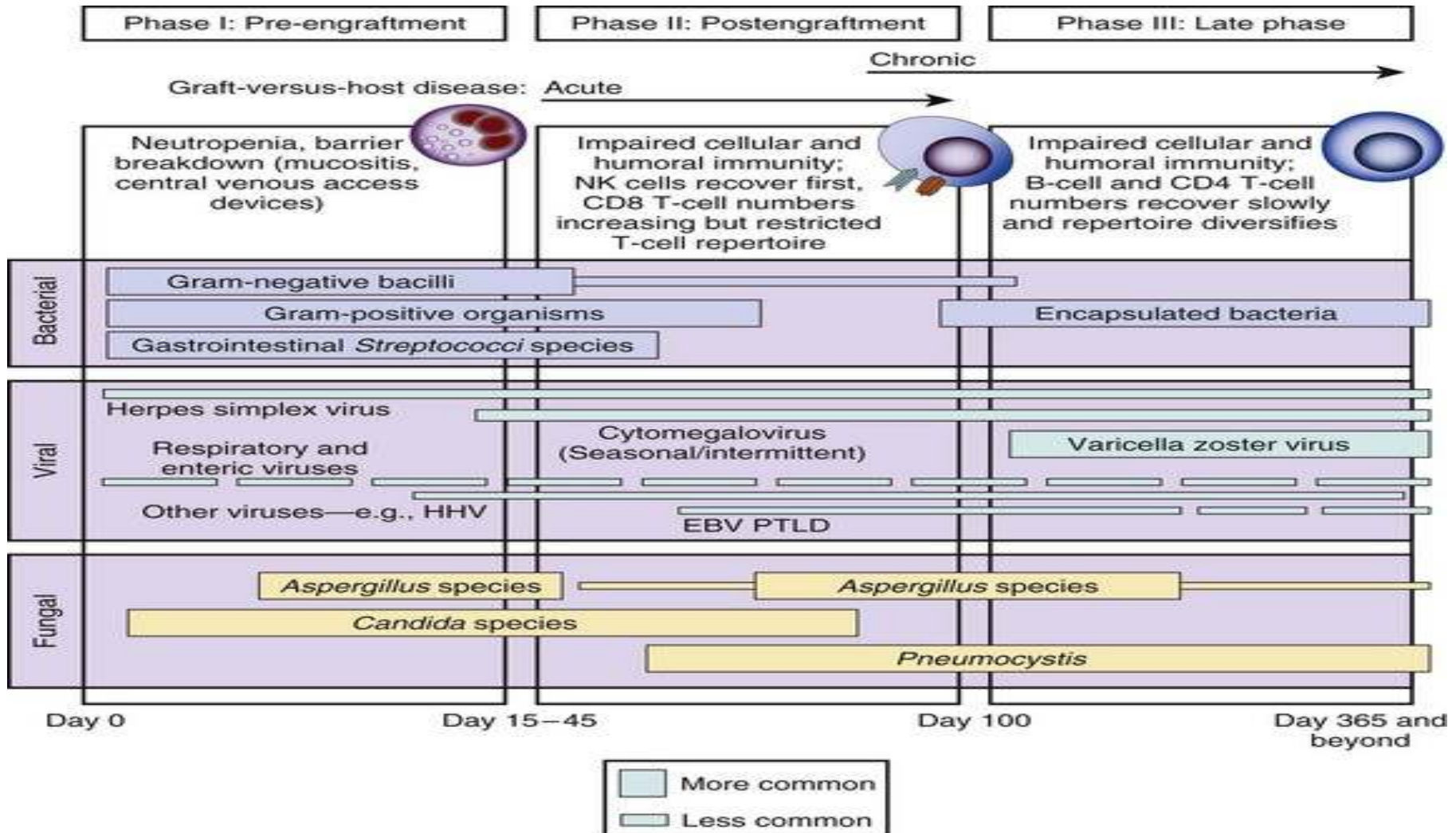
ANKARA

gokhanmetan@gmail.com

“Çıkar çatışması”

- Kongre katılımları için destek;
 - MSD, Pfizer, Gilead, 3M
- Bilimsel araştırma desteği
 - Associates of Cape Cod Inc., East Falmount, MA
 - Gilead Fellowship (*afpTürkiye, 2014*)
- “Honorararium”
 - Gilead, Pfizer, MSD
- Danışmanlık
 - Astellas, Pfizer, Gilead

Hangi dönemde hangi etkenle karşılaşmayı bekleriz?



Olgu başlıyor ...

- 22 yaşında, erkek, tam uyumlu vericiden allojeneik kemik iliği transplantasyonu
- Antimikrobiyal profilaksi:
 - Levofloksasin 1x500 mg po
 - Asiklovir 2x500 mg po
 - Flukonazol 1x400 mg po
- KİT 7.günde; nötrofil sayısı 0, Vücut ısı: 38.7 °C
- Sistem sorgusu ve fizik muayenede enfeksiyon odağı yok
- Kan kültürü periferik ve santral venöz kateterden alındı

Çok ilaca dirençli bakteriler (ÇİD) ile gelişen enfeksiyonlarda uygun olmayan antibiyotik tedavisi...

- Yatış süresinde uzama
- Tedavi masraflarında artış
- Ateşin kontrol altına alınma süresinde uzama

Inappropriate initial therapy predicts increased mortality

Multiple studies show that failure to cover resistant pathogens, including ESBL-producers, significantly and independently impairs outcomes for haemato-oncology patients

Elting *et al. Clin Infect Dis* 1997
Ariffin *et al. Int J Infect Dis* 1999
Tumbarello *et al. Antimicrob Agents Chemother* 2006
Ortega *et al. J Antimicrob Chemother* 2009
Trecarichi *et al. J Infect* 2009
Martinez *et al. Antimicrob Agents Chemother* 2010
Trecarichi *et al. Haematologica* 2011



KİT öncesi GSBL-*Enterobacteriaceae* ile kolonizasyon durumu belirleyelim mi?

Kolonizasyon durumu tedavi seçiminizi değiştirir mi?

- A. Evet – Kolonize ise karbapenem veririm
- B. Hayır - Her halükarda karbapenem veririm

Kinolon profilaksisi alan hastalarda GSBL-*Enteobacteriaceae* kolonizasyonu

- Nisan 2014-Eylül 2016 prospektif çalışma
- Allojeneik KİT 212, Otolog KİT 100 hasta
- Hastaların %92'sinde levofloksasin profilaksisi başlamadan önce rektal sürüntü alınmış, haftalık tekrarlanmış
- Hastaların 13'ü KİT öncesi olmak üzere, 31 hasta GSBL-E (*E. coli* 28, *K. pneumoniae* 4) ile kolonize
- GSBL-E ile kolonize hastalardan 10'unda GSBL-E bakteriyemisi, kolonize olmayan hastalardan sadece birinde GSBL-E bakteriyemisi (%32 vs %0.4, $p < 0.001$)
- Kolonize hastalar genelde karbapenem alırken, kolonize olmayan hastalar piperasilin/tazobaktam almış
- Kolonize olan ve olmayan grupta mortalite oranları arasında fark yok

Bütün hastalara karbapenem verirsek mortaliteyi azaltabilir miyiz?

- Toplam 47'sine KİT yapılan (AKİT 25, OKİT 22) 154 hematolojik kanser hastası
- En sık alt hastalık lösemi 96, 30 hasta lenfoma
- Hastaların 139'unda empirik tedavi karbapenem
- Empirik uygun ab tedavisi alma oranı 83.1, fakat **7-gün mortalitesi %19.5 (30/154), 14-gün mortalitesi %26**

	Toplam (n=154) (%)	Ölen (n=30) (%)	Yaşayan (n=124) (%)	p
ÇİD non-fermenter GNB	18 (52.9)	9 (75)	9 (40.9)	0.12
GSBL Enterobacteriaceae	40 (33.3)	5 (27.8)	35 (35.4)	0.78
Ağır sepsis	44 (28.6)	22 (73.3)	22 (17.7)	<0.001
Pitts'in bakteriyemi skoru	1.27	2.5	0	<0.001
Uygunsuz ab tedavisi	26 (16.9)	13 (43.3)	13 (10.5)	<0.001

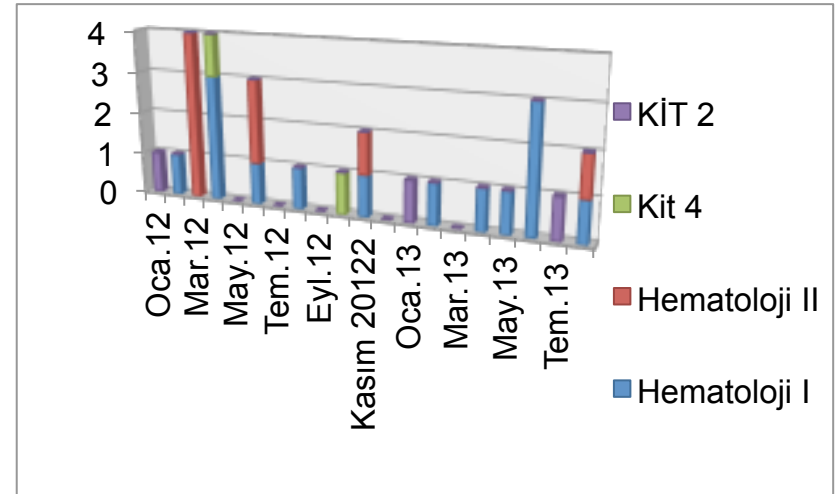
Articolo
originale

Original
article

A nightmare for haematology clinics: extensively drug-resistant (XDR) *Acinetobacter baumannii*

Acinetobacter baumannii XDR: un incubo per i reparti di ematologia

- Ocak 2012- Eylül 2013 arasında 28 hastada 29 enfeksiyon atağı (26'sı bakteriyemi)
- Nötrofil sayısı $<100 \text{ mm}^3$: 22 hasta
- Hepsi çoklu ilaç dirençli, (%72'si ise sadece kolistin duyarlı)
- Mortalite %82.1 (23 hasta kaybedildi)
- Hastalardan 16'sı kültür sonuçları çıkmadan kaybedildi
- Hastalardan 13'ünde alt hastalık remisyonda veya yeni tanı



GSBL üreten *Entrobacteriaceae*'dan kolistine ve karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae*'ya ..



Merkezler	Bulgular	Kaynak
Ankara ve İstanbul'dan beş hastane	70 adet KKD- <i>Klebsiella pneumoniae</i> , üç klon	<i>Can F, et al, ASM-ICAAC 2016</i>
İzmir	Yedi yıl içinde 317 <i>K. pneumoniae</i> izolatu içinde 42 KKD-KP Kolistin direnci %5 den %68'e çıkmış MLST'de 11 ayrı klon göstermiş KKD-KP'nin %64'ünde OXA-48 %24'ünde NDM ve %12'sinde NDM ve OXA-48	<i>Jayol A, et al, ASM-ICAAC 2016</i>
Ankara (Hacettepe ÜTF)	Yedi ay içinde 25 ayrı klinikte yatan 17 hastada (5'i kanser, 3'ü nütropenik) 13 KKD-KP, 6 KKD- <i>E.coli</i> PFGE sonucu KKD-KP hepsi genetik olarak benzer	<i>Metan G, et al. Infect Control Hosp Epidemiol 2017</i>
....



KKD-KP: Karbapeneme ve kolistine dirençli *Klebsiella pneumoniae*

Is surveillance for colonization of carbapenem-resistant gram-negative bacteria important in adult bone marrow transplantation units?

American Journal of Infection Control 45 (2017) 735-9

Hayati Demiraslan MD ^{a,*}, Fatma Cevahir MS ^b, Elife Berk MD ^c, Gokhan Metan MD ^d, Mustafa Cetin MD ^e, Emine Alp MD, PhD ^{a,b}

- Erciyes ÜTF Kemik iliği nakli hastanesinde 8 ay süresince prospektif çalışma, her Pazartesi tüm hastalardan rektal tarama kültürü
- Toplam 185 hastadan 21'inde (%11.3) KR-GNB (*E. coli* 10, *K. pneumoniae* 4, *P. aeruginosa* 5, *A. baumannii* 2, *S. maltophilia* 1 hasta)
- Kolonize 21 hastadan 9'unda FEN gelişiyor. Standart tedavi uygulanıyor. (*P. aeruginosa* bakteriyemisi gelişen 1 hasta ölmüş) **Tedavi yönlendirmede rolü?**
- Busulfan ve fludarabin kullanımı, santral venöz kateterizasyon ve dış merkezden sevk KR-GNB kolonizasyonu için risk faktörleri
- Dış merkez sevki risk faktörü fakat çalışma süresince “pre-emptif” izolasyon yok.
- Merkezde salgın veya hastalar arası çapraz bulaş düşündürecek olgu da yok **Hastalar tek kişilik odada yatıyor ve personelde el hijyeni uyum oranı %80-90**

Febril nötropenik hastalarda rektal sürüntüde KRE saptanması:

Klinik izlemin bir parçası olabilir mi?

- Hacettepe ÜTF Onkoloji Hastanesi Haziran 2016 – Eylül 2017 arası FEN tanı-tedavi protokolüne uyum açısından prospektif izlem
- Hastane yatışı sonrası ilk FEN atağı sırasında 138 hasta izlendi
- Klinik örneklerden izole edilen bakteriler:
 - *K. pneumoniae* / *E. coli* : 12 / 23
 - *P. aeruginosa* / *A. baumannii*: 5 / 3
- Rektal sürüntü sadece 54 hastadan gönderildi.
- Örnek alınan hastaların 10'unda PCR ile OXA-48 pozitif, 9'unda KRE üremesi + OXA-48 saptandı
- Rektal sürüntü pozitif hastalarda kan kültüründe KRE üremesi olan yok

Klinikler tarama kültürü almakta isteksiz

Hacettepe ÜTF KİT kliniğinde tarama kültürleri

	2009-2013 /1000 hasta günü (GA)	2013-2016 /1000 hasta günü (GA)
KRKP bakteriyemi	0 (0-0.18)	0 (0-0.33)
KRKP Kolonizasyon	0.30 (0.11-0.66)	NOKTA PREVELANS %4-10
Acinetobacter baumannii bakteriyemi	0.051 (0.0013-0.28)	0 (0-0.33)
GSBL-KP bakteriyemi	0 (0-0.18)	0.089 (0.002-0.5)
MRSA bakteriyemi	0 (0-0.18)	0 (0-0.33)
VRE bakteriyemi	0 (0-0.18)	0.17 (0.02-0.64)
VRE Kolonizasyonu	0.45 (0.21-0.87)	Bakılmadı

GA; Güven aralığı, HKHN; Hematopeotik kök hücre nakli, KRKP; karbapeneme dirençli *Klebsiella pneumoniae*, MRSA; metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, GSBL-KP; genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz üreten *Klebsiella pneumoniae*

Direnç oranlarımız yüksek. Buna rağmen antibiyotik kullanımı azaltılabilir mi?

- Artan karbapenem direnci göz önüne alınarak karbapenem kullanımının azaltılması amaçlandı
- Klinikle toplantılar yapılarak hastaların epidemiyolojik ve klinik özellikleri göz önüne alarak risk değerlendirmesi bazlı bir algoritma konusunda fikir birliğine varıldı
- KİT Hastanesi'nde Enfeksiyon Hastalıkları konsültanlığında rotasyondan vazgeçilerek sabit konsültan atandı
- Protokol aşama aşama (AKİT dışında kinolon profilaksisi kullanılmaması, ateş devam etse bile klinik ve CRP'de belirgin yükselme yoksa antibiyotiği 5-6 günde durdur, ...) hematoloji kliniğinin işbirliği ve onayı ile devreye alındı

A change for the antibacterial treatment policy to decrease carbapenem consumption at a haematopoietic stem cell transplantation centre

Protokolün antibiyotik kullanım oranına etkisi?

Antibiyotik	2013 /GTD	2014/GTD	pp
İmipenem	201	19	< 0..001
Meropenem	1578	1092	<0.001
Vankomisin	533	251	<0.001
Linezolid	76	26	<0.001
Daptomisin	56	14	<0.001
Piperasilin-tazobaktam	157	254	<0.001
Amikasin	5	41	<0.001
Kolistin	188	154	İFY
Teikoplanin	205	159	İFY

GTD; Günlük Tanımlanan Doz

İFY; İstatistiksel olarak belirgin fark

Metan G, et al. Infenz Med 2017; 25:33-37 15

Olgu devam ediyor ...

- Hastanın tedavi gördüğü hastanede febril nötropenik hastalarda bakteriyemi etkeni *Enterobacteriaceae*'larda GSBL oranı %30-40
- Meropenem 3x1 gr iv başlandı
İnfüzyonun bolus veya uzamış (ilk doz bolus sonraki dozlar 3-4 saatte) olması önemli mi?
 - A. EVET
 - B. HAYIR

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

Table 3. Main outcomes according to meropenem administration method

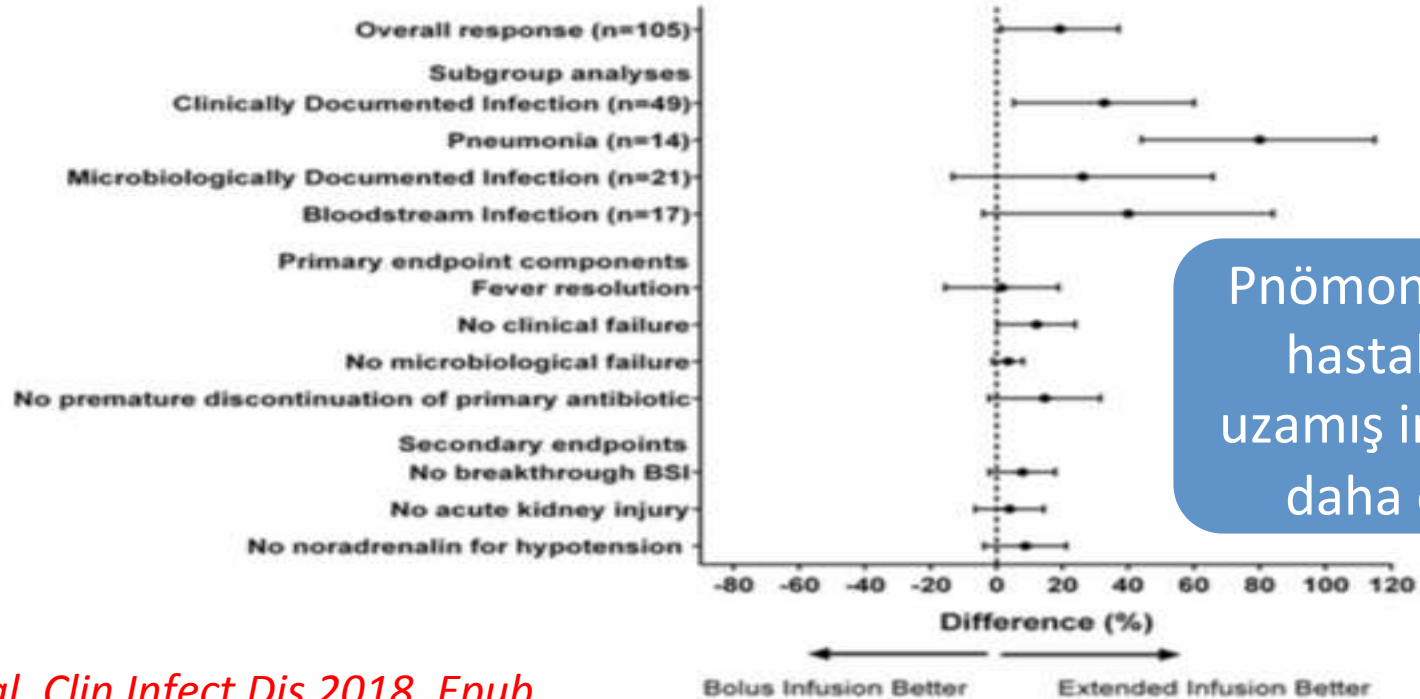
	SI (N=88)	EI (N=76)	P
Treatment success by day 5, n (%)	36 (40.9)	52 (68.4)	<0.001
Antibiotic change by day 5 ^a , n (%)	44 (50.0)	20 (26.3)	0.002
LOS (days), median (IQR)	35 (28–48)	32 (27–39)	0.053
Deaths, n (%)			
none	75 (85.2)	69 (90.8)	0.278
occurring on days 0–30	1 (1.1)	3 (3.9)	
occurring on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

Table 4. Results of the four multivariate analyses of factors associated with treatment success on day 5 of antibiotic therapy

	I ^a (N=164)		
	OR	95% CI	
Extended meropenem infusion	3.13	1.61	6.10
Non-catheter infectious focus	0.46	0.22	0.95
Grade III–IV mucositis	0.24	0.08	0.79

İlk prospektif çalışma ...

- Demografik özellikleri birbirine benzer 63 (allojeneik KİT 21, otolog KİT 29) hastaya bolus infüzyon, 60 hastaya (allojeneik KİT 18, otolog KİT 36) uzamış infüzyon
- En sık kullanılan antibiyotik piperasilin-tazobaktam (bolus 52, uzamış 44)



Olgu devam ediyor ...

- Tedavisinin 4. günü hastanın kan kültürlerinde üreme yok
- Sistem sorgusu ve fizik muayenede enfeksiyon odağı yok
- Ateşi devam ediyor, hemodinamik olarak stabil

Ne yapalım?

- A. Empirik antifungal tedavi
- B. Tanısal testlerin sonuçları (Radyoloji, Galaktomannan, beta-glukan, PCR ...)

Empirik antifungal tedavi vs Tanısal testleri beklemek ”pre-emptif”

- Tanımlar ve tedaviye başlama kararı için kriterler belirgin heterojen
- İnvaziv mantar enfeksiyonu görülme oranı empirik grupta daha düşük, “pre-emptif” grupta daha yüksek (Bu veri posakonazol profilaksisi yaygın kullanılmaya başlanmadan önce AML hastalarından elde edilmişti)
- Genelde “pre-emptif” grupta antifungal tedavi kullanma oranı daha düşük ve tedavi süreleri “daha kısa, tedavi maliyeti daha düşük
 - PZR kullanan çalışmalarda antifungal tedavi kullanma oranı artıyor
- Klinik olarak iyi durumdaki hastalarda tanısal testler ile tedaviyi yönlendirmek güvenli

72 saaten uzun süreli FEN
ve/veya
Solunum sistemi bulguları
ve/veya
Galaktomannan >0.5



TORAKS BT

GM>0.5 ise
beraberinde
paranazal BT

Akciğerde

- Nodül± halo
- Kavite
- Hava hilal görüntüsü
- İnfiltrasyon



Bronkoskopi
TEDAVİ



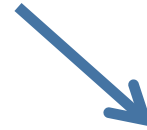
Sonuçlar ve klinik
izlem ile tedavi
süresini belirle



NORMAL



Hasta iyi
İZLEM



Ağır sepsis
Septik şok
CRP artışı



Antibakteriyel
tedavide
revizyon ve/
veya
ANTİFUNGAL
TEDAVİ

Olgu ...

- Galaktomannan 0.19
- Toraks BT: Halolu nodül
- Trombosit sayısı: $5000 /\text{mm}^3$, bronkoskopi yapılması olasılığı yok

Ne yapalım?

- A. Mikrobiyolojik kanıt yok: En geniş spektrumlu antifungal (Amfoterisin B IA için öneri derecesi AI (IDSA), BI (ECIL), BII (ESCMID .. BII 2018)
- B. Radyoloji Aspergilloz düşünüyor: Vorikonazol (olsaydı isovakunazol ?) AI

Mikolojik tanı kriteri olmayan sadece halolo nodül ile tanı konulan olgularda tedavi seçeneğini değiştirmeli mi?

Table 3. Response Rate at End of Randomized Therapy and at Week 12 According to Treatment Group and Level of Certainty

Response	Possible Invasive Aspergillosis		Probable and Proven Invasive Aspergillosis		All Episodes of Invasive Aspergillosis	
	VOR (n = 55)	AmB (n = 51)	VOR (n = 124)	AmB (n = 113)	VOR (n = 179)	AmB (n = 164)
Response at end of randomized therapy						
Favorable response ^a , No. (%)	34 (61.8)	12 (23.5)	63 (50.8)	22 (19.5)	97 (54.2)	34 (20.7)
Unfavorable response ^b , No. (%)	21 (38.2)	39 (76.5)	61 (49.2)	91 (80.5)	82 (45.8)	130 (79.3)
Difference in response rate, % (95% CI)	38.3 (19.4–57.2)		31.3 (19.1–43.6)		33.5 (23.2–43.8)	
P value	<.0001		<.0001		<.0001	
Response at week 12						
Favorable response ^a , No. (%)	36 (65.5)	20 (39.2)	62 (50.0)	29 (25.7)	98 (54.7)	49 (29.9)
Unfavorable response ^b , No. (%)	19 (34.5)	31 (60.8)	62 (50.0)	84 (74.3)	81 (45.3)	115 (70.1)
Difference in response rate, % (95% CI)	26.2 (7.2–45.3)		24.3 (11.9–36.7)		24.9 (14.4–35.4)	
P value	.011		.0002		<.0001	

Olgu sonlanıyor ..

- Vorikonazol (2x6 mg/kg iv yükleme iki doz , sonrasında 2X4 mg /kg iv) başlandı
- Meropenem kesildi (Ateş nedeni belirlendi !!!)
- Nötropeniden çıkana kadar levofloksasine tekrar başlandı (gerekli mi?)
- Engraftman sonrası oral vorikonazol ile taburcu

Vorikonazol tedavisi için birkaç ipucu

- Vorikonazol tedavi süresi genelde en az 6-8 hafta, ağır immün yetmezliği devam eden hastalarda tedavi süresi daha uzun olabilir
- Nötropeniden çıktığı dönemde kontrol amaçlı toraks BT çekilirse lezyonlarda büyüme görülebilir; yanıtızlık kriteri değil.
- Ateşi devam eden hastada en erken 7-10 gün sonra
- Klinik bulgular itibari ile tedavisi iyi giden hastalarda erken dönemde kontrol BT çektirmenin faydası ???
- Vorikonazol kullanan hastalarda ilaç etkileşimlerine dikkat edilmeli
- Oral tedavide de vücut ağırlığına göre dozlama (doz aşımı formu doldurularak)
- Terapötik ilaç düzeyi izleyebilirsek faydalı olabilir

Son soru ...

Bir hafta sonra aynı klinikte HEPA filtreli pozitif basınçlı odada tedavi gören bir başka hastada İA

- A. Tesadüf
- B. Profilaksi için küf aktif ajanlar kullanmalıyım
- C. Enfeksiyon Kontrol Hekimi gözü ile bakarsam farklı bir şey görür müyüm?

**Bu alanda yapacak daha
çok işimiz var !!!**



***Çalışmadan, yorulmadan, üretmeden,
rahat yaşamak isteyen toplumlar, önce
haysiyetlerini, sonra hürriyetlerini ve daha
sonrada istiklal ve istikballerini kaybederler”.***

Mustafa Kemal ATATÜRK