

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE ALICISI HASTALARINA GENEL YAKLAŞIM

Dr. Hande Berk

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Kliniği

10.01.2014

SUNUM PLANI

- Hematopoetik Kök Hücre Alıcısı (HKHA) için enfeksiyon riskleri
- Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı gözüyle nakil öncesi dönem
 - ✓ Donör değerlendirmesi
 - ✓ Alıcının değerlendirmesi,
 - ✓ Nakil öncesi profilaksi önerileri (HBV, Tüberküloz)
- Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı gözüyle nakil sonrası dönem
 - ✓ Hazırlayıcı rejim ve immün baskılanma
 - ✓ Nakil sonrası enfeksiyon dönemlerinin gözden geçirilmesi (Faz I, II,III)
 - ✓ Rehberler ışığında nakil sonrası profilaksi önerileri (antibakteriyel, antiviral [HSV, VZV, CMV preemptif tedavi ve CMV profilaksisi], antiPCP, antifungal)

Giriş

- Enfeksiyonlar, Hematopoetik Kök Hücre Nakli (HKHN) hastalarında en önemli mortalite ve morbidite nedeni
- Enfeksiyona bağlı ölüm
 - Otolog hastalar → %8
 - Allogeneik hastalar → %12-16

SUNUM PLANI

- **Hematopoetik Kök Hücre Alıcısı (HKHA) için enfeksiyon riskleri**
- Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı gözüyle nakil öncesi dönem
 - ✓ Donör değerlendirmesi
 - ✓ HKHA değerlendirmesi
 - ✓ Nakil öncesi profilaksi önerileri (HBV, Tüberküloz)
- Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı gözüyle nakil sonrası dönem
 - ✓ Hazırlayıcı rejim ve immün baskılanma
 - ✓ Nakil sonrası enfeksiyon dönemlerinin gözden geçirilmesi (Faz I, II,III)
 - ✓ Rehberler ışığında nakil sonrası profilaksi önerileri (antibakteriyel, antiviral [HSV, VZV, CMV preemptif tedavi ve CMV profilaksisi], antiPCP, antifungal)

HKHA-Enfeksiyon Riski

- Transplant türü (Allogeneik>Otolog)
- Graft tipi (umbilical kord> kemik iliği> periferik GCSF mobilize ayrıca T hücre azaltılmış >...)
- HLA uyumu (HLA uyumsuz- haploidentik >...)
- Donor tipi (akraba dışı donör > tam uyumlu kardeş)
- Pretransplant faktörler : yoğun kemoterapi , pretransplant enfeksiyon
- Hastalık durumu (ilerlemiş hastalık (ağır lösemi) > ...)
- Nötrofil engrafman süresi (geç > erken)
- GVHD (Grade III-IV akut GVHH ve uzamış cGVHH >...)
- Transplantasyon sonrası immünosupresyon (CS, alemtuzumab, antitimosit globulin >...)
- Transplantasyondan sonra geçen zaman (erken >geç dönem)

SUNUM PLANI

- Hematopoetik Kök Hücre Alıcısı (HKHA) için enfeksiyon riskleri
- **Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı gözüyle nakil öncesi dönem**
 - ✓ **Donör değerlendirmesi**
 - ✓ Alıcının değerlendirmesi
 - ✓ Nakil öncesi profilaksi önerileri (HBV, Tüberküloz)
- Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı gözüyle nakil sonrası dönem
 - ✓ Hazırlayıcı rejim ve immün baskılanma
 - ✓ Nakil sonrası enfeksiyon dönemlerinin gözden geçirilmesi (Faz I, II,III)
 - ✓ Rehberler ışığında nakil sonrası profilaksi önerileri (antibakteriyel, antiviral [HSV, VZV, CMV preemptif tedavi ve CMV profilaksisi], antiPCP, antifungal)

Donör Değerlendirmesi

- Aktif enfeksiyon varlığı
- Geçirmiş olduğu enfeksiyonlar
- Seyahat öyküsü

Donör değerlendirilmesi

- HIV,
- HBV,
- HCV,
- CMV,
- EBV,
- Sifiliz,
- Toksoplazmoz,
- Tüberküloz,
- HTLV-1/2,
- Batı Nil virusu,
- Spongiform ensefalopati,
- Q ateşi,
- Babesiyoz,
- Erlihyoz,
- Kene kaynaklı hastalıklar (Kayalık dağlar benekli ateşi gibi),
- Sıtma,
- Chagas hastalığı

Biol Blood Marrow Transplant 15:1143-1238, 2009

SUNUM PLANI

- Hematopoetik Kök Hücre Alıcısı (HKHA) için enfeksiyon riskleri
- Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı gözüyle nakil öncesi dönem
 - ✓ Donör değerlendirmesi
 - ✓ **Alıcının değerlendirilmesi**
 - ✓ Nakil öncesi profilaksi önerileri (HBV, Tüberküloz)
- Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı gözüyle nakil sonrası dönem
 - ✓ Hazırlayıcı rejim ve immün baskılanma
 - ✓ Nakil sonrası enfeksiyon dönemlerinin gözden geçirilmesi (Faz I, II,III)
 - ✓ Rehberler ışığında nakil sonrası profilaksi önerileri (antibakteriyel, antiviral [HSV, VZV, CMV preemptif tedavi ve CMV profilaksisi], antiPCP, antifungal)

Alıcının Değerlendirmesi

- Geçirdiği viral hastalıklar ve bağışıklık durumu
- Geçirdiği enfeksiyöz hastalıklar:
FEN atakları, pnömoni, kateter ilişkili KDi, üriner sistem enfeksiyonu, invazif fungal hastalıklar gibi
- Enfeksiyon veya kolonizasyon etkenleri: ESBL pozitif veya çoğul dirençli gram negatif bakteri, MRSA-MRKNS, VRE, kandida gibi

Alıcının Değerlendirmesi

- Alacağı kemoterapi ve beklenen yan etkileri,
- Yapısal hastalıklar (kardiyak kapak hastalığı, vasküler graft, aspleni, protez..)
- Hastaların son 6 ayda diş değerlendirmesi tamamlanmalı
- Tam fizik muayene yapılmalı

Alıcının Değerlendirmesi

- HBsAg, Anti-HBs, anti-HBcIgM
- Anti-HBc IgG $\pm$ HBV DNA
- Anti-HCV $\pm$ HCV RNA
- Anti-HAV IgM
- Anti-HIV
- CMV IgG, IgM
- HSV IgG, IgM
- Varicella IgG, IgM
- Kızamık IgM
- EBV VCA IgG, IgM
- Toxo IgG, IgM
- *T.cruzi* IgG (orta-güney Amerika, Meksika için)
- Sıtma (endemik bölgeler için veya seyahat öyküsü varsa)
- TBC (PPD- Quantiferon)
- VDRL
- Brusella tarama (Wright testi)

Alıcının Değerlendirmesi

- Gaita Mikroskopisi-3 gün süreyle
- İdrar Kültürü
- VRE Tarama (rektal sürüntü)
- MRSA Tarama (nazal sürüntü)
- Karbapenemaz + GNB Tarama (rektal sürüntü)

SUNUM PLANI

- Hematopoetik Kök Hücre Alıcısı (HKHA) için enfeksiyon riskleri
- Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı gözüyle nakil öncesi dönem
 - ✓ Donör değerlendirmesi
 - ✓ Alıcının değerlendirmesi
 - ✓ **Nakil öncesi profilaksi önerileri (HBV, Tüberküloz)**
- Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı gözüyle nakil sonrası dönem
 - ✓ Hazırlayıcı rejim ve immün baskılanma
 - ✓ Nakil sonrası enfeksiyon dönemlerinin gözden geçirilmesi (Faz I, II,III)
 - ✓ Rehberler ışığında nakil sonrası profilaksi önerileri (antibakteriyel, antiviral [HSV, VZV, CMV preemptif tedavi ve CMV profilaksisi], antiPCP, antifungal)

HBV Profilaksisi

- Tüm HKHN alıcılarında nakil öncesi HBsAg, anti-HBs, anti-HBc bakılmalı,
- Anti-HBc pozitif veya HBsAg-pozitif ise HBV DNA bakılmalı
- Antiviral tedavi HBV DNA pozitif alıcılara tercihen hazırlayıcı rejimden 3-6 ay öncesinde başlanmalı

HBV Profilaksisi

- Nakil sonrası dönemde anti-HBs ve anti-HBc pozitif alıcılarda ALT takibi yapılmalı ve yükselme olursa HBV DNA bakılmalı
- Nakil sonrası anti-HBs titreleri 3 ayda bir istenmeli,
- Anti-HBs titresi kaybolan ancak HBV DNA testi negatif olanlara aktif aşılama yapılmalı
- HBV DNA pozitifleşen hastalara antiviral tedavi verilmeli (AIII)

HBV Profilaksisi

- anti-HBc pozitif ve anti-HBs pozitif alıcılarda HKHN öncesi ve sonrası 1-6 ay süreyle profilaktik antiviral tedavi (CIII)

HBV Profilaksisi

Lamivudine (100 mg/gün) ilk tercih (AI)

Antiviral tedavi

- Otolog alıcılarda nakil sonrası en az 6 ay,
- Allogeneik alıcılarda immünsupresif ilaç kesiminden en az 6 ay sonrasına kadar,
- cGVHD için immünsupresif tedavi süresince (BIII)

SUT-HBV

4.2.13.C - İmmüsupresif ilaç tedavisi, sitotoksik kemoterapi, monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan hastalarda tedavi

(1) İmmüsupresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan HBsAg (+) hastalarda, ALT yüksekliği, HBV DNA pozitifliği ve karaciğer biyopsisi koşulu aranmaksızın uygulanmakta olan diğer tedavisi süresince ve bu tedavisinden sonraki en fazla 12 ay boyunca lamivudin kullanılabilir. İmmüsupresif, sitotoksik kemoterapi ve monoklonal antikor tedavisine ilişkin ilaç raporunun tarih ve sayısı reçetede belirtilir.

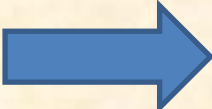
(2) İmmüsupresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan kronik hepatit B hastalarında ise tedavi süreleri ve ilaç seçimi kronik hepatit tedavi prensiplerinde belirlendiği şekildedir.

(3) HBsAg negatif olduğu durumlarda HBV DNA pozitifliği ve/veya Anti HBc pozitifliği durumlarında immüsupresif ilaç tedavisi veya sitotoksik kemoterapi veya monoklonal antikor tedavisi uygulanmakta olan hastalara ALT yüksekliği ve karaciğer biyopsisi koşulu aranmaksızın lamivudin kullanılabilir. Söz konusu tedavilerin bitiminden sonraki en fazla 12 ay boyunca da lamivudin kullanılabilir.

SUNUM PLANI

- Hematopoetik Kök Hücre Alıcısı (HKHA) için enfeksiyon riskleri
- **Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı gözüyle nakil öncesi dönem**
 - ✓ Donör değerlendirmesi
 - ✓ Alıcının değerlendirmesi
 - ✓ **Nakil öncesi profilaksi önerileri** (HBV, **Tüberküloz**)
- Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı gözüyle nakil sonrası dönem
 - ✓ Hazırlayıcı rejim ve immün baskılanma
 - ✓ Nakil sonrası enfeksiyon dönemlerinin gözden geçirilmesi (Faz I, II,III)
 - ✓ Rehberler ışığında nakil sonrası profilaksi önerileri (antibakteriyel, antiviral [HSV, VZV, CMV preemptif tedavi ve CMV profilaksisi], antiPCP, antifungal)

Tüberküloz Profilaksisi

- TDT veya IGRA durumundan bağımsız, Aktif, enfeksiyöz (balgam-yayma pozitif) pulmoner veya larengiyal tüberkülozlu bir kişiyle temas (BIII)
- Önceki BCG aşısından bağımsız olarak Önceden TB tedavisi almamış, Aktif TB hastalığı kanıtı olmayan bir hastada TDT veya IGRA pozitifliği (BII)
 INH + Pridoksin 9 ay

SUNUM PLANI

- Hematopoetik Kök Hücre Alıcısı (HKHA) için enfeksiyon riskleri
- Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı gözüyle nakil öncesi dönem
 - ✓ Donör değerlendirmesi
 - ✓ Alıcının değerlendirmesi,
 - ✓ Nakil öncesi profilaksi önerileri (HBV, Tüberküloz)
- **Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı gözüyle nakil sonrası dönem**
 - ✓ **Hazırlayıcı rejim ve immün baskılanma**
 - ✓ Nakil sonrası enfeksiyon dönemlerinin gözden geçirilmesi (Faz I, II,III)
 - ✓ Rehberler ışığında nakil sonrası profilaksi önerileri (antibakteriyel, antiviral [HSV, VZV, CMV preemptif tedavi ve CMV profilaksisi], antiPCP, antifungal)

Hazırlayıcı (Conditioning) Rejim

Altta yatan hastalığın tedavisi için HKHN öncesi verilen kemoterapi veya radyasyon tedavisi

- **Myeloablatif:** Otolog veya allogeneik nakilde tüm rezidü kanser hücrelerini öldürmek ve allogeneik nakilde engrafman oluşması amacıyla immünosupresyon yaratmak için verilen radyasyonlu/suz tedavi
- **Nonmyeloablatif:** Myeloablasyon olmadan immünosupresif etkisi olan ve donör T hücrelerinin graft versus tümör etkisiyle tümör hücrelerini öldürmesi beklenen tedavi

Nakil Sonrası Bağışıklık Sistemi

- Hazırlayıcı rejim sonrası hayat boyu kazanılan bağışık hafızadan sorumlu T- ve B-lenfositler, PNL, monosit-makrofaj hızlıca kaybolur, mukozal bariyer hasarı gelişir
- Donörden alıcıya nakledilen pasif bağışıklık uzun dönem bağışıklık için yeterli değil

Nakil Sonrası Bağışıklık Sistemi

- **Engrafman:** takip eden 3 gün süreyle transfüzyon olmadan
 $ANC > 500/\text{mm}^3$ ve $PLT \geq 20.000/\text{mm}^3$
- **Nötropeni:** $ANC < 1500/\text{mm}^3$

Nakil Sonrası Bağışıklık Sistemi

- Engrafman:

G-CSF-mobilize PBSC graft —————> 2 hafta,

Kemik iliği graft —————> 3 hafta,

UCB graft —————> 4 hafta

- Bağışık yanıt düzelmesi sırasıyla:

Nötrofil, monosit ve NK-hücre düzelmesi,

Platelet ve kırmızı hücre düzelmesi,

B ve T hücre düzelmesi

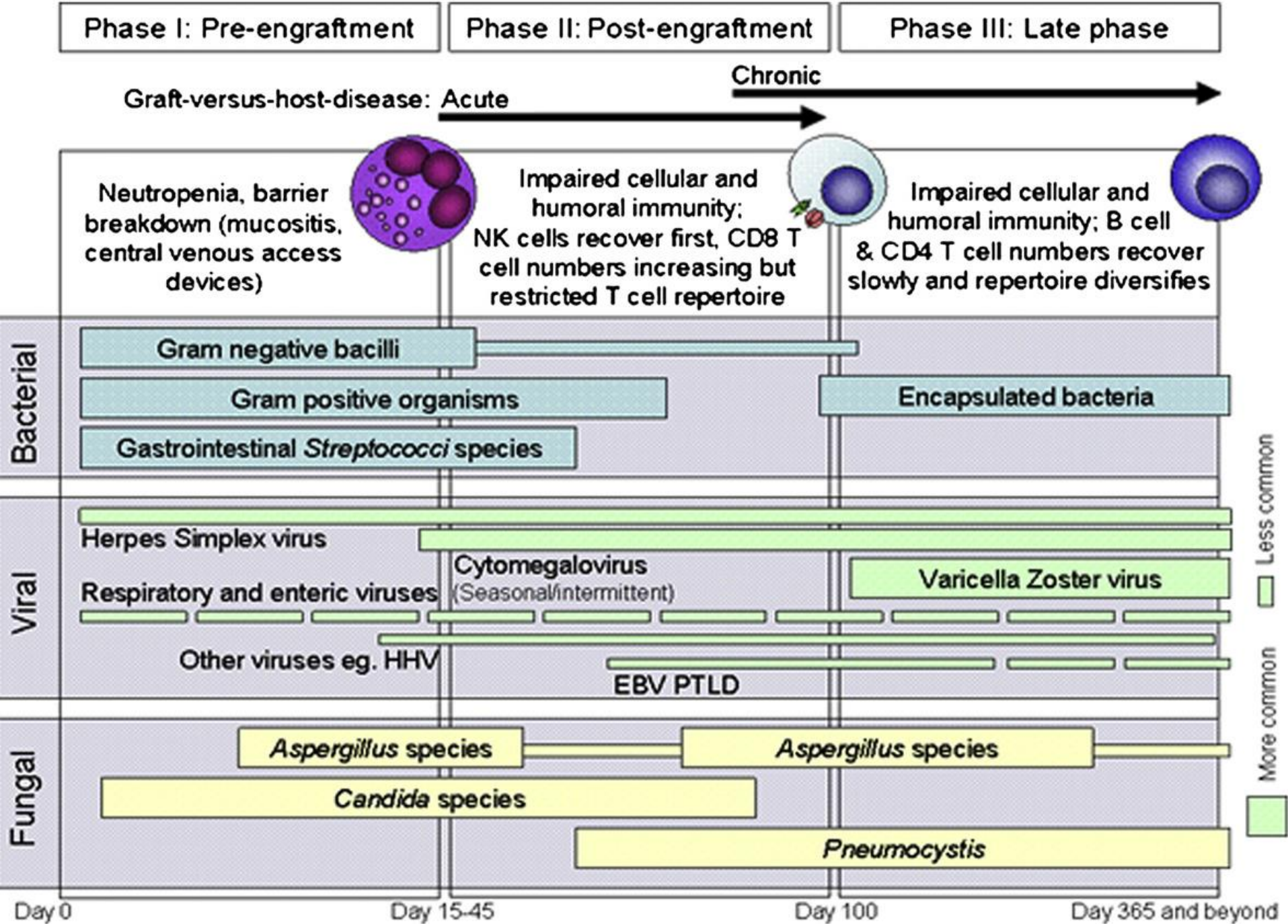
SUNUM PLANI

- Hematopoetik Kök Hücre Alıcısı (HKHA) için enfeksiyon riskleri
- Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı gözüyle nakil öncesi dönem
 - ✓ Donör değerlendirmesi
 - ✓ Alıcının değerlendirmesi,
 - ✓ Nakil öncesi profilaksi önerileri (HBV, Tüberküloz)
- Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı gözüyle nakil sonrası dönem
 - ✓ Hazırlayıcı rejim ve immün baskılanma
 - ✓ **Nakil sonrası enfeksiyon dönemlerinin gözden geçirilmesi (Faz I, II,III)**
 - ✓ Rehberler ışığında nakil sonrası profilaksi önerileri (antibakteriyel, antiviral [HSV, VZV, CMV preemptif tedavi ve CMV profilaksisi], antiPCP, antifungal)

HKHN Sonrası Dönemler

Transplant günü 0 kabul edilir, 3 dönemden oluşur:

- ❑ Faz I: Preengraftman fazı (HKHN sonrası <30 gün);
- ❑ Faz II: Postengraftman fazı (HKHN sonrası 30-100 günler);
- ❑ Faz III, Geç faz (HKHN sonrası >100 gün)



Nakil sonrası HKHA Hastasına Yaklaşım

☐ MULTİDİSİPLİNER YAKLAŞIM SAĞLANMALI

Hematoloji, Enfeksiyon Hastalıkları, Göğüs Hastalıkları, Radyoloji, Mikrobiyoloji, Patoloji

☐ Ulusal/Uluslararası Kılavuzlar-Yayınlar

☐ Lokal-Epidemiyolojik Veriler, Direnç Paternleri

☐ Laboratuvar Desteği (Mikrobiyoloji, Radyoloji, Patoloji)

☐ Bireyselleştirilmiş Tedavi

GUIDELINES

Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective

*Marcie Tomblyn, Tom Chiller, Hermann Einsele, Ronald Gress, Kent Sepkowitz, Jan Storek,
John R. Wingard, Jo-Anne H. Young, Michael A. Boeckh*

Biol Blood Marrow Transplant 15: 1143-1238 (2009) © 2009 American Society for Blood and Marrow Transplantation



Introduction to ECIL

from ECIL1 to ECIL 4



4th European Conference on Infections in Leukemia



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)®

Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections

Version 1.2013

NCCN.org

Continue

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

Alison G. Freifeld,¹ Eric J. Bow,⁹ Kent A. Sepkowitz,² Michael J. Boeckh,⁴ James I. Ito,⁵ Craig A. Mullen,³ Issam I. Raad,⁶ Kenneth V. Rolston,⁶ Jo-Anne H. Young,⁷ and John R. Wingard⁸

¹Department 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; ⁴Vaccine and Infectious Disease Division, Fred Hutchinson Cancer Research, Seattle, Washington; ⁵Division of Infectious Diseases, City of Hope National Medical Center, Duarte, California; ⁶Department of Infectious Diseases, Infection Control and Employee Health, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas; ⁷Department of Medicine, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota; ⁸Division of Hematology/Oncology, University of Florida, Gainesville, Florida; and ⁹Departments of Medical Microbiology and Internal Medicine, the University of Manitoba, and Infection Control Services, Cancer Care Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada

ara

Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu

[6. Febril Nötropeni Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu](#)

[5. Febril Nötropeni Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu](#)

[4. Febril Nötropeni Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu](#)

[3. Febril Nötropeni Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu](#)

[2. Febril Nötropeni Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu](#)

Dernek Hakkında

Simpozyumlar

Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu

Duyurular

Linkler

İletişim

CDC-KANIT SINIFLANDIRMA SİSTEMİ

Kategori, derece	Tanım
Öneri gücü	
A	Kullanımı destekleyen iyi veri
B	Kullanımı destekleyen orta düzey veri
C	Kullanımı destekleyen zayıf veri
D	Kullanıma karşı orta düzey veri
E	Kullanıma karşı iyi veri
Kanıt kalitesi	
I	≥1 randomize, kontrollü çalışma
II	≥1 randomize değil ama iyi düzenlenmiş klinik çalışma
III	Tanınmış otör görüşleri

SUNUM PLANI

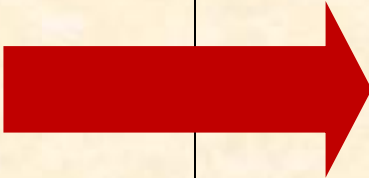
- Hematopoetik Kök Hücre Alıcısı (HKHA) için enfeksiyon riskleri
- Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı gözüyle nakil öncesi dönem
 - ✓ Donör değerlendirmesi
 - ✓ Alıcının değerlendirmesi,
 - ✓ Nakil öncesi profilaksi önerileri (HBV, Tüberküloz)
- Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı gözüyle nakil sonrası dönem
 - ✓ Hazırlayıcı rejim ve immün baskılanma
 - ✓ Nakil sonrası enfeksiyon dönemlerinin gözden geçirilmesi (Faz I, II,III)
 - ✓ **Rehberler ışığında nakil sonrası profilaksi önerileri** (**antibakteriyel**, antiviral [HSV, VZV, CMV preemptif tedavi ve CMV profilaksisi], antiPCP, antifungal)

Antibakteriyel Profilaksi

- Nötropeni süresi ≥ 7 gün beklenen HKHA hastalarında bir florokinolonla (levofloksasin 1x 500 mg gibi) antibakteriyel profilaksi (BI)
- Antibakteriyel profilaksi kemik iliği naklinin yapıldığı günden nötropeniden çıkana dek veya FEN atağına dek
- Kinolon kullanımı ile ilişkili durumlara dikkat!!!
Gram-negatif bakteri ve stafilokoklarda kinolon direnci
Plazmid aracılı kinolon dirençli-ESBL pozitif bakteri,
Hipervirulan *C. difficile*, MRSA, fungal enfeksiyon..

Biol Blood Marrow Transplant 15:1143-1238, 2009

Antibakteriyel Profilaksi

<u>Antibakteriyel profilaksi:</u> Nötropeni süresi ≥ 7 gün beklenen Otolog ve Allogeneik	Doz	Nakil Günü	Nötropeniden** çıkana dek veya FEN atağı	Kanıt Düzeyi
Levofloksasin	1x500 mg PO/IV	0		ASBMT BI ECIL AI
Siprofloksasin	2x500 mg PO			ASBMT BII ECIL AI

**Nötropeni: Mutlak nötrofil sayısı $<1500/\text{mm}^3$

S. pneumoniae Profilaksisi

<u>Pnömonokok profilaksisi:</u> - cGVHD hastaları - Düşük Ig seviyeleri olanlarda hasta aşılanmış olsa da önerilir ASBMT (AIII)	Doz	+3 Ay	İmmünosupresif tedavi süresince	Kanıt Düzeyi
Penisilin	2x250-500 mg po 1x500-1000 mg po			ASBMT AIII
Levofloksasin	Erişkinlerde optimal doz belirtilmemiş			ASBMT CIII
Siprofloksasin	Erişkinlerde optimal doz belirtilmemiş			ASBMT CIII

- Diğer alternatifler Makrolidler, 2. kuşak sefalosporinler, optimal doz belirtilmemiş CIII

Araştırmacı	Yıl	Merkez	Penisilin orta direnç (%)	Penisilin yüksek direnç (%)	Eritromisin direnç (%)	Kinolon direnç (%)	TMP-SMX direnç (%)
Zarakolu P	2001-2002	Hacettepe Ü Marmara Ü.	38.7	0.7	13.3	0	64.0
Öncü S	2003	İstanbul Ü.	35.0	11.0	20.0	0	46.0
Özalp M	2002-2003	Hacettepe Ü.	29.6	2.0	5.0	-	46.0
Yalçın I	2001-2004	İstanbul Ü. Cerrahpaşa Çukurova Ü	31.0	8.0	22.0	-	25.0
Fırat M	2000-2004	Çok Merkezli	8.3	0	2.8	2.8	26.4
Gür D	2002-2003	Çok Merkezli	22.7	11.5	17.3	0	
Şener B	2004-2005	Çok Merkezli	24.6	7.6	15.6	2.7	43.2
Uncu H	2005-2006	Başkent Ü.	38.9	10.4	37.6	-	42.8
Borg MA (ARMED proje)	2003-2005	Çok Merkezli	20.0 (I+R)		9.0	-	-
İlki A	2003-2006	Marmara Ü.	30.2	9.7	19.0	-	49.2
Gönüllü N		Cerrahpaşa Ü.	28.9	3.1		0	
Erdem H	2008	Kümülatif	35.0 (I+R)		18.0	Levo. 2.0 Oflo. 13.0	39.0

Türkiye'de hastalık etkeni olarak izole edilen *S.pneumoniae*
suşlarında direnç durumu

- 2358 invaziv pnömokok izolatı
- 16 laboratuvar çalışması (>2000 yılı)
- Kümülatif sonuçlar

		Duyarlı	ODD	Dirençli
Parenteral penisilin (menenjit)	MİK değeri	≤ 0.06 $\mu\text{g/ml}$	(-)	≥ 0.12 $\mu\text{g/ml}$
	%	% 65.5	(-)	% 34.5
Parenteral penisilin (menenjit dışı)	MİK değeri	≤ 2 $\mu\text{g/ml}$	4 $\mu\text{g/ml}$	≥ 8 $\mu\text{g/ml}$
	%	% 98.3	1.7 %	(-)
Penisilin (Oral penisilin V)	MİK değeri	≤ 0.06 $\mu\text{g/ml}$	0.12-1.0 $\mu\text{g/ml}$	≥ 2 $\mu\text{g/ml}$
	%	% 65.5	28 %	% 6.6

SUNUM PLANI

- Hematopoetik Kök Hücre Alıcısı (HKHA) için enfeksiyon riskleri
- Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı gözüyle nakil öncesi dönem
 - ✓ Donör değerlendirmesi
 - ✓ Alıcının değerlendirmesi,
 - ✓ Nakil öncesi profilaksi önerileri (HBV, Tüberküloz)
- Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı gözüyle nakil sonrası dönem
 - ✓ Hazırlayıcı rejim ve immün baskılanma
 - ✓ Nakil sonrası enfeksiyon dönemlerinin gözden geçirilmesi (Faz I, II,III)
 - ✓ **Rehberler ışığında nakil sonrası profilaksi önerileri** (antibakteriyel, antiviral [**HSV**, VZV, CMV preemtif tedavi ve CMV profilaksisi], antiPCP, antifungal)

HSV

- Allogeneik HSV-seropozitif alıcılarda hazırlayıcı rejimle beraber engrafman oluşana ve mukozit kaybolana dek yaklaşık 30 gün süreyle asiklovir verilmesi önerilir (AI)
- Hazırlayıcı rejim nedeniyle mukozit gelişmesi beklenen HSV-seropozitif otolog alıcılarda (CIII)

HSV

- HSV için R-/ D seropozitif olsa da asiklovir profilaksisi önerilmez (DIII)
- CMV profilaksisi için verilen gansiklovir in vitro HSV ye etkili olduğundan HSV profilaksisi için yeterli (AII)
- Asiklovire dirençli HSV profilaksisinde foscarnet (BI), siddofovir (CIII) kullanılabilir

HSV Profilaksisi

<u>Profilaksi:</u> HSV-seropozitif alıcı • Allogeneik ASBMT (AI), • Otolog ASBMT (CIII)	Doz	Hazırlayıcı Rejim	Nakil Sonrası	Kanıt Düzeyi
		-5.gün	+ 30 gün	
Asiklovir	2x400-800 mg po 2x250 mg/m ² Iv			ASBMT AI ECIL AI
Valasiklovir	2x500 mg po			ASBMT BIII** ECIL AII

**T hücre azaltılmış, T hücre antikoru veya yüksek doz steroid alan hastalarda Valasiklovir 2x500 mg po BIII, diğer hastalarda Valasiklovir 1x500 mg po CIII.

Not: HSV seropozitiflerde geç reaktivasyonun önlenmesi için asiklovir 2x800 mg nakil sonrası ilk 1 yıl önerilir ASBMT (BIII).

SUNUM PLANI

- Hematopoetik Kök Hücre Alıcısı (HKHA) için enfeksiyon riskleri
- Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı gözüyle nakil öncesi dönem
 - ✓ Donör değerlendirmesi
 - ✓ Alıcının değerlendirmesi,
 - ✓ Nakil öncesi profilaksi önerileri (HBV, Tüberküloz)
- Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı gözüyle nakil sonrası dönem
 - ✓ Hazırlayıcı rejim ve immün baskılanma
 - ✓ Nakil sonrası enfeksiyon dönemlerinin gözden geçirilmesi (Faz I, II,III)
 - ✓ **Rehberler ışığında nakil sonrası profilaksi önerileri** (antibakteriyel, antiviral [HSV, **VZV**, CMV preemtif tedavi ve CMV profilaksisi], antiPCP, antifungal)

VZV Profilaksisi

- VZV-seropozitif otolog ve allogeneik alıcılarda rekürren VZV enfeksiyonunun önlenmesi için nakil sonrası 1 yıl süreyle asiklovir önerilir (BI)
- cGVHD' si olan veya sistemik immunsupresif tedavi alan allogeneik alıcılarda tedavisi süresi ≥ 1 yılı geçebilir (BII)
- İmmünosupresif tedavi bitiminden sonra 6 ay süreyle asiklovir profilaksisinin devam etmeli (CIII)

VZV Profilaksisi

<u>Profilaksi:</u>	Doz	Nakil Günü	Nakil sonrası	Kanıt Düzeyi
VZV-seropozitif alıcı • Allogeneik ASBMT (BI) • Otolog ASBMT (CII). ECIL de tartışmalı		0	+ 1 yıl	
Asiklovir	2x800 mg po			ASBMT BI ECIL AII
Valasiklovir	2x500 mg po			ASBMT BII ECIL AII

SUNUM PLANI

- Hematopoetik Kök Hücre Alıcısı (HKHA) için enfeksiyon riskleri
- Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı gözüyle nakil öncesi dönem
 - ✓ Donör değerlendirmesi
 - ✓ Alıcının değerlendirmesi,
 - ✓ Nakil öncesi profilaksi önerileri (HBV, Tüberküloz)
- Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı gözüyle nakil sonrası dönem
 - ✓ Hazırlayıcı rejim ve immün baskılanma
 - ✓ Nakil sonrası enfeksiyon dönemlerinin gözden geçirilmesi (Faz I, II,III)
 - ✓ **Rehberler ışığında nakil sonrası profilaksi önerileri** (antibakteriyel, antiviral [HSV, VZV, **CMV preemtif tedavi ve CMV profilaksisi**], antiPCP, antifungal)

CMV Enfeksiyonu-Hastalığı

- **CMV enfeksiyonu:**

Asemptomatik bir hastada,
Hasta örneklerinden virusun izole edilmesi,
PCR'da CMV DNA veya
Viral antijenlerin (pp65) saptanması

- **CMV hastalığı:**

CMV enfeksiyonu ve
semptom-bulguları (ateş, lökopeni,
trombositopeni, hepatit, pnömoni gibi) varlığı

CMV Enfeksiyon-Hastalık Riski

- Transplantasyon sonrası CMV enfeksiyonu-hastalığı riski taşıyan HKH alıcıları:

CMV için R+

CMV için R- / D+

Engrafmandan 100. güne kadar bir CMV önleme kontrol programına (profilaksi veya preemptif tedavi) alınmalı (AI)

CMV Enfeksiyonu Tanısı

- Allogeneik alıcılarda nakil sonrası 100. güne kadar haftada bir kez CMV varlığı araştırılmalı (AIII)
- Profilaksi veya preemptif yaklaşım kararı verilirken yaklaşımın avantaj - dezavantajları ve hastanenin viroloji laboratuvarının kapasitesi göz önünde bulundurulmalı

Preemptif Tedavi

- Preemptif tedavi için
CMV DNA'nın PCR ile kantitasyonu
Lökositlerdeki CMV pp65 antijeni
CMV mRNA testlerin yapılması gerekli (AIII)
- CMV antijenemi testine göre kantitatif PCR testi daha duyarlı
- CMV antijenemi testi nötropenik hastalarda yanlış negatif sonuç verebilir

CMV Antijenemi-CMV PCR

- BELİRLENMİŞ EŞİK DEĞER ?
- Riske dayalı kantitatif PCR ile tarama

Nakil tipi (otolog-allogeneik),
Verici ve alıcı CMV bağışıklık durumu,
İmmünosupresyon durumu,
Alınan örneğin tam kan-plazma oluşu
Yöntemin alt tespit sınırı ve "precision" (kesinlik) durumu

CMV Antijenemi-CMV PCR

- Tam kanda latent hücre içi DNA ile beraber serbest CMV ler bulunduğundan plazmaya oranla yaklaşık x10 kat fazla sonuç
- Plazmada hücre bulunmadığından CMV DNA sonucu aktif enfeksiyon açısından daha anlamlı olabilir

CMV Antijenemi-CMV PCR

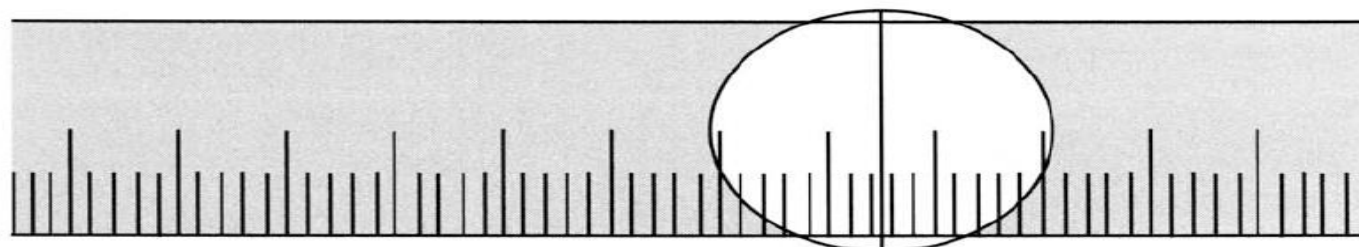
❑ DNA seviyesi 418.4 kopya/ 10^4 Lökosit latent vs preemptif tedavi ayırımında

Peres *et al.* *BMC Infect Dis.* 2010; 10:147

❑ DNA seviyesi 10.000 kopya/ml tam kan veya pozitif antijenemi preemptif tedavi

Lilleri *et al.* *Blood.* 2007;110: 2757-2760

LAB NEWS



From the Department of Laboratory Medicine - Yale-New Haven Hospital Medical Center

Clinical Virology Laboratory Newsletter

Vol. 18 (2)

June 2009

SIMPLIFIED comparison of CMV antigenemia to PCR copy numbers at YNHH (based on median values)

CMV pp65 Antigenemia	CMV PCR at YNHH	Interpretation and relevance to pre-emptive treatment (<i>details page 2</i>)
0-1 antigen positive cell	<200 DNA copies/ml plasma	VERY LOW: Usually not significant ^a
1-10	200-1000 DNA copies/ml plasma	LOW: Usually not significant ^a
11-49 antigen positive cells	>1,000-5,000 DNA copies/ml plasma	INDETERMINATE: Can be significant in high risk patients. Clinical correlation and assessment of risk factors are needed.
≥50 antigen positive cells	>5,000-10,000 DNA copies/ml plasma	HIGH: Often significant

a, Except HSCT patients, until day 100 post-transplant (see page 2). Also CMV end organ disease (e.g. GI) can have negative/low viral load.

Hangisini Seçelim?

Preemptif Tedavi

Virolojik testler (Ag, PCR) yapılıyorsa

- Allogeneik R-/D+ BII
- Yüksek riskli otolog CII
- CMV R+ otologlarda profilaksi önerilmez DII

Profilaktik Tedavi

- Virolojik testler (Ag, PCR) yapılmıyorsa BII

CMV Preemptif Tedavi < 100.gün Otolog

Preemptif Tedavi (<100.gün):	Doz	Kanıt Düzeyi
Yüksek riskli otolog HSCT alıcısı (Tüm vücut ışınlaması, fludarabine veya 2-chlorodeoxyadenosine): CMV antijenemi ≥ 5 hücre/lam (veya CD34 seçilmiş greftlerde her seviye) ASBMT-ECIL CII		
Gansiklovir	İndüksiyon: 2x 5 mg/kg iv 7 gün İdame: 1x5 mg/kg CMV negatifleşinceye dek	ASBMT BII
Foskarnet	İndüksiyon: 2x60 mg iv 7-14 gün İdame: 90 mg iv CMV negatifleşinceye dek	ASBMT AI
Valgansiklovir (≥ 40 kg ve oral alımı iyi)	İndüksiyon: 2x900 mg po 7-14 gün İdame: 900 mg po CMV negatifleşinceye dek	ASBMT BII
Sidofovir	İndüksiyon: 5 mg/kg/ hafta 2 doz İdame: 5 mg/kg diğer haftalar CMV negatifleşinceye dek	ASBMT CII

- Risk altındaki otolog alıcıların kan örnekleri haftada en az bir kez CMV reaktivasyonu açısından nakil sonrası 60 güne kadar CMV varlığı açısından araştırılmalıdır ASBMT (CII). Tedavi kesilmesi sonrası CMV reaktivasyonu açısından taramaya devam edilmeli ve pozitif gelirse yeniden tedavi verilmelidir ASBMT(BI).

CMV Preemptif Tedavi < 100.gün Allogeneik

Preemptif Tedavi(<100.gün): Allogeneik nakil alıcısı kanında CMV enfeksiyon bulgusu varsa (antijenemi, CMV DNA, CMV mRNA)	Doz	Kanıt Düzeyi
Gansiklovir	İndüksiyon: 2x 5 mg/kg iv 7-14 gün İdame: 1x5 mg/kg CMV negatifleşinceye dek	ASBMT AI ECIL AI
Foskarnet	İndüksiyon: 2x60 mg iv 7-14 gün İdame: 90 mg iv CMV negatifleşinceye dek	ASBMT AI ECIL AI
Valgansiklovir(≥40 kg ve oral alımı iyi)	İndüksiyon: 2x900 mg po 7-14 gün İdame: 900 mg po CMV negatifleşinceye dek	ASBMT BII ECIL BII**
Sidofovir	İndüksiyon: 5 mg/kg/ hafta 2 doz İdame: 5 mg/kg diğer haftalar CMV negatifleşinceye dek	ASBMT CII ECIL BII

**ECIL valgansikloviri intestinal cGVHD'si olmayan oral alabilen düşük riskli hastalarda öneriyor BII

Not: Risk altındaki allogeneik alıcıların kan örnekleri haftada en az bir kez HSCT sonrası 10 günden 100. güne kadar CMV varlığı açısından araştırılmalıdır (AIII). Tedavi kesilmesi sonrası CMV reaktivasyonu açısından taramaya devam edilmeli ve pozitif gelirse yeniden tedavi verilmelidir (BI).

CMV Preemptif Tedavi >100.gün Allogeneik

Preemptif Tedavi (>100 gün): Allogeneik nakil alıcısı, GVHD için steroid alan veya <100 gün içinde CMV tedavisi görmüş	Doz	Kanıt Düzeyi
Gansiklovir	İndüksiyon: 2x 5 mg/kg iv 7 gün İdame: 1x5 mg/kg 1-2 hafta veya CMV negatifleşinceye dek	ASBMT BIII ECIL AI
Foskarnet	İndüksiyon: 2x60 mg iv 14 gün İdame: 90 mg iv 7-14 gün veya CMV negatifleşinceye dek	ASBMT AI ECIL AI
Valgansiklovir (≥40 kg ve oral alımı iyi)	İndüksiyon: 2x900 mg po 7-14 gün İdame: 900 mg po 1-2 hafta süreyle CMV negatifleşinceye dek	ASBMT BIII ECIL BII**

**ECIL valgansikloviri intestinal cGVHD' si olmayan oral alabilen düşük riskli hastalarda öneriyor BII

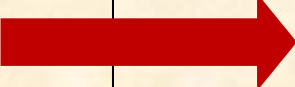
CMV Profilaksisi

Profilaktik tedavi:	Doz	Engrafman	Nakil sonrası +100.gün	Kanıt Düzeyi
• Allogeneik nakil alıcısı				
Gansiklovir	İndüksiyon: 2x 5 mg/kg iv 5-7 gün İdame: 1x5 mg/kg			ASBMT AI ECIL BI
Foskarnet	İndüksiyon: 2x60 mg iv 7 gün İdame: 90-120 mg iv			ASBMT CIII
Asiklovir (CMV reaktivasyonu için tarama ile beraber)	3x 500 mg/m ² i.v 4x 800 mg po			ASBMT CI ECIL AI
Valasiklovir (CMV reaktivasyonu için tarama ile beraber) (≥40 kg ve oral alımı iyi)	3-4x 2 g po			ASBMT CI ECIL AI

SUNUM PLANI

- Hematopoetik Kök Hücre Alıcısı (HKHA) için enfeksiyon riskleri
- Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı gözüyle nakil öncesi dönem
 - ✓ Donör değerlendirmesi
 - ✓ Alıcının değerlendirmesi,
 - ✓ Nakil öncesi profilaksi önerileri (HBV, Tüberküloz)
- Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı gözüyle nakil sonrası dönem
 - ✓ Hazırlayıcı rejim ve immün baskılanma
 - ✓ Nakil sonrası enfeksiyon dönemlerinin gözden geçirilmesi (Faz I, II,III)
 - ✓ **Rehberler ışığında nakil sonrası profilaksi önerileri** (antibakteriyel, antiviral [HSV, VZV, CMV preemtif tedavi ve CMV profilaksisi], **antiPCP**, antifungal)

P.jirovecii Profilaksisi

Profilaksi:	Doz	Engrafman	Nakil sonrası	Kanıt Düzeyi
- Allogeneik nakil ASBMT (AII) - Otolog nakil ASBMT (BIII): altta yatan hematolojik malignite varlığı, yoğun hazırlayıcı rejim veya yeni pürin analogu alanlarda			- En az + 6 ay ASBMT AIII >6 ay: immunsupresyon süresince a-immünosupresif tedavi alan (prednizon, siklosporin) b-cGVHD ASBMT AIII	
Trimetoprim-Sulfametoksazol	DS (160/800) mg po SS (80/400) mg po DS haftada 3 kez			ASBMT AII
Dapson	2x50 mg po 1x100 mg po			ASBMT CII
Atovakon	2x750 mg 1x1500 mg			ASBMT CII
Pentamidin	3-4 haftada bir 300 mg nebulizer ile			ASBMT CII

SUNUM PLANI

- Hematopoetik Kök Hücre Alıcısı (HKHA) için enfeksiyon riskleri
- Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı gözüyle nakil öncesi dönem
 - ✓ Donör değerlendirmesi
 - ✓ Alıcının değerlendirmesi,
 - ✓ Nakil öncesi profilaksi önerileri (HBV, Tüberküloz)
- Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı gözüyle nakil sonrası dönem
 - ✓ Hazırlayıcı rejim ve immün baskılanma
 - ✓ Nakil sonrası enfeksiyon dönemlerinin gözden geçirilmesi (Faz I, II,III)
 - ✓ **Rehberler ışığında nakil sonrası profilaksi önerileri** (antibakteriyel, antiviral [HSV, VZV, CMV preemptif tedavi ve CMV profilaksisi], antiPCP, **antifungal**)

Antifungal Profilaksi

- Maya enfeksiyonları profilaksisi
- Küf enfeksiyonları profilaksisi

İnvaziv Fungal Hastalık Gelişme Riski

Allogeneik KİT % 15-25

Akut myelojenik lösemi %10-15

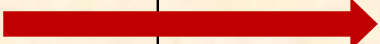
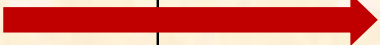
Akut lenfositik lösemi %5-10

Otolog KİT %2-6

YÜKSEK MORTALİTE



Antifungal Profilaksi-1

<u>Antifungal profilaksi:</u> Allogeneik alıcılar	Doz	Nakil Günü 0	ASBMT: + 30 gün veya ANC 7 gün >1000 hücre/mm ³ , ECIL3 : +90 veya +100 gün NCCN: +75gün,	Kanıt Düzeyi
Flukonazol	1x400 mg po/iv			ASBMT AI, ECIL AI**
Flukonazol	1x200 mg po/iv			ASBMT BI
İtrakonazol oral sol.	2x200 mg po			ASBMT CI ECIL BI*** (2x200 mg iv, takipte 2x200 mg po)
Mikafungin	1x50 mg iv			ASBMT BI ECIL CI
Vorikonazol	2x4 mg iv veya 2x200 mg po			ASBMT BI ECIL AI provizyonel
Posakonazol	3x200 mg po			ASBMT BI ECIL'in nötropenik ve GVHD siz dönem için kanıt önerisi yok
Poliyen iv (Düşük doz konvansiyonel AmfoB ve lipid formülasyon	50mg lipozomal amfo B günaşırı			ECIL CI
Aerosolize lipozomal Amfoterisin B+ flukonazol	Aerosolize Amfo B 10 mg haftada 2 kez Flukonazol (doz?)			ECIL BII

**Hepa filtresiz ve/veya küf insidansı yüksek merkezlerde küfe yönelik tanısal testler ile beraber flukonazol önerilir. Önceden azol profilaksisi alanlarda azoller empirik tedavide kullanılmamalıdır.

***İlaç etkileşimi, hasta intoleransı nedeniyle kullanımı kısıtlanabilir. Önceden azol profilaksisi alanlarda azoller empirik tedavide kullanılmamalıdır.Serum ilaç konsantrasyonları ölçülmelidir.

§ Önceden azol profilaksisi alanlarda azoller empirik tedavide kullanılmamalıdır.Serum ilaç konsantrasyonları ölçülmelidir (serum kons ≥500 ng/ml).

Antifungal Profilaksi-2

Flukonazole dirençli kandida türleri veya küf enfeksiyonu için yüksek riskli hastalar: • Uzamış nötropenide profilaksi • GVHD' de profilaksi	Doz	Kanıt Düzeyi
Flukonazol	1x400 mg iv/po	ECIL CI**
Itrakonazol	1x200 mg iv ve sonrasında 2x200	ECIL BI***
Posakonazol	3x200 mg po	ASBMT BI ECIL AI §
Mikafungin	1x50 mg iv	ASBMT BI
Vorikonazol	2x4 mg iv veya 2x200 mg po	ASBMT BII ECIL AI provizyonel
Poliyenler	iv	ECIL CI
Kandinler	iv	ECIL yetersiz data

** Önceden azol profilaksisi alanlarda azoller empirik tedavide kullanılmamalıdır.

*** ilaç etkileşimi, hasta intoleransı nedeniyle kullanımı kısıtlanabilir. Önceden azol profilaksisi alanlarda azoller empirik tedavide kullanılmamalıdır. Serum ilaç konsantrasyonları ölçülmelidir.

§ Önceden azol profilaksisi alanlarda azoller empirik tedavide kullanılmamalıdır. Serum ilaç konsantrasyonları ölçülmelidir (serum kons ≥ 500 ng/ml).

Sekonder Antifungal Profilaksi

- Önceden kanıtlanmış ve tamamen düzelmiş IFI
ve
Yeni bir uzamış nötropeni veya
Ciddi immünosupresyon (AI).
- Optimal ilaç belirlenmemiş, ilaç seçimi önceki
atağa neden olan fungal etken ve duyarlığına
göre

