

FEBRİL NÖTROPENİK HASTAYA YAKLAŞIM

Dr. Alpay AZAP

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

OLGU A:

35 y kadın yeni tanı AML

Ateş yakınması nedeniyle acil serviste

BK: 24.000/mm³ Tamamı Blast

Ateş: 38.5 °C

OLGU B:

75 y erkek kolon ca

FOL-FOX tdv. 3. kürden 3 hf sonra

Ateş: 38.5 °C

BK: 700/mm³ Nötrofil: 450/mm³

OLGU C:

23 y kadın, AML M5 4 ay önce akrabadışı KHN, 2 ay önce GIS GvHD

Ateş, öksürük, bulantı, ishal, ağızda yaralar.

Ateş: 38.8 °C , Ağızda Grade II-III mukozit, BK: 600 /mm³, Nötrofil: 400/mm³

Bu hastaları nasıl yönetelim?

- ? Ayaktan vs Yatarak
- ? Oral vs Parenteral
- ? Hangi Antibiyotik? Ne kadar süre?
- ? Fungal Enf. ? Hangi tanı testi?
- ? Antifungal? Ne zaman? Hangisi?

Nötropeni SÜRESİ

Nötropeni DERİNLİĞİ

Nötrofillerin DÜŞME HIZI



İNFEKSİYON

GÖRÜLME

SIKLIĞINI ETKİLER

CİDDİ İNFEKSİYON GELİŞİMİ İÇİN EŞİK DEĞER

- ✓ MUTLAK NÖTROFİL SAYISI $< 500/\text{mm}^3$
- ✓ 10 GÜNDEN UZUN SÜREN NÖTROPENİ

NÖTROPENİK HASTADA ATEŞ

Oral yolla ölçülen vücut sıcaklığının

- ✓ Bir sefer $\geq 38,3^{\circ}$ C
- ✓ Bir saat boyunca $\geq 38.0^{\circ}$ C

- ✓ NÖTROPENİK ATEŞ; tıbbi ACİL durum
- ✓ Aksi kanıtlanıncaya kadar, İNFEKSİYONA bağlı

FEBRİL NÖTROPENİK HASTA FARKLIDIR!

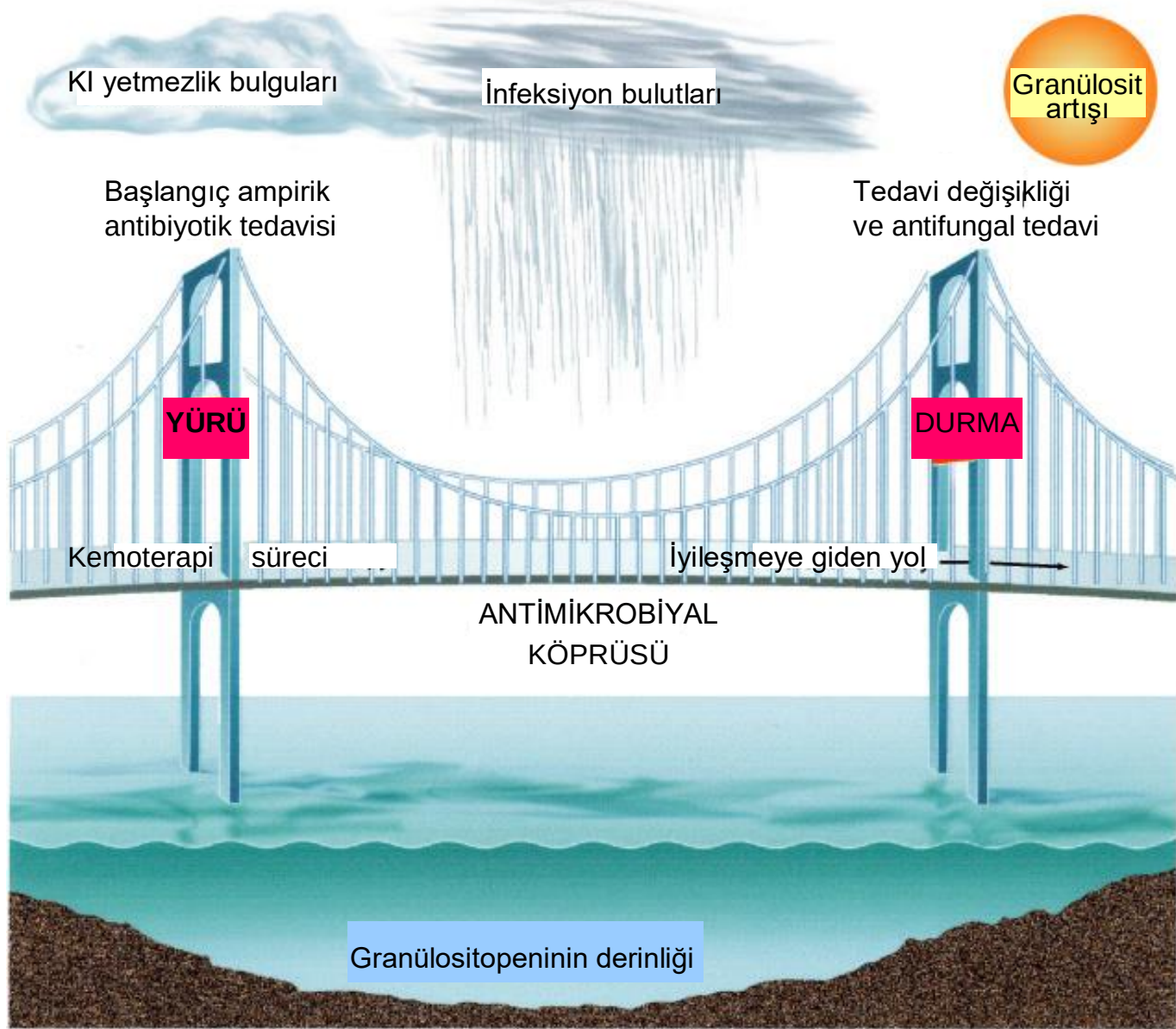
Acil tedavi gereklidir.

Etraflı değerlendirme için zaman yoktur.

İnflamasyon belirtileri yoktur veya siliktir.

Ampirik tedavi kaçınılmazdır.





FEBRİL NÖTROPENİDE EMİRİK ANTİMİKROBİYAL TEDAVİ

OLGU B:

75 y erkek kolon ca

FOL-FOX tdv. 3. kürden 3 hf sonra

Ateş: 38.5 °C

BK: 700/mm³ Nötrofil: 450/mm³

NE YAPMALI ????

Febril Nötropenik Hasta. İlk yapılması gereken ?

“RİSK DEĞERLENDİRMESİ” (A-II)

Kimi hastaneye yatıralım? Kimi ayaktan tedavi edelim?

Kime oral, kime IV antibiyotik tedavisi verelim?

Ayaktan oral tedavi verdiklerimizi nasıl takip edelim?

Hastanede IV tedavi verdiklerimizi nasıl takip edelim?

Tedavi seçeneklerimiz (IV/oral) neler?

FEN Hastasında RİSK nedir?

Ciddi komplikasyon gelişmesidir!

- ✓ Hipotansiyon,
- ✓ Solunum yetmezliği,
- ✓ Yoğun bakım ünitesine yatma ihtiyacı,
- ✓ Yaygın damar içi pıhtılaşma,
- ✓ Konfüzyon veya mental fonksiyonlarda bozulma,
- ✓ Tedavi gerektiren konjestif kalp yetmezliği,
- ✓ Transfüzyon gerektiren kanama,
- ✓ Tedavi gerektiren kardiyak aritmi,
- ✓ Tedavi gerektiren böbrek yetmezliği.

FEN hastaları 3 grupta incelenir:

1. Ateş nedeni belirlenemeyenler (1/3): “FUO”
2. Enfeksiyonun klinik bulguları tespit edilenler (1/3): “CDI”
3. Ateş nedeni mikroorganizmanın üretildiği hastalar (1/3): “MDİ”

Yüksek Risk:

Beklenen nötropeni süresi >7 gün

Nötrofil sayısı <100/mm³

Eşlik eden ağır semptomlar (hipotansiyon, nörolojik bozukluk vb)

Düşük Risk:

Beklenen nötropeni süresi ≤7 gün, Nötrofil sayısı >100/mm³

Eşlik eden ağır semptomlar yok.

IDSA Önerisi:

MASCC Skorlama sistemi kullanılabilir (B-I)

Yüksek riskli hasta: hastanede İV ilaçla tedavi edilmeli (A-II)

Düşük riskli hasta: oral yolla ayaktan/hastanede tedavi edilebilir (A-II)

MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) Skorlama Sistemi

Kriter	Puan
Yaş <60 olması	2
Hastanede yatmıyor olma	3
Başvuru anında klinik durumu	
Hipotansiyon (sistolik KB: <90mmHg) olmaması	5
Parenteral destek gerektiren dehidratasyon olmaması	3
FEN' e bağlı semptomlar*	
Semptom yok veya hafif semptom var	5
Orta derecede semptomlar var	3
KOAH olmaması	4
Hastanın altta yatan hastalığı*	
Solid tümör hastası olması	4
Hematolojik hastalığı olup öyküde İPA olmaması	4

Toplam puan = 26

≥ 21 puan alan hasta düşük riskli

< 21 puan alan hasta yüksek riskli

Düşük Risk = Komplikasyon gelişme olasılığı $< \%10$

Yüksek Risk = Komplikasyon olasılığı $> \%10$

Puanı < 21 olan hastalarda komplikasyon gelişme riski $> \%40$

Yüksek riskli kabul etme kriterleri:

- ✓ Böbrek yetmezliği,
- ✓ Karaciğer yetmezliği,
- ✓ Akciğer yetmezliği,
- ✓ HIV pozitifliği,
- ✓ Hemodinamik bozukluk, Şok,
- ✓ Karın ağrısı, İshal,
- ✓ Bulantı ve/veya kusma,
- ✓ Nörolojik semptomlar,
- ✓ Kateter enfeksiyonu şüphesi,
- ✓ Yeni ortaya çıkan akciğer infiltrasyonu,
- ✓ Allojeneik nakil hastası

N Engl J Med 341:305–311

N Engl J Med 341:312–318

FEN Hastasının ayaktan/oral tedavisi mümkün mü?

Lenfomalı hastalarda 68 FEN epizodu: Oral pefloksasin + AMC
Sonuç: >%80 başarı, 1 ölüm.

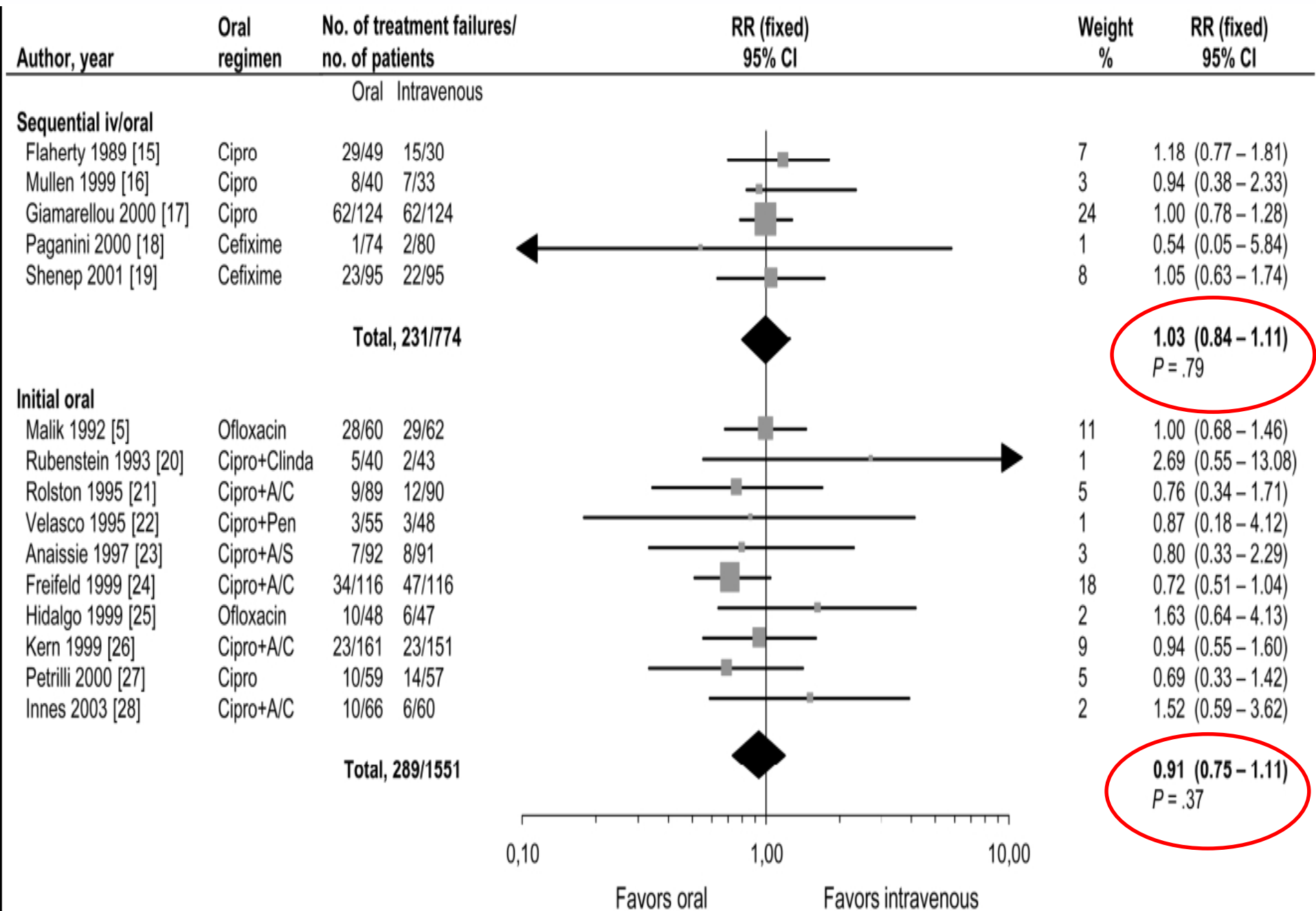
Ann Oncol 1991; 2:485–7.

122 epizod. 60' ı oral tedavi: ofloksasin 2x400mg.
Başarı oranı %77 vs %73. Ölüm:4

Lancet 1992; 339:1092–6

169 FEN epizodu. Oral ofloksasin 2x400mg
Ayaktan hastalarda başarı:%77, yatış:%21, ölüm:4

Am J Med 1995; 98:224–31.



Clinical practice patterns of managing low-risk adult febrile neutropenia during cancer chemotherapy in the USA

Alison Freifeld • Jayashri Sankaranarayanan •
Fred Ullrich • Junfeng Sun

ABD’ de onkologların %82’ si ayaktan oral tedavi veriyor.
En sık levofloksasin, siprofloksasin + AMC kullanılıyor.

Support Care Cancer 2008 Feb;16(2):181-91.

IDSA önerisi:

Düşük riskli hastalar oral yolla tedavi edilebilir (A-II)

Düşük Riskli FEN Hastasında Tedavi Seçenekleri

A. İkili Tedavi:

Siprofloksasin + AMC veya Klindamisin

B. Tek ilaçla tedavi:

Yeni kinolon (levofloksasin, moksifloksasin, gatifloksasin)

İkili Tedavi

Avantajları:

Daha geniş spektrum (öz. *P.aeruginosa*)

Direnç gelişiminin önlenmesi

Olası sinerjistik etki

Dezavantajları:

Daha pahalı

Gastrik yan etkiler daha fazla

Hasta uyumu daha zor

Beta-laktam allerjisi olanlarda kullanım?

Yeni kinolonla tekli tedavi:

Avantajı:

Hasta uyumu kolay (günde tek doz verilebilir)

Yan etkiler daha az

Ucuz

Dezavantajı:

Pseudomonas' a siprofloksasin kadar etkili değil.

Dirençli bakteri seçilebilir.

Oral gatifloksasin ile başarı: %95. Ölüm:0

Cancer 2006;106(11):2489-94

Oral moksifloksasin ile başarı: %91. Ölüm:0

Cancer 2005;103:2629-35.

Oral levofloksasin vs İV pip-tazo: Başarı %94.1. Ölüm:1

Int J Hematol. 2004;79(1):74-8.

IDSA önerisi:

Siprofloksasin + Amoksisilin-klavulonat (A-I)

Yeni kinolonlarla monoterapi (B-III)

Siprofloksasin + Klindamisin (B-III)

Kinolon profilaksisi alanlarda oral kinolon kullanılmamalı (A-III)

Genel Prensipler:

1. Hastaların risk skorlaması büyük dikkatle yapılmalı. Klinik odak varsa veya kinolon profilaksisi alıyorsa uygulanmaz.
2. Hastaların sosyokültürel düzeyleri, ev ortamları uygun olmalı
3. Haftada yedi gün, 24 saat hizmet veren radyoloji, laboratuvar ve acil servis olanakları sağlanmalıdır.
4. Bu konuda bilgi ve tecrübe sahibi klinisyen, hemşire ve teknisyenden oluşan bir ekip kurulmalıdır.
5. Uygun antibiyotik tedavisi, hasta ve epidemiyolojik veriler gözetilerek seçilmelidir.

6. Antibiyotiklerin ilk dozu hastanede verilmeli,
hasta 2-12 saat gözlem altında tutulmalı.
Hastane ve ev ortamında gerekli düzenlemeler yapılmalı.
7. Tedavinin ilk 3-5 günü, deneyimli personel günde en az bir kez hastayı evde ziyaret etmelidir!!! Sonra telefonla haber alınabilir.
8. Hastanın hangi durumlarda tedavisinin değiştirileceği,
hangi durumlarda ekibi arayacağı veya hastaneye geleceği
sıkı kriterlerle belirlenmeli: Ateşin devamı (3-5 gün), oral alımın
bozulması, kan kültürlerinde üreme olması.
9. Hasta doğru ve açık bir şekilde bilgilendirilmeli.

Am J Health-Syst Pharm; 2007;64:717-22

Yüksek Riskli Hastada Antibakteriyel Tedavi

FEN hastaları 3 grupta incelenir:

1. Ateş nedeni belirlenemeyenler (1/3): “FUO”
2. Enfeksiyonun klinik bulguları tespit edilenler (1/3): “CDI”
3. Ateş nedeni mikroorganizmanın üretildiği hastalar (1/3): “MDİ”

Yüksek Riskli Hastada Antibakteriyel Tedavi

Seçilecek ajan etkeni ıskalamamalı!!!

“Başlangıç tedavisi uygunsuz olan kanser hastalarında sonuç anlamlı olarak daha kötü”

Dirençli bakteriler

(ESBL pozitif veya karbapenemaz üreten enterikler,

MDR *Pseudomonas spp*, *Acinetobacter spp.* vb)

söz konusu olduğunda başlangıç tedavisinin

uygunsuz olma olasılığı daha yüksek: **%2-9 vs %31-69**

28 – 29 Kasım 2015

Swiss Otel ve Konferans Merkezi, Ankara

P-103

**Hematoloji ve Kök Hücre Nakil Ünitelerinde Takip Edilen Hastaların Kan
Kültürlerinden İzole Edilen Mikroorganizmaların Sıklığı ve Antibiyotik Direnç
Sonuçları; 5 Yıl (2010-2014)**

Özlem Güzel Tunçcan - Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji Ve Enfeksiyon Hastalıkları

1328 mikroorganizma, G(+): %71 G(-): %26

G(-): FqR: %47, KbpnmR: %26

Enterikler: GSBL:%43.3, KbpnmR:%5.7

Acinetobacter: KbpnmR: %59.4, tigesiklinR: %25.9, KolistinR: 0

Pseudomonas spp: KbpnmR: %7.5, Pip_Taz:%5; Sefoper-Sulb: %27.5, FqR:%13

İtalya, çok merkezli, hem hastaları, 2009-2012, 668 izolat

Microorganism	Total (n = 668)
Gram negative, total	353 (52.8)
<i>Escherichia coli</i>	187 (27.9)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	43 (6.4)
<i>Enterobacter cloacae</i>	26 (3.4)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	66 (9.9)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	3 (0.4)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	9 (1.3)
Gram positive, total	311 (46.6)
Coagulase-negative staphylococci	166 (24.8)
<i>Staphylococcus aureus</i>	11 (1.6)
Viridans group streptococci	36 (5.4)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2 (0.3)
<i>Enterococcus</i> spp.	67 (10.1)
<i>Enterococcus faecalis</i>	27 (4.1)
<i>Enterococcus faecium</i>	37 (5.5)
Anaerobes	4 (0.6)

%14.4 polimikrobiyal

Mortalite (21 gün):

G(-): %16.9

G(+): %5.6 P<0.001

Mortalite (21 gün):

Uygun ampirik tdv: %10

Uygunsuz ampirik tdv: %22.5

P<0.001

GENİŞ SPEKTRUMLU TEDAVİ:
ANTİBAKTERİYEL DİRENÇ

DE-ESKALASYON

ESKALASYON

DAR SPEKTRUMLU TEDAVİ:
HASTA KAYBI

DE-ESKALASYON

vs

ESKALASYON

Yüksek riskli hastada antibakteriyel tedavi seçerken;

1. Ünitelerdeki etken dağılımı ve direnç yapısı
2. Hastada dirençli morg. ile infeksiyon olasılığı
3. Hastanın klinik durumunun ağırlığı

gözetilmelidir...

1. Ünitelerdeki etken dağılımı ve direnç yapısı

Dirençli bakteriler yakın takip edilmeli (surveyans)

- ESBL veya karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae*
- Dirençli non fermentatifler

Pseudomonas spp, Acinetobacter spp, Stenotrophomonas spp

- Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- Vankomisin dirençli enterokok (VRE)

Sıklığın yüksek olduğu üniteler: de-eskalasyon

Sıklığın düşük olduğu üniteler: eskalasyon

Düşük ???

Yüksek ???

2. Hastada dirençli morg. ile infeksiyon olasılığı

- ✓ Hastanın dirençli morg. ile kolonize olması (tarama kültürleri!)
- ✓ Geniş spektrumlu AB (öz. 3 kuşak SF) kullanmış olması (son bir ay)
- ✓ Ağır hastalığının olması (son dönem kanser, sepsis, pnömoni)
- ✓ Hastane kökenli infeksiyon
- ✓ Uzun süre hastanede yatış ve/veya sık hastaneye yatış
- ✓ Üriner kateterinin olması
- ✓ İleri yaş
- ✓ Yoğun bakım ünitesinde takip edilmiş olması

3. Hastanın klinik durumunun ağırlığı

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

ESKALASYON: BII

Birincil FEN atağında dirençli morg. nadir görülen merkezler

Dirençli bakteri ile kolonizasyon yoksa

Dirençli bakteri ile geçirilmiş infeksiyon yoksa

Hastanın klinik tablosu ağır /komplike değilse

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

*: ESBL sıklığı yüksek merkezlerde kullanılmamalı (BII)

DE-ESKALASYON: **BII**

Birincil FEN atağında sıklıkla dirençli morg. görülen merkezler

Dirençli bakteri ile kolonizasyon varlığı

Dirençli bakteri ile geçirilmiş infeksiyon öyküsü

Hastanın klinik tablosunun ağır/komplike olması

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

*: Karbapenemlerin ilk basamak ajan olarak önerildiği durumlar:

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

veya

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

veya

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

Karbapenemler / de-eskalasyon
infeksiyon kontrol uygulamalarının yerini tutmaz!!!

****:** Aminoglikozit içeren kombinasyonların uygulanacağı durumlar

1. Ağır hasta (ağır sepsis veya septik şok vb) **(BIII)**
2. Dirençli nonfermentatif bakterilerle infeksiyon riski yüksekse **(BIII)**
epidemiyolojik veriler
kolonizasyon/infeksiyon öyküsü
son bir ay içerisinde karbapenem kullanımı

***:Dirençli Gram pozitiflere etkili ajan eklenmesi gereken durumlar

- ✓ Hipotansiyon veya ağır sepsis/septik şok varsa,
- ✓ Kan kültüründe Gram pozitif bakteri üremesi varsa,
- ✓ MRSA veya VRE kolonizasyonu varsa,
- ✓ Katetere bağlı infeksiyon bulguları varsa
- ✓ Deri ve yumuşak doku infeksiyonu bulguları varsa
- ✓ Akciğer infeksiyonu radyolojik olarak gösterilmiş hastalara



CIII

Hasta 72-96. saatte değerlendirilmeli:

1. Eğer mikroorganizma üredi ise:

Duyarlılık sonucuna göre spektrum daraltılmalı (AI)

Dirençli Bakteri	Tedavi seçeneği
Karbapenem R <i>Enterobacteriaceae</i>	*Kolistin/polimiksinB BII , *Tigesiklin BIII , *Aminoglikozit BIII , *Fosfomisin CIII
Beta-laktam R <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	*Kolistin/polimiksinB AII *Fosfomisin CIII
Beta-laktam R <i>Acinetobacter spp</i>	*Kolistin/polimiksin B BIII *Tigesiklin BIII
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	TMP-SMZ AI , FQ (cip veya moks) BII , Tik-Klav BII , Kombinasyon (TMP-SMZ + Caz veya Tik-Klav) CIII

*: tercihen kombinasyonla kullanılmalı

Dirençli Bakteri	Tedavi Seçeneği
Vankomisin R <i>E. faecalis</i>	Linezolid AII Daptomisin BII Tigesiklin BIII
Vankomisin R <i>E. faecium</i>	Linezolid AII Tigesiklin BIII Quinupristin/Dalfopristin BIII
Vankomisin I <i>S. aureus</i>	Linezolid AII Daptomisin BII Tigesiklin BIII Quinupristin/Dalfopristin BIII

DE-ESKALASYON

Hasta kötüleşiyor



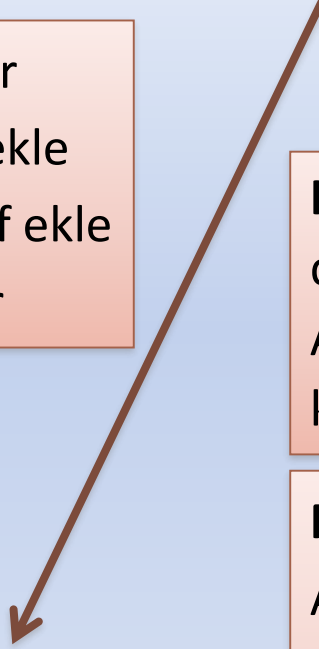
Tanı testlerini detaylandır
Kolistin/Anti-Gram ngtf ekle
Risk varsa Anti-Gram pztf ekle
Fungal ve viral inf. araştır

BIII

Başladığın tedaviye devam et

BIII

Hasta başlangıçta ağır
ancak kötüleşmiyor



KDİ: Ab uygunluğunu
değerlendir
AGA/FQ/Kolistin
kesmeyi düşün **BIII**

NBA:
AGA/FQ/Kolistin/Anti
Gpstf ajanı kes **BIII**
Spektrumu daralt **BIII**
>48s ateşsiz ise Ab
kesmeyi düşün **BII**

Hasta başlangıçta stabil
Halen stabil



Ateş yok



Ateş var



Tanı testlerini
detaylandır, mantar
ve diğer inf. düşün
KDİ: Ab uygunluğunu
değerlendir **BIII**

NBA:
AGA/FQ/Kolistin/Anti
Gpstf ajanı kes **BIII**
Aynı beta-laktamla
devam et veya
spektrumu daralt **BIII**

ESKALASYON

Hasta kötüleşiyor



Tanı testlerini artır
Karbapnm ± AGA/FQ/Kolistin başla
Risk varsa anti-Gram pozitif ekle
Fungal ve viral inf. araştır

BII

Hasta klinik olarak stabil



Klinik kanıtlı inf

Nedeni belirsiz ateş



Ateş yok

Ateş var



Antibiyotiklerin
uygunluğunu
değerlendir

BIII

Antibiyotikleri
değiştirme
Hasta >48s
ateşsizse Ableri
kesmeyi düşün

BII

Antibiyotikleri
değiştirme
Tanı testlerini
detaylandır

BII

Antibiyotik tedavi süreleri:

- ✓ Etken/Odak varsa en azından nötrofiller çıkana kadar (≥ 500) veya gerekirse daha uzun süre verilmeli (B-III).
- ✓ Etken/odak yoksa nötrofiller çıkana kadar (≥ 500) (B-II)
- ✓ Tüm bulguları düzelen ancak halen nötropenik olan hastalarda İV tedavi kesilerek oral kinolon profilaksisi verilebilir (C-III)

IDSA rehberi, Clinical Infectious Diseases 2011;52(4):e56–e93

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

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

Febril Nötropenik Hastada Antifungal Tedavi

OLGU C:

23 y kadın, AML M5 4 ay önce akrapadışı KHN, 2 ay önce GIS GvHD

Ateş, öksürük, bulantı, ishal, ağızda yaralar.

Ateş: 38.8 °C , Ağızda Grade II-III mukozit, BK: 600 /mm³, Nötrofil: 400/mm³

NE YAPMALI ???

BAĞIŞIKLIĞI BASKILANMIŞ HASTA ?

Heterojen!!!

Bağıışıklığı Baskılanmış Hastalarda IFI gelişme riski:

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
Otolog KHN	ALL	AML (1. indüksiyon)
Hodgkin Lenfoma	KLL	MDS (1. indüksiyon)
Kronik myeloproliferatif Hastalıklar	Non-Hodgkin Lenfoma	Allojenik KHN +/- GvHD
Solid kanserler	KOAH	Akciğer/Kalp Nakli
Multiple Myeloma	HIV	İnce barsak Nakli
Böbrek Nakli	Myelodisplastik sendrom	Karaciğer Nakli
SLE, kronik immunolojik hst.		Kronik granülomatöz hst

IFI etkenlerinin altta yatan duruma göre dağılımı

Clinical Epidemiology 2011;3:175-91

	IA	Zigomikoz	IC	Diğer
KHN	%43	%8	%28	%15
SOT	%18.8	%2.3	%53	%19
Hematolojik Kanser	%33-69	-	%14-44	-
YBÜ	%11	-	%79	%10

Hematolojik Malignitelerde Fungal İnfeksiyon Sıklığı

Malignite	IFD sıklığı (%)	Küf (%)	Maya (%)
AML	12.3	7.9	4.4
ALL	6.5	4.3	2.2
KML	2.5	2.3	0.2
KLL	0.5	0.4	0.1
NonHODGKİN	1.6	0.9	0.7
HODGKİN	0.7	0.35	0.35
MM	0.5	0.3	0.2

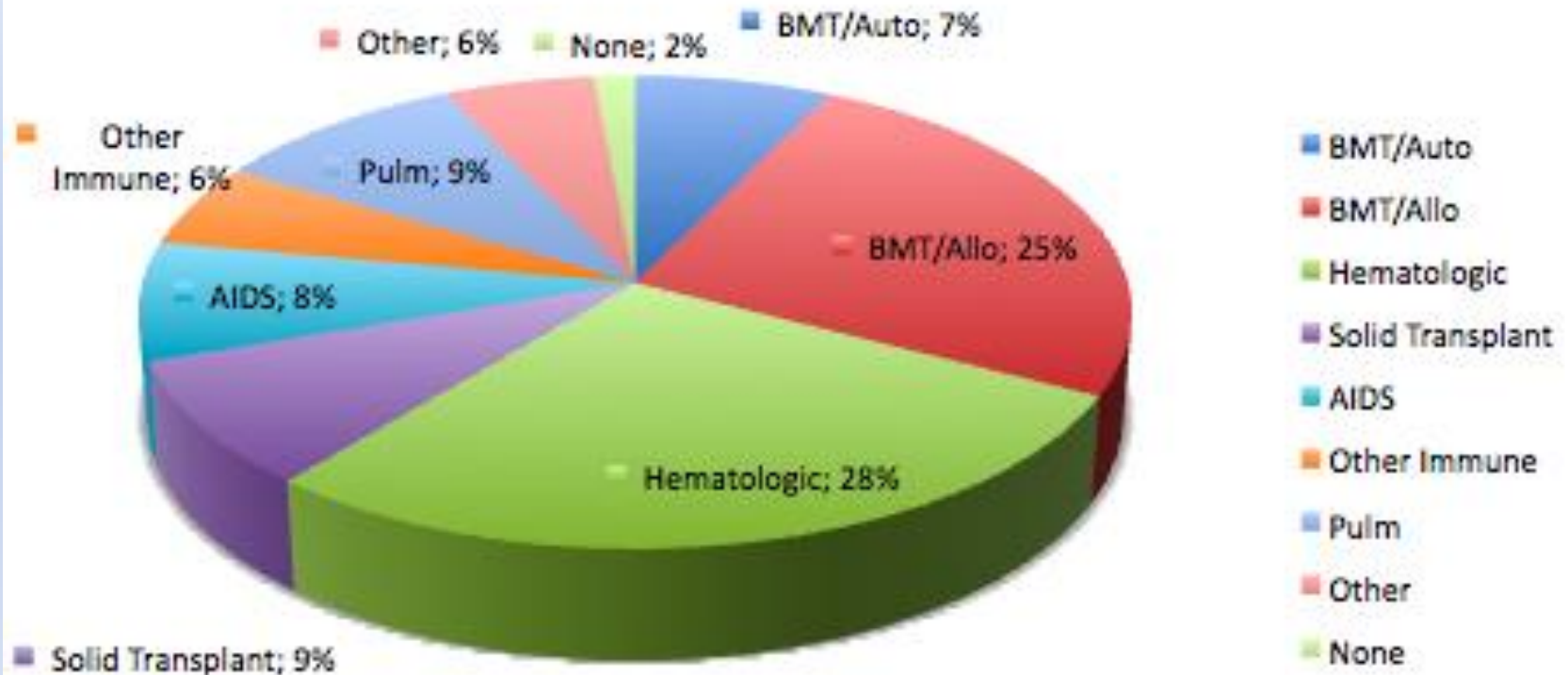
Küf: %90 *Aspergillus spp*, %4 *Zygomycetes*, %4 *Fusarium*

Maya: *Candida spp* %90, *Cryptococcus spp* %4, *Trichosporon* %4

N = 11.802

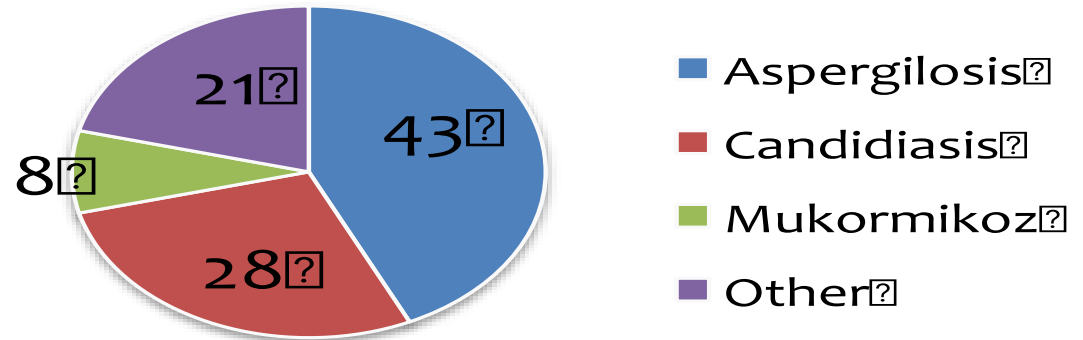
Invazif Aspergilloz'da altta yatan hastalık

595 hasta

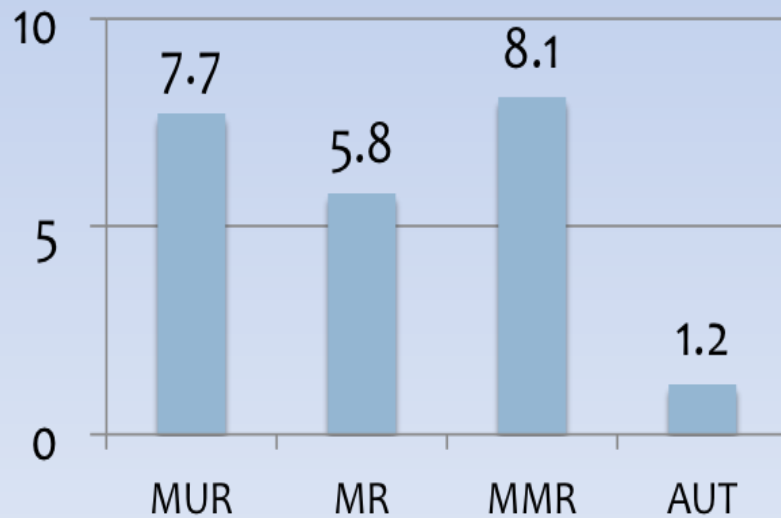


Invasive Fungal Infections in USA
Transnet Data - 875 HSCT
CID 2010

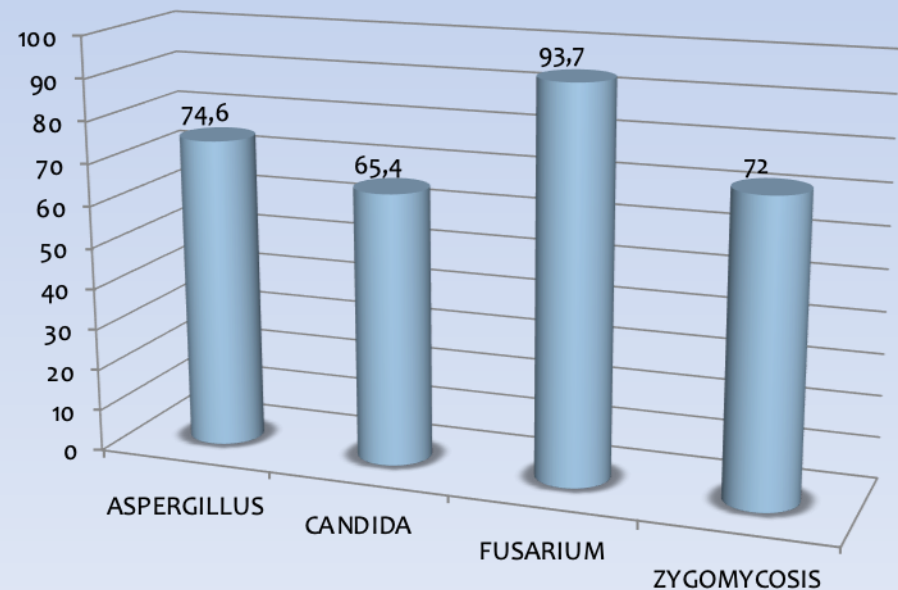
Rate[?]



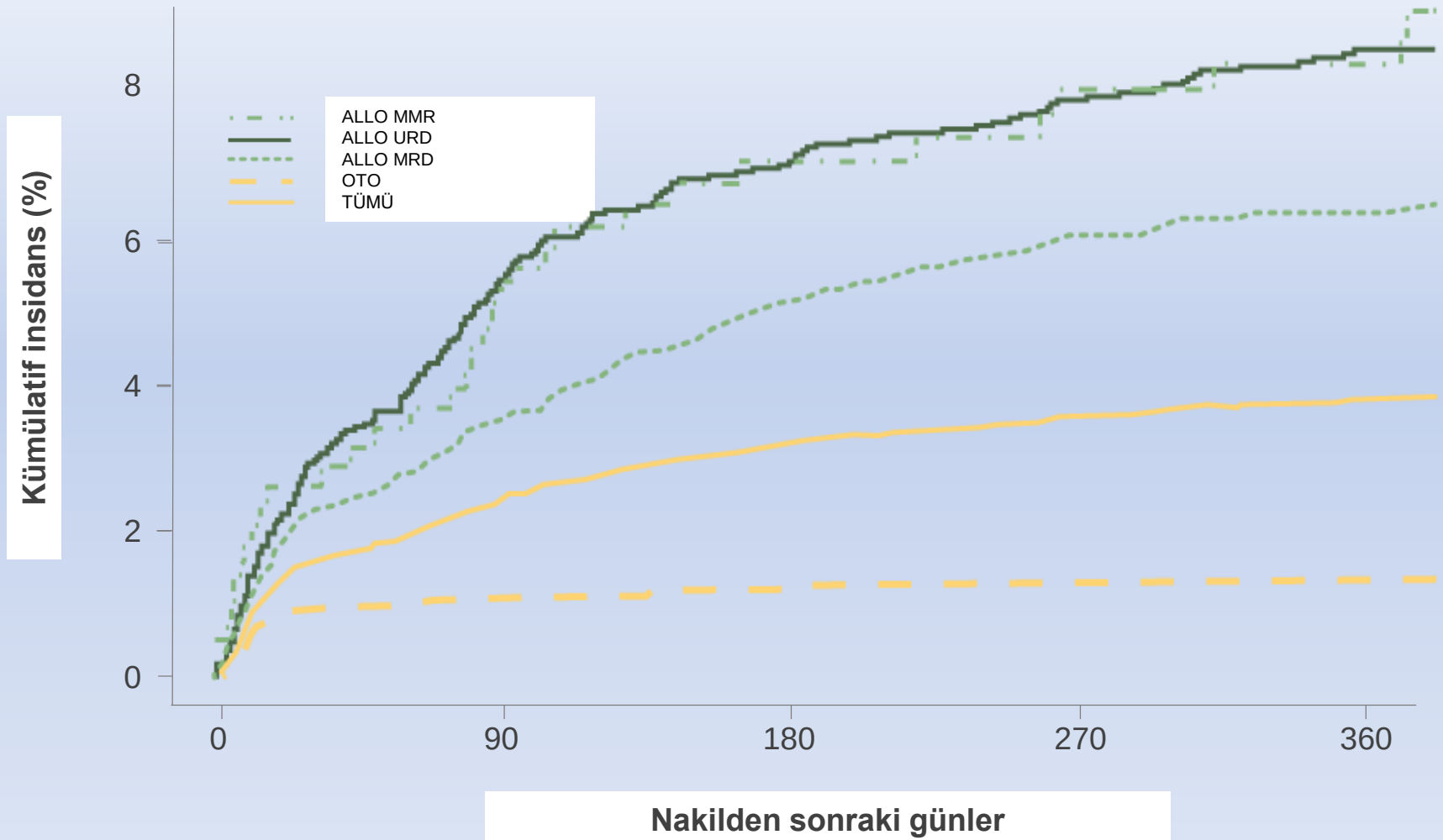
IFI Incidence



Mortality



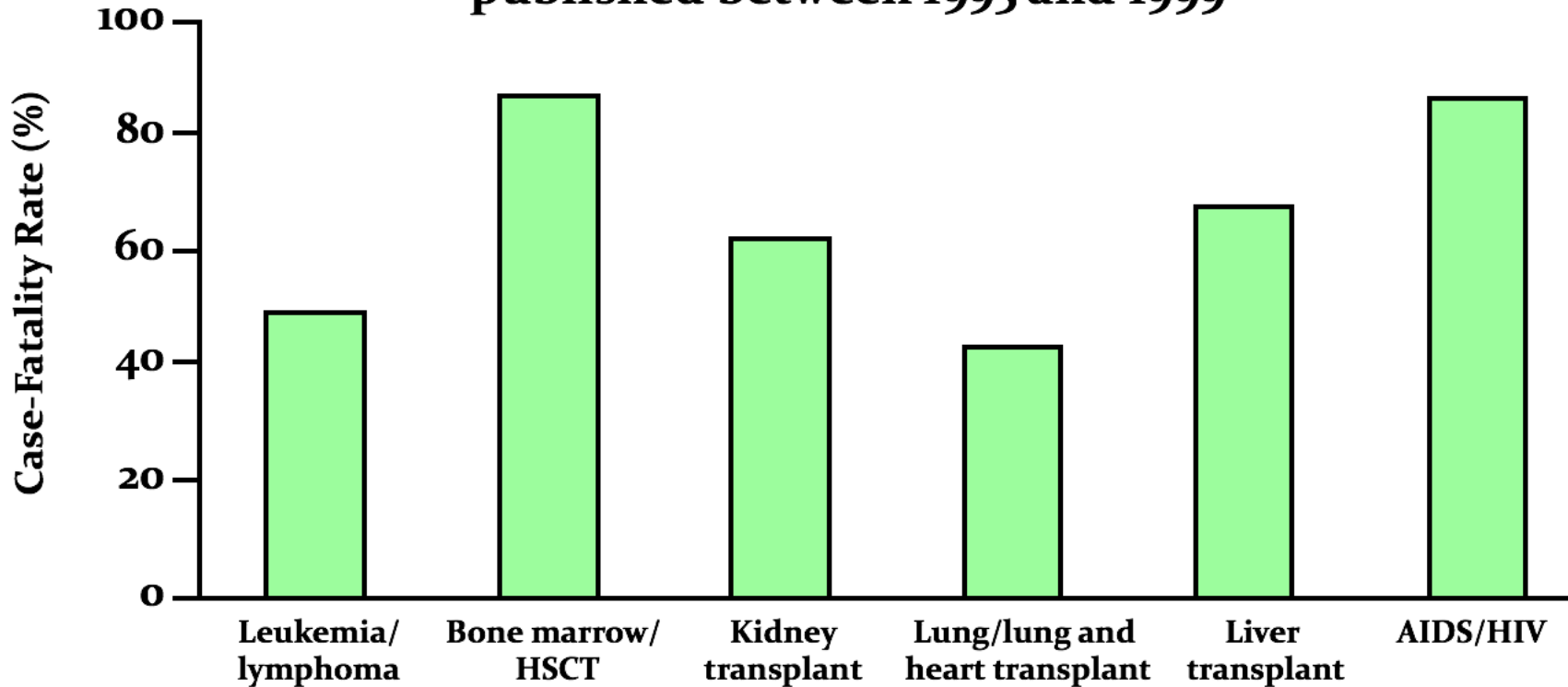
İFİ insidansı kök hücre tipine göre değişir:



Kontoyiannis et al., Clin Infect Dis, 2010

İnvaziv Aspergilloz

MORTALITY
Determined from 1,941 patients in 50 studies
published between 1995 and 1999



İnvaziv Aspergilloz: TANI

- ❖ Klinik bulgular: Ateş, öksürük, plevral ağrı
- ❖ Radyoloji: PA Akc Grafisi, BT
- ❖ Konvansiyonel mikrobiyolojik yöntemler
- ❖ Seroloji: GM
- ❖ PCR
- ❖ Histopatoloji

Altın Standart Steril sıvı/dokularda



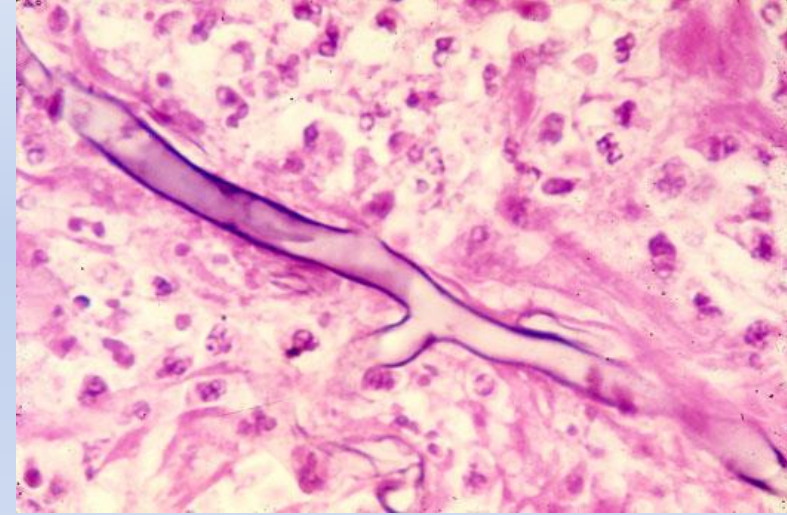
etkenin üretilmesi
(kültür)



etkenin gösterilmesi
(histopatoloji, boyalar)



Courtesy of
The Geraldine Kaminski Medical Mycology Library
Produced by: David Ellis and Roland Hermanis
Copyright © 2003 Doctorfungus Corporation



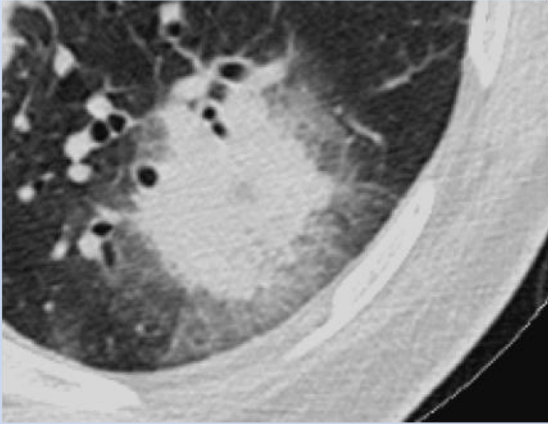
- Örnek Almak Zor: Trombositopeni/Teknik zorluklar
- Örneklerin alınması-transferi-saklanması-işlenmesi
- Sonuçların yorumlanması
- Duyarlılık??? %50-90!

❖ Görüntüleme:

Bulgular geç ortaya çıkar, çabuk kaybolur: 1. gün:%88-96, 7. gün:22-37

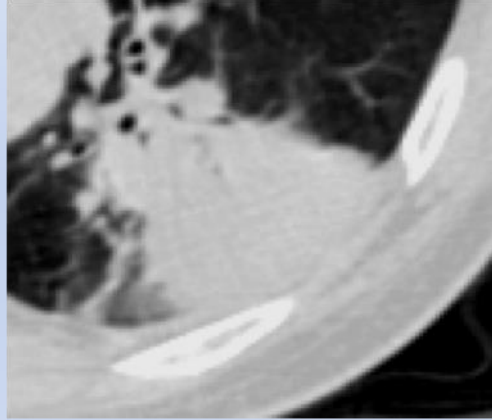
Halo

0 – 5 g



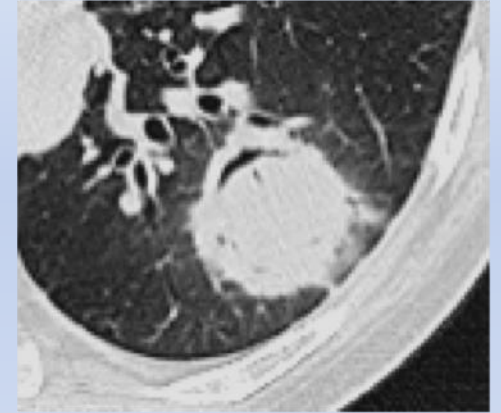
Konsolidasyon

5 – 10 g



Hava-hilal

10 – 20 g



Kavite

❖ Görüntüleme:
Spesifik değil, aşırı tanı konabilir.



Fungal İnfeksiyon:
mukormikoz
fusarium
aspergilloz

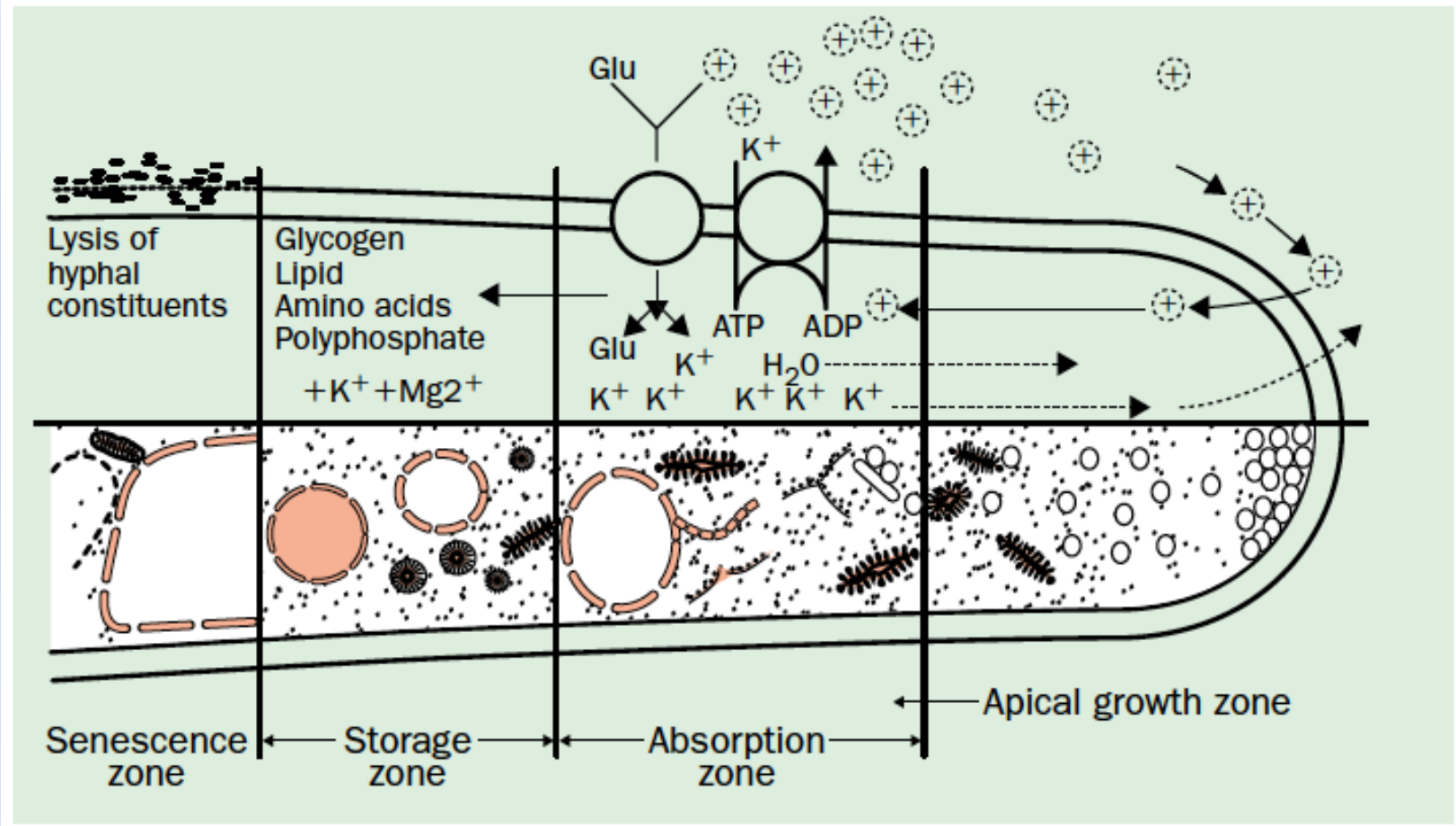
Nokardia

Bakteri (Pseudomonas ?)

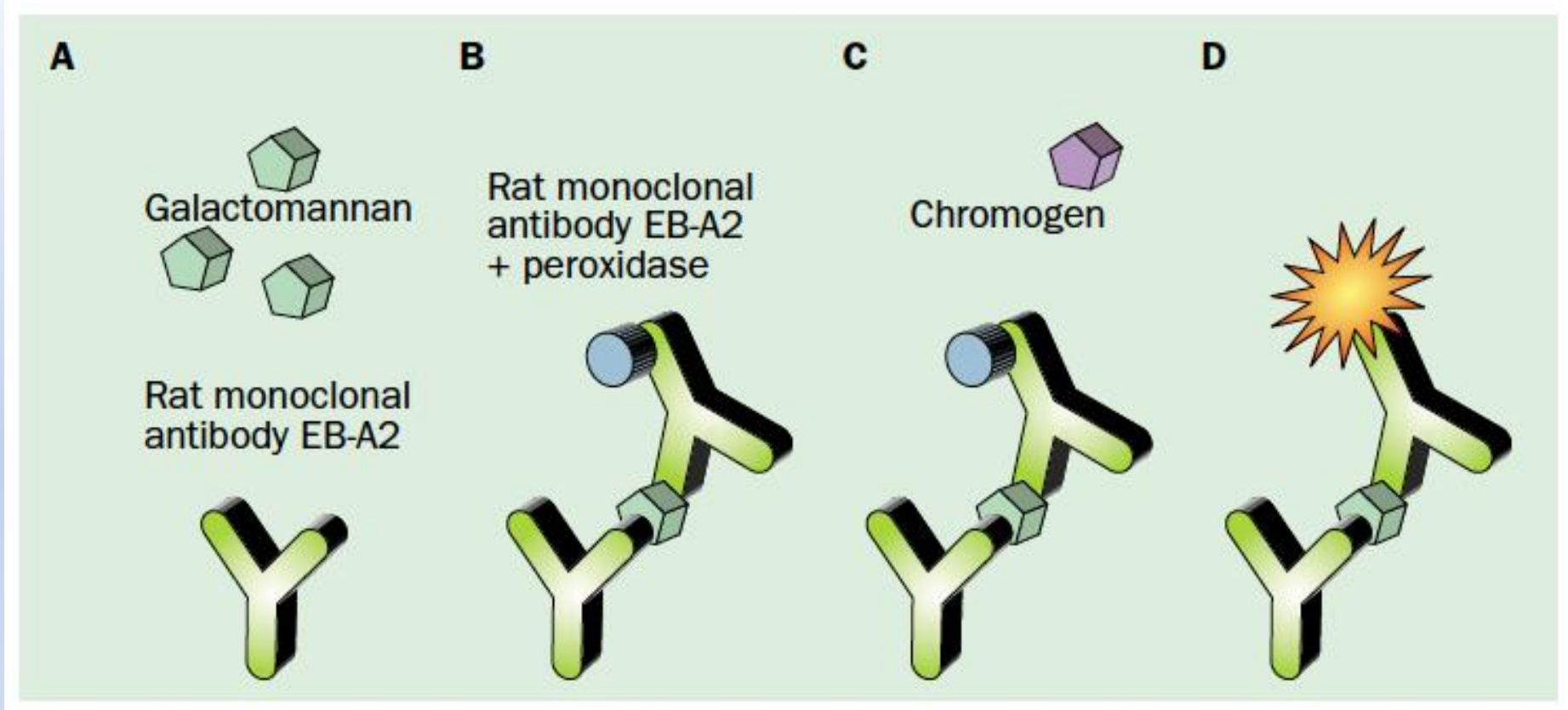
Solid tümör (metastaz?)

Biyolojik Belirteçler : Galaktomannan

- Aspergillus türlerinin hücre duvarında yer alır.
- Aktif üreme sırasında dış ortama salgılanır
- GM düzeyi dokudaki mantar yükü ile orantılı



Sandwich-ELISA



- ❖ Nötropenik dönemde haftada 2-3 kez bakılmalı
- ❖ Bir defa ≥ 0.7 ODI veya iki ardışık serumda ≥ 0.5 olması: Pozitif

Galaktomannan testinin performansını etkileyen faktörler

- Hasta grubunun özellikleri
- Altta yatan hast ve imm baskılanma derecesi
- İA prevalansı
- İA tanım kriterleri
- Beslenme faktörleri
- Yarı sentetik beta-laktam AB tedavi
- Enfeksiyonun yeri
- Enfeksiyon bölgesindeki mikro-çevre
- Enfeksiyona sebep olan *Aspergillus* türü
- Salınan GM'nin moleküler konfigürasyonu
- Renal klirens ve hepatik metabolizma
- GM antikor varlığı
- Örnek alma stratejisi (sıklık)
- Örneklerin saklanması
- Örneğin işlenmesi
- Laboratuvarın deneyimi
- Antifungal ajana maruziyet

Lancet Infect Dis 2004;4: 349-57

Bone Marrow Transplant 2012;47:846–

854

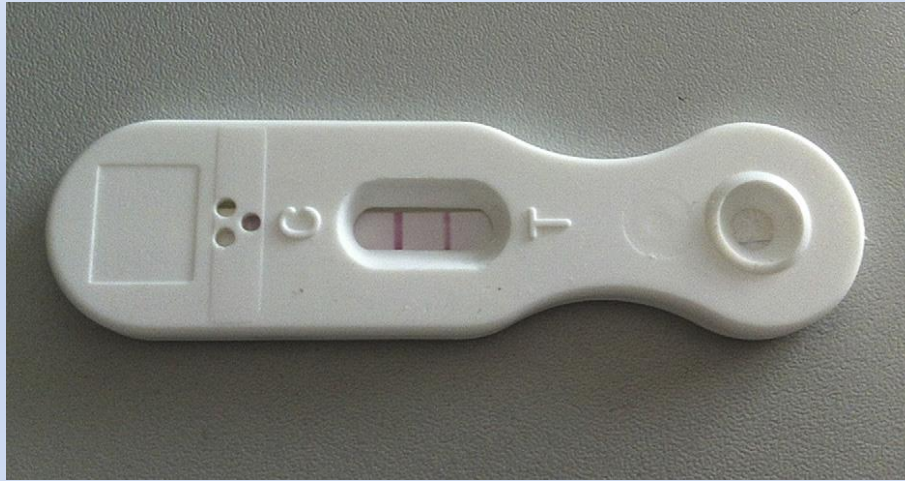
Moleküler Tanı (Aspergilloz)

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

- Duyarlılığı ve NPV yüksek
- Özgüllük ve PPV düşük
- BAL'da serumdan daha etkili
- Standardizasyonu henüz yapılabilmemiş değil (in-house primerler)
- EORTC/MSG kriterlerine dahil edilemiyor
- Aspergillus PCR Girişimi çalışmalarına devam ediyor

KART TEST: Lateral Akım Yöntemi (Lateral-Flow Device)

Aspergillus türlerinin aktif çoğalma aşamasında salgıladıkları ekstraselüler glikoproteine karşı geliştirilen monoklonal antikor (JF5) kullanılarak gerçekleştirilen immünkromatografik yöntem.



- Aspergillus spesifik, hızlı (15-20 dk), az teknoloji isteyen bir test
- Farklı materyallere (BAL, serum) uygulanabilir
- Hasta başında yapılabilir

KÜLTÜR

GM/BDG

BT

PCR

LFD



İnvaziv Fungal İnfeksiyon Tanısında EORTC tanımları:

dePauw Clin Infect Dis 2008;46:1813-21

KONAK FAKTÖRÜ

Nötropeni
AKHN alıcısı olmak
Uzun süreli steroid kullanımı
T hüç etkili tedavi almak
Ciddi İmm yetmezlik sendromu

KLİNİK KRİTER

Radyolojik bulgu
Trakeobronşit
Sinüzit
SSS enfeksiyonu
Disemine kandidiyazis

MİKOLOJİK KRİTER

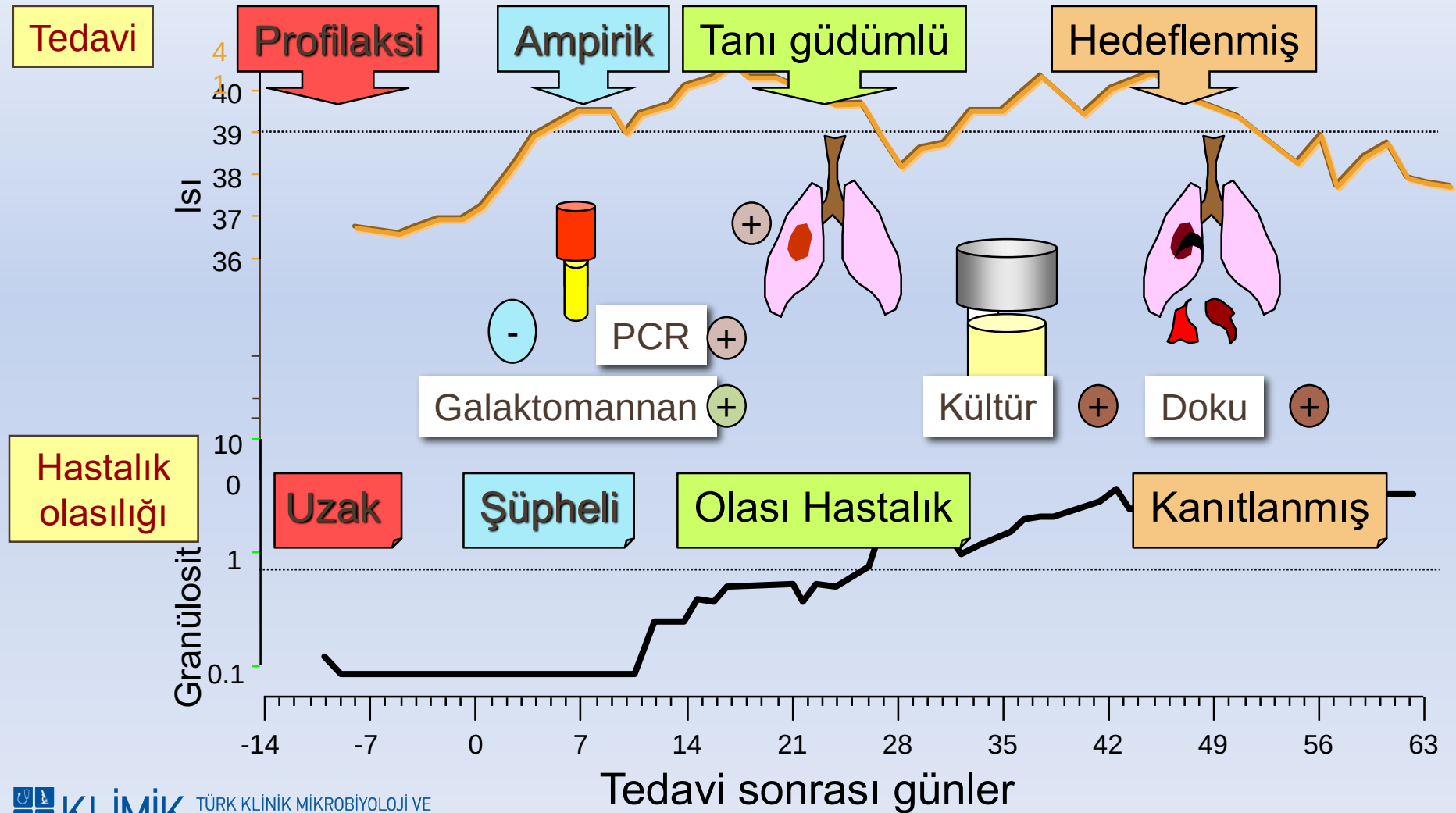
Doğrudan/dolaylı testlerle (GM) mantarın gösterilmesi

Şüpheli (possible) İFİ: Bir konak ve bir klinik kriter varlığı

Olası (probable) İFİ: Bir konak + bir klinik + bir mikolojik kriter

Kesin (proven) İFİ: Doku biyopsisi veya kültürden mikolojik kanıt

Antifungal: NE ZAMAN?





Hangisi daha iyi ???

Tanı Güdümlü veya Preemptif/tarama

Ampirik vs Preemptif (Tanı güdümlü) AF Tedavi

IDSA FEN rehberi:

Beklenen nötropeni süresi >7 gün, 4-7 gündür AB tdv'ne rağmen ateşi düşmeyen hastalara antifungal verilmeli (AI)

Hastanın durumu stabil, görüntüleme veya serolojik olarak mantar inf bulgusu yoksa, kültürde mantar üretilmedi ise antifungal ajan bekletilebilir (BII)

Türkiye (uzman görüşleri):

“Tanı güdümlü (preemptif) yaklaşım için farklı ünitelerde tanı araçlarına ulaşmada zorluklar söz konusu olduğundan, yüksek riskli hastalarda ampirik tedavi başlanıp, tanı testlerinden elde edilecek sonuçlara göre gerekli uyarlamaların yapılması daha doğru olur”

Turk J Hematol 2014;31:111-120

Antifungal Profilaksi'de Rehber Önerileri

Rehber	Fluk	Vori	Itra	Posa	L-AmfoB	Caspo	Mika
ECIL-5 (2013)							
AML indüksiyon	BI	BII	BI	AI	iv:CII, ae:BI ^a	CII	CII
AKHN nötropeni (IFI>%8)	AIIIk	BI	BI	BII	iv:CII, ae:BII ^a	-	CI
AKHN nötropeni	AI	BI	BI	BII	iv:CII, ae:CIII ^a	-	BI
AKHN + GvHD	AIIIk	BI	BI	AI	iv:CII ae:-	-	CII
Alman Rehberi (2014)							
Nötropeni >7 gün	CI	CII	CI ^b	AI/AII ^c	iv:CII ^d ae:BII ^e	CI	-
AKHN nötropeni	BI	BI	CI	BII	-	-	BI
AKHN+ GvHD	DI	CI	CI	AI	-	-	CII
Rehber	Fluk	Vori	Itra	Posa	L-AmfoB	Caspo	Mika
IDSA (2010)							
AML'de Candida için	AI	-	AI	AI	-	AI	AI
AKHN'de Candida için	AI	-	-	AI	-	-	AI
AML/MDS'de aspergillus	-	-	-	BI	-	-	-
İngiliz rehberi (2008)	-	-	BII	AI	BII	-	-
İtalyan Rehberi (2009)							
AKHN nötropeni	AI	-	BI	-	CIII	-	-
AKHN+ GvHD	-	-	BI	AI	-	-	-
ESCMID rehberi^f (2012)							
AKHN'de nötropeni	AI	AI	BI	AII	BII ^d	CII	AI
AKHN +GVHD	AI	BI	CI	AI	-	-	-
AKHN (100.güne kadar)	AI	AI	BI	CIII	CIII	CII	CIII
Avustralya rehberi (2014)							
Yüksek riskli hastalar ^g	-	B	B	A	C	C	B
Düşük riskli hastalar ^h	B	-	B	-	-	B	B

İnvaziv Aspergilloz Tedavisinde Rehber Önerileri

	ECIL-6	Almanya	IDSA
Vorikonazol	AI	AI	AI
L-AmfoB	BI	AII	AI
ABLC	BII	CIII	AII
Kaspofungin	CII	CII	BII
Itrakonazol	CIII	-	BII
Mikafungin	-	CII	BII
ABCD	CI	-	AII
Isavukonazol	AI	-	-
Vorikonazol+Anidulafungin	CI	CIII	-
Kombinasyon	CIII	CIII	DII

OLGU:

35 yaşında kadın yeni tanı AML hastası.

Ateş yakınması nedeniyle başvurduğu acil serviste tanı alıyor.

FEN Protokolü: Pip-tazo + Amikasin başlanıyor.

Tedavinin 5. günü ateş (39.5°C) devam ediyor.

İmipenem tedavisine geçiliyor.

Acil serviste kateter takılmış. İnflamasyon yok.

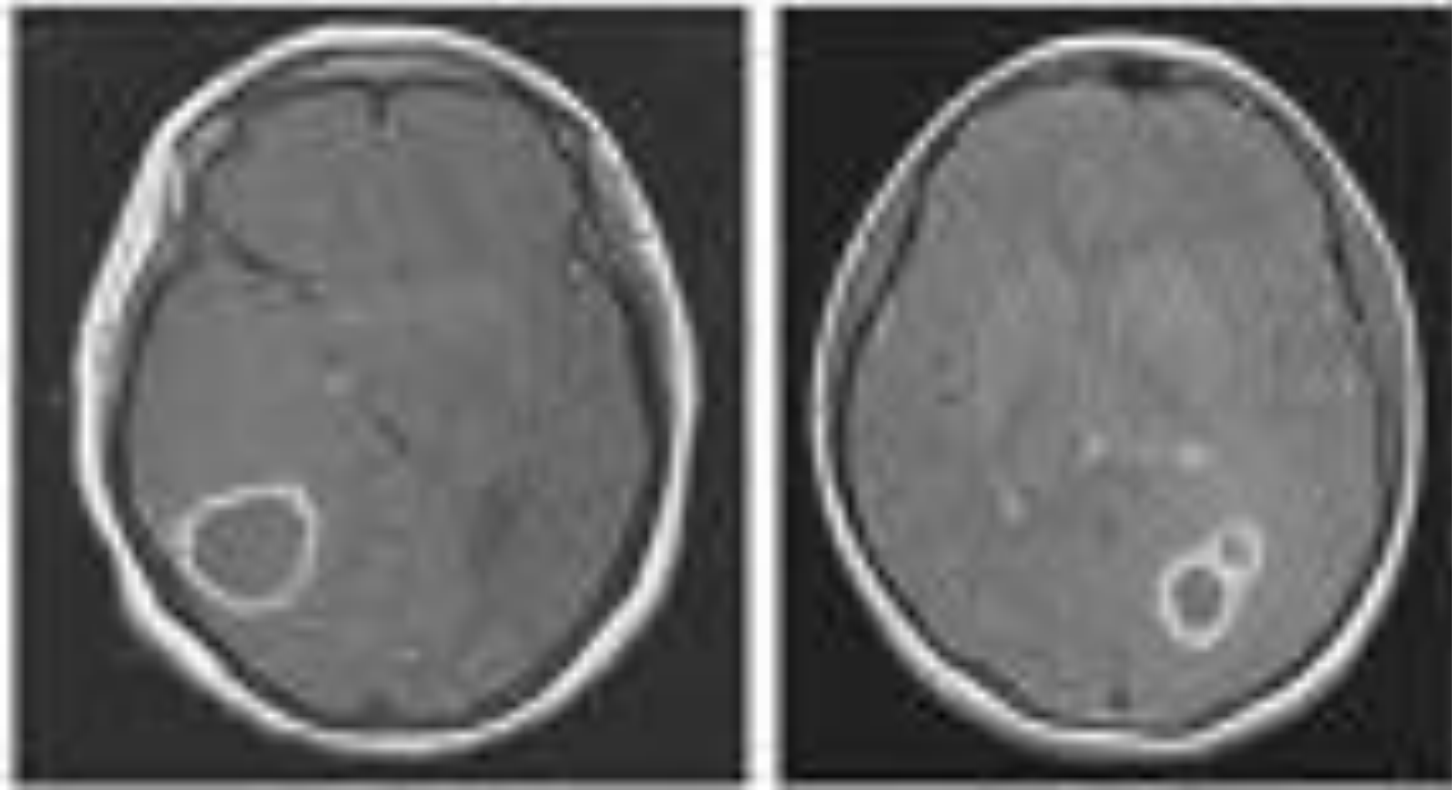
İmipenem tedavisinin 3. günü ateş devam ediyor.

Hastaya FEN protokolü gereği ampirik antifungal tdv. başlanır.

Ertesi gün çekilen PA akciğer grafisi



Hastanın nöbetleri olması üzerine kranial BT çekilir:



İki gün sonra kan kültürleri:

6 adet kan kültüründe *Staphylococcus aureus* üremesi var.

FM:

Kalpde 3/6 dereceden sistolik ve 2/6 dereceden diyastolik üfürüm

Ekokardiyografi:

Aort ve triküspit kapaklarda vejetasyonlar.

TANI: İnfektif endokardit. Metastatik abseler.

KLİMİK Derneđi,



Cumhuriyetin Temel Değerleri

İnanç, etnik köken ve fikir farklılığına karşı eşit bireyler olarak bir arada yaşamamızı sağlayan Cumhuriyetin temel değerlerine içtenlikle sahip çıkar, onu yok etmeye yönelik faaliyet gösteren her türlü çete, örgüt, tarikat ve çıkar gruplarına karşı tavır alır.



Bilimsellik

Ülkemizin ve insanlığın gelişiminde temel yol gösterici olarak bilimi kabul eder.



Liyakat ve Yeterlilik

Uğraş verdiğimiz mesleksen ve bilimsel alanda en ileri düzeye ulaşmak için, liyakat ve yeterliğe dayalı iş bölümünün sağlanması ve sürdürölmesini gözetir.



Etik Deđerler

Mesleksen ve bilimsel faaliyetlerde evrensel etik kuralları benimser ve yaşamın her alanında etik değerleri savunur.



Bağımsızlık

Her türlü güç ve çıkar odağından bağımsız, özgün bilimsel üretimi ve paylaşımı önemser, fikri hür, vicdanı hür kuşakların yetişmesi için çalışır.