



Febril Nötropeni (Nötropenik Ateş)

Dr. Güven ÇELEBİ

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

05 Aralık 2022, İstanbul

Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu

2004

Febril Nötropeni Çalışma Grubu*
www.febrilnotropeni.net

Flora 2004;9(1):5-28

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

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

NCCN
National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN

Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016

Clinical Practice Guidelines in Oncology

Lindsey Robert Baden, MD; Sankar Swaminathan, MD;
Michael Angarone, DO; Gayle Blouin, PharmD, BCOP;
Bernard C. Camins, MD; Corey Casper, MD, MPH;



Diagnosis and empirical treatment of febrile neutropenia (FUO) in adult neutropenic patients: Guidelines from the Infectious Diseases Working Party (AGI) of Hematology and Medical Oncology

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ASCO SPECIAL ARTICLE

W. J. Heinz¹ · D. Buchheidt² · M. Christopheit³ · M. ...

Journal of Infection (2018) 76, 20–37



www.elsevierhealth.com/journals/jinf

Clinical and Translational Oncology (2019) 21:75–86
<https://doi.org/10.1007/s12094-018-1983-4>

CLINICAL GUIDES IN ONCOLOGY

SEOM clinical practice guideline: management of febrile neutropenia in adults with

A. Carmona-Bayonas¹ · P. Jimenez-Fonseca² · E. M. de C
E. G. Vázquez^{9,10} · F. Henao¹¹ · F. Ayala de la Peña¹

Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines

Malgorzata Mikulska^{a,*}, Diana Averbuch^{1,b}, Frederic Tissot^{1,c},

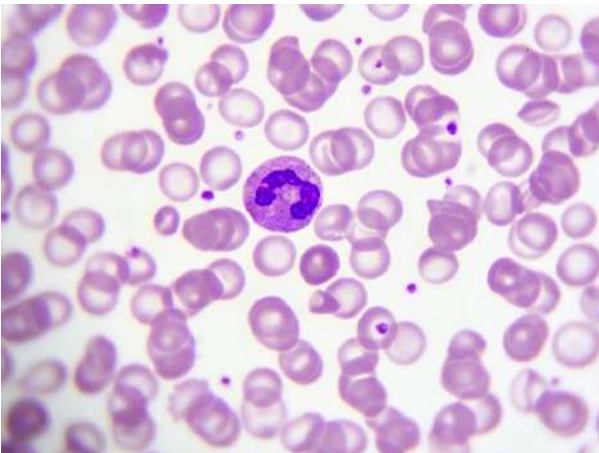


Hentrich⁷ ·
enack¹² ·
ults
ical
relia A.
Flowers

Nötropeni (Nötropenik Ateş)

mm³ nötrofil sayısı

- 500 altında veya
- 1000 altında
Progresif olarak düşüyor,
48 saat içinde 500 altına inmesi
öngörülüyor!
- 100 altında: Derin nötropeni



Ateş

Oral veya aksiller ölçüm ile;

- Tek seferde **38.3 C** (101 F)
- **38 C** (100.4 F) bir saatten uzun süre sebat ediyor
- 12 saat içinde iki defa **38 C**



Febril Nötropeni Rehberi. Flora 2004;9(1):5-28

J Clin Oncol 36:1443-1453. © 2018 by American Society of Clinical Oncology

2017 German Guideline. W. J. Heinz. Ann Hematol (2017) 96:1775–1792

Kanser hastalarında Nötropenik Ateş (NA) sıklığı nedir?

Kemoterapi alan hastalarda NA sıklığı;

- Solid tümörlü hastaların %10-50
- Hematolojik kanserlerin %80

- NA epizotlarının sadece %20-30'unda klinik olarak odağı belirli bir enfeksiyon saptanır.

NA olgularının büyük çoğunluğunda tanı anında enfeksiyon odağı belirsizdir!

- Derin ve uzamış NA ataklarının **%10-25'inde bakteriyemi** oluşur
- NA bağlı **mortalite: %2-12**

2010 IDSA Guideline. Freifeld et al. CID 2011:52 (15 February)

2018 SEOM Guideline. Clinical and Translational Oncology (2019) 21:75–86

NA olgularında etkenler nedir?

Table 1. Common Bacterial Pathogens in Neutropenic Patients

Common gram-positive pathogens
Coagulase-negative staphylococci
<i>Staphylococcus aureus</i> , including methicillin-resistant strains
<i>Enterococcus</i> species, including vancomycin-resistant strains
Viridans group streptococci
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Common gram-negative pathogens
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> species
<i>Enterobacter</i> species
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Citrobacter</i> species
<i>Acinetobacter</i> species
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

1960 - 1970: Gram negatif

1980 – 1990: Gram pozitif

- Hematolojik maligniteler, SVK, yaygın mukozit, Kinolon profilaksisi
- Gram pozitifler solid tm de göreceli olarak daha az

Kan kültürlerinde en sık koagülaz negatif Stafilokok.

Etken? kontaminasyon?

- Aseptik teknik ile farklı venlerden en az iki set kan kültürü

Diğer cilt flora elemanları:

Corynebacterium, Bacillus cereus, Propionibacterium, Micrococcus spp.

2019 SEOM Guideline. Clinical and Translational Oncology (2019) 21:75–86

2010 IDSA Guideline. Freifeld et al. CID 2011:52 (15 February)

Table 4 Pathogens typically involved in clinically documented infections

Clinical signs and symptoms	Frequently involved pathogens
Erythema and/or pain at venous access	Coagulase-negative staphylococci
Mucosal ulcers	Alpha-hemolytic streptococci, <i>Candida</i> spp.
Single point-like skin lesions	Gram-positive cocci, <i>Candida</i> spp.
Necrotizing skin lesions	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , filamentous fungi
Diarrhea, meteorism	<i>Clostridium difficile</i>
Enterocolitis, perianal lesions	Polymicrobial (incl. anaerobes)
Lung infiltrates ± sinusitis	Filamentous fungi, <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Retinal infiltrates	Candidemia

Etkenler

Fungal etkenler (uzamış nötropeni !!!)

- *Candida* spp
- *Aspergillus* spp.

- **Anaerobik etkenler nadir**

2017 German Guideline. W. J. Heinz. Ann Hematol (2017) 96:1775–1792

2019 SEOM clinical practice guideline. Clinical and Translational Oncology (2019) 21:75–86

NA hastalarında ilk değerlendirme

Kanser kemoterapisi alan bir hastada **yeni ortaya çıkan ateş,**
objektif başka bir neden ile açıklanamıyorsa, bir enfeksiyon belirtisi olarak değerlendirilmelidir.

Anamnez

- Yaşı
- Mesleği
- Altta yatan hastalıkları
- Kullandığı ilaçlar
- Kanser türü, zamanı
- KT türü, sayısı
- Öncesinde NA atağı
- Hastanede yatış, girişim
- Antibiyotik kullanım öyküsü
- Önceki kültür sonuçları
- Öncesinde fungal enfeksiyon
- Eşlik eden diğer semptomlar
- ...

Fizik İnceleme

Detaylı ve dikkatli bir fizik inceleme:

- **Nötropeni: inflamasyon belirtisi ve bulguları oluşmayabilir, silik olabilir.**

Cilt ve mukozalar

- Damar giriş yerleri
- Kateter girişi yerleri

Ağız mukozası

- Mukozit
- Diş çürüğü
- Post nazal akıntı

Paranasal sinüsler

Akciğerler

Peri-anal bölge

2018 Germany Guideline. W. J. Heinz. Ann Hematol (2017) 96:1775–1792

2018 IDSA - ASCO Guideline. Outpatient Management of FN. J Clin Oncol 36:1443-1453.

İlk değerlendirmede rutin laboratuvar testleri

Rutin Lab testleri

- Tam kan sayımı
- Kan biyokimyası
- İdrar incelemesi
- INR / Protrombin zamanı
- CRP
- Prokalsitonin ***
- Akciğer grafisi

Diğer Lab testleri

Öykü - semptom ve bulgulara göre diğer testler iste

Toraks BT

- Kronik akciğer hastalığı
- Fungal enfeksiyon açısından yüksek riskli

Abdominal USG

Mikrobiyolojik Tanı

Kan kültürü

- En az iki set (İki ayrı venden)

SVK kültürü

- Her lümeninden

Boğaz kültürü*

İdrar kültürü

Diğer kültürler

Tanısal PCR testleri***

2018 Spain SEOM Guideline. Clinical and Translational Oncology (2019) 21:75–86

2018 Germany Guideline. W. J. Heinz. Ann Hematol (2017) 96:1775–1792

NA hastalarında süreç yönetimi

Enfeksiyon odağı?

- Var
- Yok

Hastanın risk durumu?

- Yüksek riskli
- Düşük riskli

Tedavi yeri?

- Ayaktan
- Hastanede

NA hastalarında RiSK sınıflaması

- NA hastalarında komplikasyon gelişimi ve prognozu belirleyen çok sayıda risk faktörü mevcut
- En kritik belirleyici **nötropeni süresi** ve **nötropeni derinliğidir**.

	Düşük Risk	Yüksek Risk
Nötropeni süresi	0-7 gün	≥8 gün
Nötropeni derinliği		≤100

Tablo 1: Febril ntropenik hastalarda yüksek risk ve düşük risk ile ilişkili kabul edilen zellikler	
Yüksek risk	Düşük risk
Allojenik transplantasyon	Yaş > 1 ve < 65
Böbrek yetmezliği	FN gelişmeden önce hastanede dışında olma
Solunum yetmezliği	Seyahat edebilecek kadar sağlıklı olma
Karaciğer yetmezliği	Ciddi ağrı veya mukozit yokluğu
çok, hemodinamik düzensizlik, intravenöz destek tedavisine gereksinim	Altta yatan hastalıkların kontrol altında olması
Abdominal ağrı, bulantı/kusma, ishal varlığı	CRP düzeyinin düşük olması
Kateter ilişkili enfeksiyon varlığı	Beklenen ntropeni sresinin kısa olması ve mm ³ 'teki lökosit sayısının > 100 olması
SSS enfeksiyonu varlığı	Aneminin hafif düzeyde olması
Nörolojik veya mental durumda bozulma	Trombosit sayısının > 75000 olması
HIV pozitifliği	Hastanın yalnız yaşamaması
48 saat içinde ölüm riski varlığı	Hastanın telefonu olması ve hastaneye yakın olması

Tablo 2: Talcott ve arkadaşları tarafından önerilen sınıflama (1980*)

Yüksek riskli	Grup 1	Halen hastanede yatan ve kanser nedeniyle tedavi edilen hastalar
	Grup 2	Hastane dışında olan alttta yatan hastalıkları remisyonda olan ancak ağrı, kusma gibi belirgin semptomları olan hastalar
	Grup 3	Hastane dışında olan, akut bir komorbid faktörü olmayan ancak kanseri kontrol altında olmayan hastalar
Düşük riskli	Grup 4	Komplike olmayan febril nötroopenik hastalar.

MASCC risk-indeks skorlama sistemi		
	Özellikler	Puan
1	Febril nötropenin geliştiği dönemde hastanın genel durumu : Hiç semptomu yok veya hafif semptomları var Orta düzeyde semptomları var Ciddi düzeyde semptomları var	5 3 0
2	Hipotansiyon yok (sistolik basınç ≥ 90 mmHg)	5
3	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) yok *	4
4	Solid tümör var veya hematolojik kanser var ama daha önce funga enfeksiyon geçirmemiş **	4
5	Parenteral sıvı gerektirecek düzeyde dehidratasyon yok	3
6	Febril nötropeni ortaya çıktığı sırada hastanede yatmıyor	3
7	Hasta 60 yaşından küçük	2
	<p>*KOAH: aktif kronik bronşit, amfizem, zorlu ekspirasyon volümünde azalma ve/veya oksijen desteğine ve/veya steroid tedavisine ve/veya bronkodilatatör tedavisine gereksinimi olma.</p> <p>** Funga enfeksiyon: kanıtlanmış funga enfeksiyon veya funga enfeksiyon şüphesiyle antifunga tedavi başlanması ¹⁰.</p>	

Multinational Association for Supportive Care in Cancer

(MASCC)

- 1994-1997 yıllarında tanımlandı
- 16 yaş üstü için uygun
- **Skorlama içinde**
 - Nötropeni süresi yok
 - Nötropeni derinliği yok

MASCC	Skor
Maksimum skor	26
Düşük risk	≥ 21
Yüksek risk	≤ 20

Tablo 4: MASCC skoruna göre düşük riskli ve yüksek riskli febril nütropenik hastalarda prognoz ile ilgili ölçütlerin karşılaştırılması ².

	Düşük risk (n=58)	Yüksek risk (n=22)
Ampirik antibiyotik tedavisine yanıt	% 81	% 9
Febril nütropenin komplikasyonsuz düzelmesi	% 98	% 14
Febril nütropeni düzelmeden ölüm	% 0	% 36

Tablo 5: MASCC skoruna göre yüksek riskli hastalarda skor seviyesi ile komplikasyon ve ölüm oranları arasındaki ilişki ².

Risk-indeks skoru	Komplikasyon gelişmeden düzelme	Ölüm
7 – 14	9/33 (% 27)	8/33 (% 24)
15 – 16	21/38 (% 55)	7/38 (% 19)
17 – 18	39/58 (% 67)	8/58 (% 14)
19 - 20	61/90 (% 68)	9/90 (% 10)

Table 4. The Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia

Explanatory Variable*	No. of Points
Eastern Cooperative Oncology Group performance status ≥ 2	2
Chronic obstructive pulmonary disease	1
Chronic cardiovascular disease	1
National Cancer Institute Common Toxicity Criteria mucositis of grade ≥ 2	1
Monocytes $< 200/\mu\text{L}$	1
Stress-induced hyperglycemia	2

*The six variables are integrated into a score ranging from 0 to 8, which classifies patients into three prognostic classes: low risk (0 points), intermediate risk (1 to 2 points), and high risk (≥ 3 points).

CISNE	Skor
Düşük risk	0
Orta risk	1-2
Yüksek risk	≥ 3
Skor aralığı	0 - 8

	ECOG Performans Skoru
Normal aktivite	0
Semptomatik, ancak hafif fiziksel aktivite	1
Günün yarısında yatakta, ancak kendi bakımını yapabilir	2
Günün yarısından fazlasında yatakta, ancak kendi bakımını az yapabilir	3
Yatağa bağımlı, bakımını yapamaz	4

NA hastalarında skorlama sistemi

Temel kullanım amacı:

ayaktan veya **yatarak** tedavi kararında yol gösterici

Tek başına skor ile karar vermek hatalı !!!

- MASCC ≥ 21 olan %11 olguda ciddi komplikasyon
- Talcott Grup 4 olan %7 olguda ciddi komplikasyon

Hasta bazında değerlendirme yapmak esastır !!!

Klinik, laboratuvar ve sosyal
bütün faktörler de göz önünde tutulmalı

	Solid kanser	Hematolojik kanser
Talcott	uygun	uygun
MASCC	uygun	uygun
CISNE	uygun	-----

Table 1. Additional Specific Clinical Criteria That May Be Used to Exclude Patients With Cancer Who Have Fever and Neutropenia From Initial Outpatient Care Even With a MASCC Score ≥ 21 ⁶

Category	Criteria
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> Presyncope/witnessed syncope Accelerated hypertension New-onset or worsening of hypotension Uncontrolled heart failure, arrhythmias, or angina Clinically relevant bleeding Pericardial effusion
Hematologic	<ul style="list-style-type: none"> Severe thrombocytopenia (platelets $< 10,000/\mu\text{L}$) Anemia (Hb < 7 g/dL or Hct $< 21\%$) ANC $< 100/\mu\text{L}$ of expected duration ≥ 7 days Deep venous thrombosis or pulmonary embolism
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> Unable to swallow oral medications New-onset or clinically relevant worsening of diarrhea Melena, hematochezia (hemorrhoid unrelated), or hematemesis Abdominal pain Ascites
Hepatic	<ul style="list-style-type: none"> Impaired hepatic function (aminotransferase values greater than five times ULN) or clinically relevant worsening of aminotransferase values Bilirubin > 2.0 mg/dL or clinically relevant increase in bilirubin level
Infectious	<ul style="list-style-type: none"> Presence of a clear anatomic site of infection (eg, symptoms of pneumonia, cellulitis, abdominal infection, abnormal imaging or microbial laboratory cultures)* Any evidence of severe sepsis† Allergies to antimicrobials used for outpatient treatment Antibiotics ≤ 72 hours before presentation Intravascular catheter infection

Spesifik Klinik Kriterler

Spesifik Klinik Kriterler

Neurologic	Altered mental status/sensorium or seizures Presence or concern for CNS infection or noninfectious meningitis Presence or concern for spinal cord compression New or worsening neurologic deficit
Pulmonary/Thorax	Tachypnea or hypopnea Hypoxemia, hypercarbia Pneumothorax or pleural effusion Presence of cavitory lung nodule or imaging findings suggestive of an active intrathoracic process
Renal	Impaired renal function (creatinine clearance \leq 30 mL/min) or oliguria or clinically relevant worsening renal function (as determined by the treating physician) New onset of gross hematuria Urinary obstruction or nephrolithiasis Clinically relevant dehydration Clinically relevant electrolyte abnormalities, acidosis, or alkalosis (requiring medical intervention)
Other significant comorbidity	Presence of a major abnormality in regard to organ dysfunction, comorbid conditions, vital signs, clinical signs or symptoms, or laboratory or imaging data Any relevant clinical worsening (as determined by the treating physician) of organ dysfunction, comorbid condition, vital signs, clinical signs or symptoms, or laboratory or imaging data Physically or medically frail (as determined by the treating physician) Pregnant or nursing Need for intravenous pain control Fractures, injuries, or the need for emergent radiation therapy



30 - 60 dakika

**FN hastalarında ilk antibiyotik dozu
ne zaman verilmelidir?**

Bazı çalışmalarda antibiyotik başlama zamanı ile;

- Mortalite
- Hastanede yatma süresi

arasında anlamlı bir ilişki mevcut.

Başlangıç ampirik anti-mikrobik spektrumu hangi etkenleri kapsamalıdır?

Ampirik anti-mikrobik tedavi spektrumu genel olarak aşağıdaki etkenleri kapsamalıdır:

- Entobacterales
- P. aureginosa
- S. aureus
- Streptekok

Parenteral Antibiyotikler

Piperasilin-Tazobaktam

İmipenem

Meropenem

Sefepim

Seftazidim

Doripenem*

Seftazidim-Avibaktam*

Seftolozan- Tazobaktam*

Sefozopran*

**NA olgularında ampirik tedavide etkinliği konusunda henüz yeterli veri yok*

Oral antibiyotikler

Amoksisilin Klavunat + Siprofloksasin

Klindamisin + Siprofloksasin

Levofloksasin

Moksifloksasin*

Anti psödomonal etkinlik?

Sefuroksim Aksetil + Siprofloksasin

Başlangıç ampirik anti-mikrobik tedavi spektrumu genel olarak aşağıdaki etkenleri kapsamalıdır:

- **Entobacterales**
- **P. aureginosa**
- **S. aureus**
- **Streptokokları**

Enfeksiyon odağı belirli olan hastalarda, bu etkenlere ilave olarak; başlangıç ampirik antibiyotik tedavisi

öngörülen diğer etkenleri de kapsamalıdır.

- Perianal apse: Anaeroplara
- Santral kateter: MRSA

Yüksek riskli ve özellikle unstabil hastalarda, dirençli bakteriler ile kolonizasyon varsa; başlangıç ampirik antibiyotik tedavisi kolonizan etkenleri de kapsamalıdır

MRSA:

- Vankomisin, Teikoplanin, Linezolid, Daptomisin

VRE:

- Daptomisin veya Linezolid

ESBL pozitif Enterobacterales:

- İmipenem veya Meropenem

Karbapenem dirençli Klebsiella:

- Polimiksin veya Tigesiklin

BAŞLANGIÇ Ampirik tedavisi planlarken hangi durumlarda MRSA kapsam içine alınmalıdır?

NA başlangıç tedavisinde MRSA, VRE gibi dirençli Gram pozitifler ampirik tedavi spektrumu içinde yer almaz.

Başlangıç Ampirik tedaviye Vankomisin*** eklenmesi gereken durumlar

- Ciddi mukozit
- Cilt – yumuşak doku enfeksiyonu
- Kateter enfeksiyonu
- Yabancı cisim enfeksiyonu

Vankomisine Alternatif

Linezolid

- Enfeksiyon odağı pnömoni veya yumuşak doku enfeksiyonu ise uygun.

Kateter enfeksiyonunda ÖNERİLMEZ

Enfeksiyon odağı kateter enfeksiyonu ise uygun.

Pnömonide ÖNERİLMEZ

2-3 içinde, kültürlerde Gram pozitif etken sinyali yoksa;
Vankomisin kesilebilir

2010 IDSA Guideline. Freifeld et al. CID 2011;51(15 February)

2018 German Guideline. W. J. Heinz. Ann Hematol (2017) 96:1775–1792

2018 Spain SEOM Guideline. Clinical and Translational Oncology (2019) 21:75–86

Başlangıçta anti-psödomonal kombinasyon tedavisi



Başlangıç ampirik anti-mikrobik tedavi spektrumu genel olarak aşağıdaki etkenleri kapsamalıdır:

- Entobacterales
- P. aureginosa
- S. aureus
- Streptokokları

ÇİD bakterilerle enfeksiyon oranı yüksek ünitelerde, özellikle yüksek riskli hastalarda;

kültür sonuçları çıkana kadar

başlangıç antibiyotik tedavi kombinasyon şeklinde verilebilir

Meropenem + Amikasin

İmipemem + Amikasin

Meropenem + Siprofloksasin vb

Hastanede Tedavi

- Ampirik tedavi devam eder
- Kültür sonuçları ile tedavi revizyonu

Belirgin bir enfeksiyon odağı yok.

- Ateş düştü, klinik düzeliyor, nötrofil sayısı $\geq 500/\text{mm}^3$:
- En az 48-72 saat klinik iyilik halinden sonra tedavi kesilebilir

Spesifik enfeksiyon odağı mevcut:

- Odağın standart tedavi süresine göre tedavi verilir

Hastanede Tedavi

Klinik stabil ama ateş devam ediyor:

- Ayrıntılı değerlendirme (sorgu, muayene, lab test, görüntüleme, mikrobiyolojik inceleme vs)
- İzleme devam: **NA olgularında ateşin düşme süresi ortalama 4-5 gün !!!**

Klinik stabil değil, ateş devam ediyor:

- Yeni belirti bulgu varsa, ampirik antibiyotiklerin revizyonu yapılabilir.
 - Başlangıç tedavisinin spektrumu yetersiz olabilir
 - Etkenler başlangıç antibiyotiklere dirençli olabilir.
 - Tedavi değişikliği (eskalasyon) bu çerçevede planlanmalıdır.

Table 5 Antimicrobial agents suitable for 1st- and 2nd-line therapies

Risk groups	2017 Almanya Rehberi	
	Standard risk (≤ 7 days)	High risk (≥ 8 days)
First-line	<p>Outpatient therapy possible:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amoxicillin/clavulanate + ciprofloxacin • Clindamycin + ciprofloxacin • Cefuroxime axetil + ciprofloxacin • Moxifloxacin <p>Hospitalization required:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ceftazidime, cefepime • Piperacillin/tazobactam • 3rd/4th-generation cephalosporin + aminoglycoside 	<ul style="list-style-type: none"> • Piperacillin/tazobactam • Ceftazidime, cefepime • Imipenem, meropenem
2nd-line, if indicated	<ul style="list-style-type: none"> • Imipenem, meropenem • After failure of outpatient regimen also consider piperacillin/tazobactam 	<ul style="list-style-type: none"> • After piperacillin/tazobactam or ceftazidime or cefepime: imipenem, meropenem • After imipenem or meropenem: addition of vancomycin or teicoplanin or aminoglycoside^a <i>plus</i> • Mold-active antifungal

Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β -Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia*

Pranita D. Tamma,¹ Samuel L. Aitken,² Robert A. Bonomo,¹

Clinical Microbiology and Infection 28 (2022) 521–547



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com



Guidelines

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine)

Mical Paul^{1,2,§}, Elena Carrara^{3,§}, Pilar Retamar^{4,5}, Thomas Tängdén⁶, Roni Bitterman^{1,2},

Table 2Potential *in vitro* activity of antibiotics against target carbapenem-resistant Gram-negative bacteria and approved indications

	CRAB	ESBLs	CRPA non-MBL	CRE non-CP	CRE-KPC	CRE-OXA-48	CRE-MBL	Current clinical indications/approval
New antibiotics								
Ceftolozane-tazobactam	No	Yes	Yes	No	No	No	No	FDA and EMA approved for cUTI, cIAI, HAP and VAP
Ceftazidime-avibactam	No	Yes	Yes	+/-	Yes	Yes	No	FDA and EMA approved for cIAI and cUTI, HAP and VAP, and (in EMA only) for the treatment Gram-negative infections in patients with limited treatment options
Meropenem-vaborbactam	No	Yes	No	+/-	Yes	No	No	FDA approved for cUTI, EMA approved for cUTI, HAP and VAP, and for the treatment Gram-negative infections in patients with limited treatment options
Imipenem-cilastatin/ relebactam	No	Yes	Yes	+/-	Yes	No	No	FDA approved for cUTI and cIAI; EMA approved for HAP and VAP and for BSI with a suspected respiratory source, and for the treatment Gram-negative infections in patients with limited treatment options
Plazomicin	No	Yes	+/-	Yes	Yes	Yes	+/-	FDA approval cUTI, EMA application withdrawn
Eravacycline	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	FDA and EMA approved for cIAI
Cefiderocol	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	FDA cUTI, HAP and VAP; EMA for the treatment of infections due to aerobic Gram-negative organisms in adults with limited treatment options
Old antibiotics								
Polymyxins	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	FDA: serious infections caused by susceptible strains, when less potentially toxic drugs are ineffective or contraindicated. EMA: treatment of serious infections due to aerobic Gram-negative pathogens in patients with limited treatment options
Aminoglycosides	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	EMA and FDA: for the treatment of a variety of bacterial infections
Fosfomycin iv	No	Yes	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	EMA: to treat serious infections when other antibiotic treatments are not suitable. FDA: under review
Aztreonam	No	No	+/-	No	No	No	+/-	EMA and FDA: for the treatment of infections caused by susceptible Gram-negative microorganisms
Tigecycline	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	EMA and FDA: complicated SSTI and IAI (FDA also CAP)
Temocillin	No	Yes	No	No	+/-	No	No	EMA and FDA: orphan drug status for the treatment of infections caused by <i>Burkholderia cepacia</i> in patients with cystic fibrosis

Ampirik Antifungal Tedavi

5-7 gün

Uygun antibiyotik tedavisine rağmen;
ateş devam ediyor/yeniden ortaya çıktı

Düşük Riskli Hastalarda
fungal enfeksiyon nadirdir.

**Ampirik Anti-fungal tedavi
sadece Yüksek Riskli Hastalarda
önerilir**

NA olgularında fungal etkenler

Candida

Aspergillus

Mucor

Anti-fungal tanısal testler

- Akciğer Yüksel Rezolüsyonlu BT (HRCT)
- Galactomannan (serum)*
- 1-3 Beta-D Glucan (serum)*
- Aspergillus PCR (serum)*

*

- Anti fungal tedavi alanlarda duyarlılık düşük
- Yalancı pozitiflik:
 - B-laktam antibiyotik,
 - Parenteral nutrisyon,
 - İntestinal mukozit
 - Kan ürünleri transfüzyonu

Table 6 Recommendations for empirical antifungal therapy in high-risk neutropenic patients without prior *Aspergillus*-active antifungal prophylaxis and fever persisting for ≥ 96 h

	Level	Evidence
cAmB	D	I
ABLC	D	I
ABCD	D	I
L-AmB	A	I
Caspofungin	A	I
Itraconazole IV	C	I
Micafungin	C	I
Voriconazole	B	I

c-AmB conventional amphotericin B (=deoxycholate AmB), *ABCD* amphotericin B colloidal dispersion, *ABLC* amphotericin B lipid complex, *L-AmB* liposomal amphotericin B, *IV* intravenous

Öncesinde
anti-fungal PROFİLAKSİ almıyor

L-AmB veya Caspofungin

Öncesinde
anti-fungal (AZOL)
PROFİLAKSİ alıyor

L-AmB veya Caspofungin

Ampirik antibiyotik tedavisi ne zaman sonlandırılmalıdır?

Düşük Riskli Hasta

Belirgin bir enfeksiyon odağı yok, ateş düştü, klinik düzeliyor,

nötrofil sayısı $\geq 500/\text{mm}^3$

- En az 48-72 saat klinik iyilik halinden sonra tedavi kesilebilir
(German Guideline)

Belirgin bir enfeksiyon odağı yok, ateş düştü, klinik düzeliyor,

nötrofil sayısı halen $500/\text{mm}^3$ altında

- En az 7 gün ateşsiz dönem sonunda kesilebilir

Ampirik antibiyotik tedavisi ne zaman sonlandırılmalıdır?

Yüksek Riskli Hasta

**German
Guideline 2017**

En az 7 günlük ateşsiz dönem sonunda kesilebilir.

Alternatif: Kinolon profilaksisi ile devam edilebilir.

ECIL

En az 3 gün klinik iyilik ve en az 48 saat ateşsiz dönem sonunda kesilebilir

**IDSA
ESMO**

Nötrofil sayısı $\geq 500/\text{mm}^3$ olana kadar devam edilmelidir.

Alternatif: Klinik olarak stabil hastada başlangıç antibiyotik tedavisi kesilip, nötrofil sayısı $\geq 500/\text{mm}^3$ olana kadar oral kinolon profilaksisi verilebilir (IDSA 2010)

Early discontinuation of antibiotics vs continuation until neutropenia resolved (Review)

Stern A, Carrara E, Bitterman R, Yahav D, Leiberman A, et al. (2018)

Main results

We included eight studies with a variable design and published between 1990 and year 2000. All studies included patients with febrile neutropenia and documented infections.

We found no significant differences in mortality (RR 1.38, 95% CI 0.85 to 2.23).

The number of fever days was significantly lower for people in the short-antibiotic treatment arm compared to the long-antibiotic treatment arm (mean difference -0.64, 95% CI -0.96 to -0.32; $I^2 = 30\%$). In all studies, total antibiotic days were fewer in the intervention arm by three to seven days compared to the long antibiotic therapy. We found no significant differences in the rates of clinical failure (RR 1.23, 95% CI 0.85 to 1.77; very low-certainty evidence). We downgraded the certainty of the evidence for clinical failure due to variable and inconsistent definitions of clinical failure across studies, possible selection bias, and wide confidence intervals. There was no significant difference in the incidence of bacteraemia occurring after randomisation (RR 1.56, 95% CI 0.91 to 2.66; very low-certainty evidence), while the incidence of any documented infections was significantly higher in the short-antibiotic therapy arm (RR 1.67, 95% CI 1.08 to 2.57). There was no significant difference in the incidence of invasive fungal infections (RR 0.86, 95% CI 0.32 to 2.31) and development of antibiotic resistance (RR 1.49, 95% CI 0.62 to 3.61). The data on hospital stay were too sparse to permit any meaningful conclusions.

Standart Tedavi Süresi (KISA)**X****Nötropeniden çıkana kadar
UZUN süreli tedavi****Mortalite:**

Gruplar arasında fark yok

Bakteremi sıklığı:

Gruplar arasında fark yok

Ateşli gün süresi:

Uzun süreli tedavide daha uzun !!! ???

İnvazif Fungal enfeksiyon sıklığı:

Gruplar arasında fark yok

Yazarların Yorumu

- Çalışmalarda vaka seçimi açısından bias mevcut.
- Bu sorunun kanıta dayalı yanıtı henüz belirsiz.

and had documented

mortality to low due

Ayaktan FN Hastası nasıl takip edilmelidir?



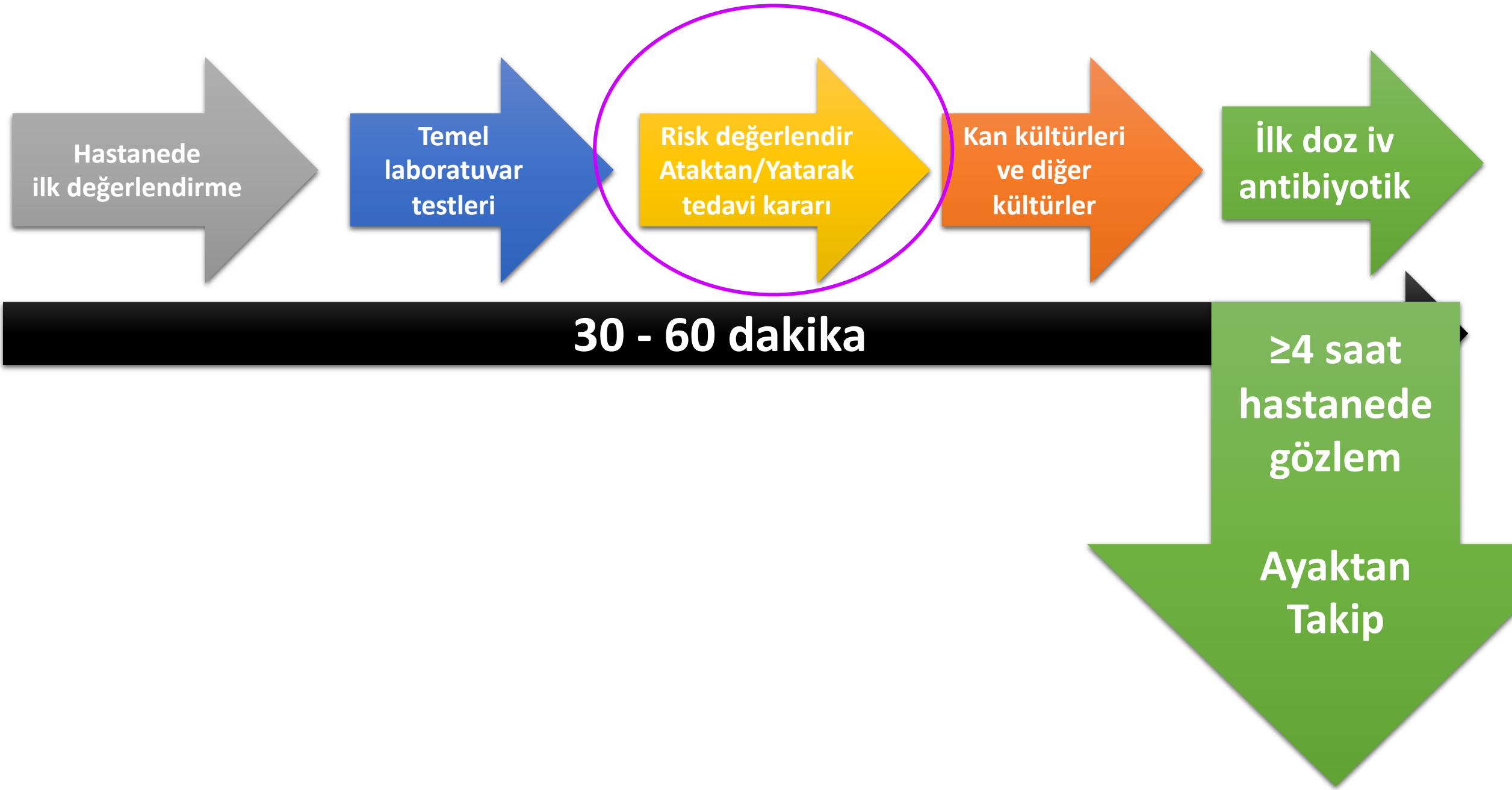
VOLUME 36 • NUMBER 14 • MAY 10, 2018

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

A S C O S P E C I A L A R T I C L E

Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update

Randy A. Taplitz, Erin B. Kennedy, Eric J. Bow, Jennie Crews, Charise Gleason, Douglas K. Hawley, Amelia A. Langston, Loretta J. Nastoupil, Michelle Rajotte, Kenneth Rolston, Lynne Strasfeld, and Christopher R. Flowers



Hangi FN hastalarını ayaktan takip etmek uygundur?

	Düşük Riskli Hasta
Klinik değerlendirme kriterleri	Belirgin risk yok
MASCC	≥ 21
Talcott	Grup 4
CISNE (Solid tümör)	≤ 2

Risk Skorlamasına göre «düşük riskli» görünseler bile; hangi hastalar ayaktan tedavi için uygun değildir?

Klinik Özellikler

- Kinolon dirençli Gram negatif patojenler ile enfeksiyon
- MRSA; VRE, S. maltophilia gibi dirençli bakteriler ile kolonizasyon/enfeksiyon
- Hematolojik kök hücre nakli
- Akut lösemi indüksiyon tedavisi

Fiziksel ve Sosyal Özellikler

- Hastaneye **uzak mesafede** ikamet
- Evde **yalnız** yaşıyor
- **Telefon** yok
- **Kooperasyon ve işbirliği** yetersiz

Ayaktan izlenmesi planlanan FN hastalarında hangi antibiyotikler tercih edilmelidir?

İlk tercih	Alternatif (penisilin alerjisi)
Amoksisilin- Klavunat + Siprofloksasin	Klindamisin + Siprofloksasin
veya	
Amoksisilin- Klavunat + Levofloksain	

Table 5 Antimicrobial agents suitable for

Risk groups

Standard risk (≤ 7 days)

- First-line Outpatient therapy possible:
- Amoxicillin/clavulanate + ciprofloxacin
 - Clindamycin + ciprofloxacin
 - Cefuroxime axetil + ciprofloxacin
 - Moxifloxacin

2018 German Guideline. W. J. Heinz. Ann Hematol (2017) 96:1775–1792

2018 IDSA - ASCO Guideline. Outpatient Management of FN. J Clin Oncol 36:1443-1453.

Ayaktan takip edilen NA hastası hangi durumlarda hastaneye başvurmalıdır?

- 48-72 saatlik antibiyotik tedavine rağmen **halen 38 C ateş** mevcut
- Ateş düştükten bir süre sonra **yeniden yükseldi**
- **Yeni belirti/bulgular** ortaya çıktı.
- Oral antibiyotikleri **tolere edemiyor**.
- Kültürlerde **üreme var**. Antibiyotik revizyonu gerekli oldu.

2018 IDSA/ASCO Guideline. Outpatient Management of NF. Clin Oncol 36:1443-1453

2018 Spain SEOM Guideline. Clinical and Translational Oncology (2019) 21:75–86

FN hastalarında hangi skor sisteminin daha uygundur?

Table 5. Test Performance Characteristics for CISNE, MASCC Index, and Talcott's Rules in a Population of Seemingly Stable Patients With Solid Tumors.³

Scale	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	pLR	nLR	AUC-ROC (95% CI)
CISNE (cutoff ≥ 3)	77.7	78.4	36.1	95.7	3.6	0.28	0.868 (0.827 to 0.903)
MASCC (< 21 points)	34.8	86.9	29.3	89.6	2.67	0.75	0.721 (0.669 to 0.768)
MASCC (< 24 points)	64.4	68.6	24.1	92.6	2.05	0.52	
Talcott (high risk)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0.652 (0.598 to 0.703)

Abbreviations: AUC, area under the curve; CISNE, Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia; MASCC, Multinational Association for Supportive Care in Cancer; nLR, negative likelihood ratio; NPV, negative predictive value; NR, not reported; pLR, positive likelihood ratio; PPV, positive predictive value; ROC, receiver operator characteristic.

Anti-BAKTERİYEL profilaksi kimlere verilmelidir?

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

Alison G. Freifeld,¹ Eric J. Bow,² 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

- **Yüksek riskli hastalara verilebilir.**
 - Ciddi (nötrofil sayısı 100 altında) ve
 - Uzun süreli (≥ 7 gün) nötropeni beklenen
- **Düşük riskli hastalarda endikasyon yok !!!**
- **Siprofloksasin veya Levofloksasin ile geniş tecrübe mevcut**
- Levofloksasin **oral viridan Streptekoklara** etkili
 - Ciddi mukozit varlığında tercih nedeni



ELSEVIER

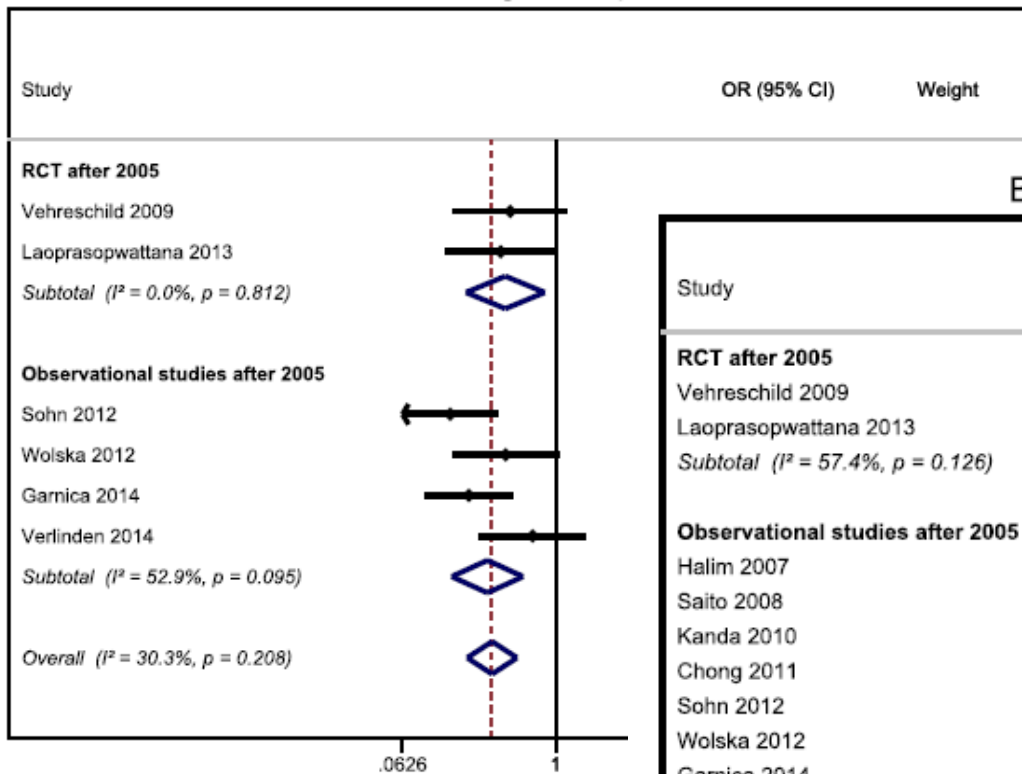
Fluoroquinolone p
haematological car
neutropenia: ECIL
previous guideline

Florokinolon profilaksisi

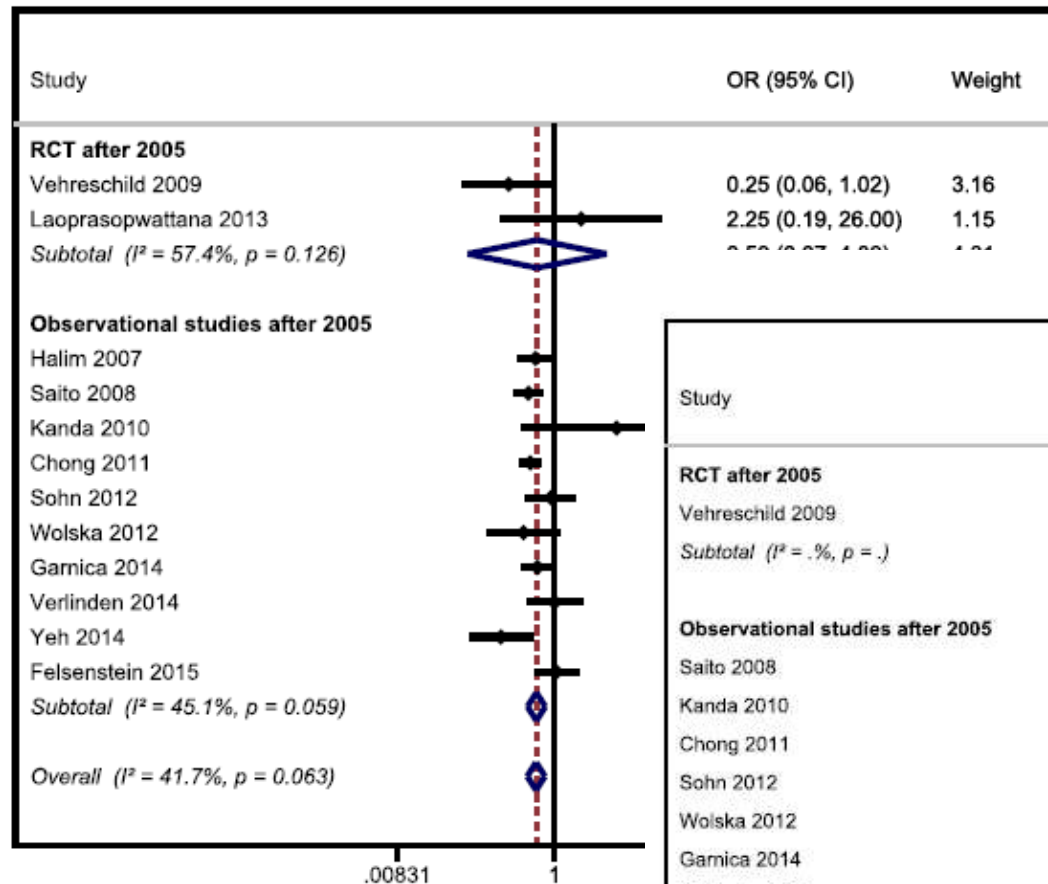
- İlk defa 2005 yılında ECIL toplantısında tartışıldı.
- 2007 yılında öneri yayınlandı
- Gram negatiflerde %20 kinolon direnci olan popülasyonlarda bile etkin olduğu görüldü
- Güncel **6 rehberin 5'i** yüksek riskli hastalarda kinolon profilaksisi öneriyor
- Son yıllarda artan direnç nedeniyle öneri gözden geçirildi

	Ods oranı
Mortaliteye etki	pooled OR 1.01 , 95%CI 0.73–1.41
KDI'de azalma	pooled OR 0.57 , 95%CI 0.43–0.74
Nötropeni döneminde ateş epizodu	OR 0.32 , 95%CI 0.20–0.50
Bir epizot önlenmesi için gereken tedavi sayısı	15

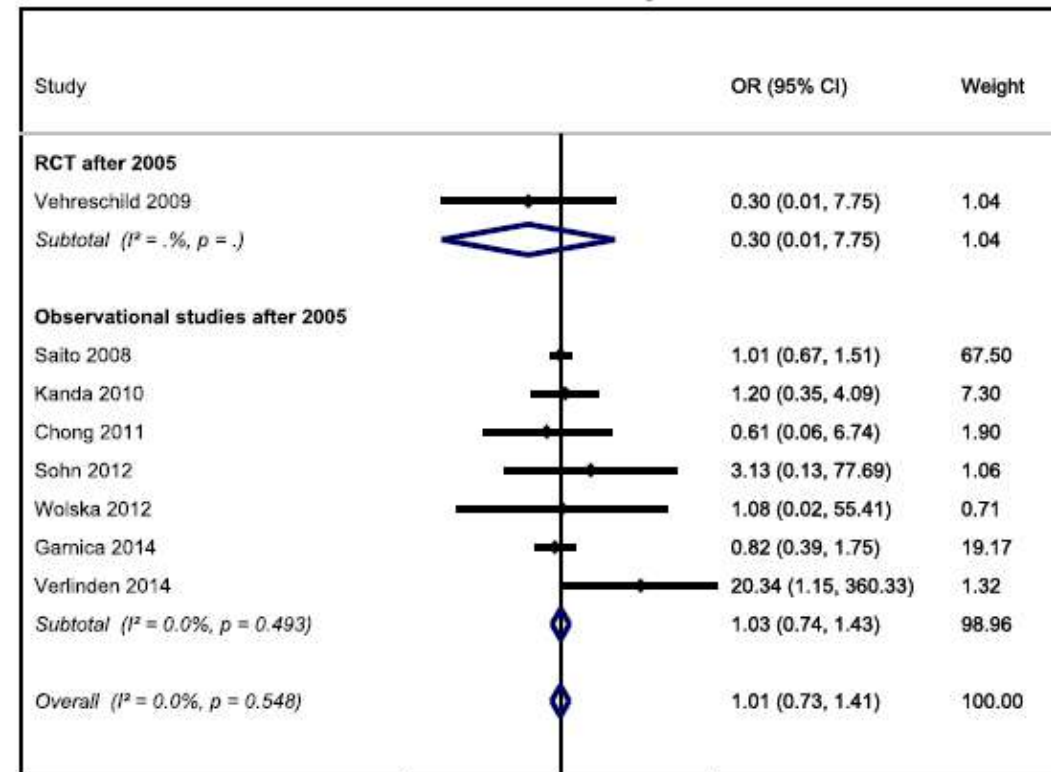
Fever during Neutropenia



Bloodstream Infections



Overall Mortality



Avantaj

KDİ atak sayısını azaltıyor

- KDİ insidansı zaten düşük ünitelerde bu etki anlamlı olmayabilir!
- Bir atak önlemek adına çok sayıda kişiye profilaksi vermek gerekebilir!

NA atak sayısını azaltıyor

- NA nedeniyle b...
spektrumlu a...
kullanımı azalıyor

**Mevcut veriler
kinolon profilaksisi lehine
ağır basıyor!**

Dezavantaj

• Mortalite değişmiyor

- Kinolon dirençli veya ÇİD bakteri kolonizasyonu artıyor
 - Sadece birkaç çalışmada...
...terildi !!!

...atif bakterilerde

...ci artıyor

...nımı VRE, MRSA

...ması ile ilişkili

Antifungal profilaksi kimlere verilmelidir?

İnaziv **Candida** enfeksiyonu açısından belirgin risk taşıyan hastalar

- Allojenik kök hücre nakli yapılan hastalar
- Akut lösemi indüksiyon (remisyon/salvaj) kt. alan hastalar

İnaziv **Aspergillozis** açısından belirgin risk taşıyan hastalar

- AML için yoğun kt alan hastalar
- MSD

OVERALL INFECTION RISK IN PATIENTS WITH CANCER ^a	DISEASE/THERAPY EXAMPLES	ANTIFUNGAL PROPHYLAXIS ^{f,i}	DURATION
INTERMEDIATE TO HIGH	ALL	Consider: • Fluconazole ^m or Micafungin • Amphotericin B products ⁿ (category 2B)	Until resolution of neutropenia
	MDS (neutropenic) AML (neutropenic)	Consider: • Posaconazole ^m (category 1) • Voriconazole ^m , Fluconazole ^m , Micafungin, or Amphotericin B products ⁿ (all category 2B)	
	Autologous HCT with mucositis ^j	Consider: • Fluconazole ^m or Micafungin (both category 1)	
	Autologous HCT without mucositis	Consider no prophylaxis (category 2B)	
	Allogeneic HCT (neutropenic) See Antipneumocystis Prophylaxis (INF-6*)	Consider: • Fluconazole ^m or Micafungin (both category 1) • Voriconazole ^m , Posaconazole ^m , or Amphotericin B product ⁿ (all category 2B)	Continue during neutropenia and for at least 75 d after transplant
Significant GVHD ^k See Antipneumocystis Prophylaxis (INF-6*)	Consider: • Posaconazole ^m (category 1) • Voriconazole ^m , Echinocandin, Amphotericin B products ⁿ (all category 2B)	Until resolution of significant GVHD	

KEY: ALL = acute lymphoblastic leukemia, AML = acute myeloid leukemia, MDS = myelodysplastic syndromes, GVHD = graft-versus-host disease, HCT = hematopoietic cell transplant, HSV = herpes simplex virus

NCCN

Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016

Clinical Practice Guidelines in Oncology

Lindsey Robert Baden, MD; Sankar Swaminathan, MD; Michael Angarone, DO; Gayle Blouin, PharmD, BCOP; Bernard C. Camins, MD; Corey Casper, MD, MPH;

Table 6 Recommendations for empirical antifungal therapy in high-risk neutropenic patients without prior *Aspergillus*-active antifungal prophylaxis and fever persisting for ≥ 96 h

	Level	Evidence
cAmB	D	I
ABLC	D	I
ABCD	D	I
L-AmB	A	I
Caspofungin	A	I
Itraconazole IV	C	I
Micafungin	C	I
Voriconazole	B	I

c-AmB conventional amphotericin B (= deoxycholate AmB), *ABCD* amphotericin B colloidal dispersion, *ABLC* amphotericin B lipid complex, *L-AmB* liposomal amphotericin B, *IV* intravenous

KSF mortaliteyi azaltır mı?

Prevention of febrile neutropenia: prophylaxis with G-CSF

The risk of developing FN must be evaluated on a case-by-case basis at the beginning of each cycle of chemotherapy [44]. Primary prophylaxis with G-CSF is recommended when the likelihood of developing FN is $> 20\%$ [2, 11, 45, 46], having demonstrated a decrease in incidence, duration, and severity, without significantly affecting tumor response or survival [I, A] [35, 47]. In patients with an intermediate level of risk (10–20%), the indication of prophylaxis with



Granülosit koloni stimulan faktörü (G-CSF) kimlere verilmelidir?

Non-miyeloid kanserlerde kemoterapiye bağlı nötropeni gelişimin önlemek için verilebilir.

- Nötropeni gelişme riski %20 den fazla ise önerilir
- %10-20 risk olgu bazında değerlendirilmeli

NA olgularında rutin olarak önerilmez.

Uzun süreli nötropeni yüksek riskli hastalar için uygun

Yarar:

- Nötropenik ateş sıklığı
- Süresi
- Şiddeti azalıyor !!!
- Mortalite değişmiyor !!!

TABLE 3. Risk Assessment for Febrile Neutropenia for Prophylaxis with G-CSF⁷

RISK FACTORS
Disease
Type of chemotherapy
Dose intensity of chemotherapy (high-dose, dose-dense, standard-dose)
Treatment intent (curative or palliative)
PATIENT RISK FACTORS ^a
Prior chemotherapy or radiation therapy
Persistent neutropenia
Bone marrow involvement by tumor
Recent surgery and/or open wounds
Liver dysfunction (bilirubin >2.0)
Renal dysfunction (creatinine clearance <50)
Age >65 years, receiving full chemotherapy dose intensity
HIV infection
Poor performance status

^aAt least 1 factor needed for prophylactic use of G-CSF for those at intermediate risk of febrile neutropenia.
G-CSF indicates granulocyte colony-stimulating factor.

2010 IDSA Guideline for febrile neutropenia. CID 2011;52 (15 February)

2018 German Guideline. W. J. Heinz. Ann Hematol (2017) 96:1775–1792

FN rehber önerileri ile gerçek yaşam verileri ne ölçüde uyumlu

Bone Marrow Transplantation (2020) 55:1588–1594
<https://doi.org/10.1038/s41409-020-0811-y>



ARTICLE



Current antimicrobial practice in febrile neutropenia across Europe and Asia: the EBMT Infectious Disease Working Party survey

Anke Verlinden¹ · Malgorzata Mikulska² · Nina Simone Knelange³ · Dina Averbuch⁴ · Jan Styczynski⁵ · on behalf of the Infectious Diseases Working Party (IDWP) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Group (EBMT)

Asya ve Avrupa'dan 194 merkez ile anket yoluyla sürveyans.

Antibiotic policies on prophylaxis and empirical therapy

Antibiotic policies on prophylaxis and empirical therapy

Fluoroquinolone prophylaxis being used	109/191 (57.1%)
Co-trimoxazole prophylaxis being used	172/191 (89.1%)
Combination therapy empirically in first line in stable patients without history of resistant pathogens	71/190 (37.4%)
Duration ≤ 3 days	24/68 (35.3%)
Duration ≥ 10 days	13/68 (19.1%)
First-line empiric antibiotic	
Piperacilline/tazobactam	117/189 (61.9%)
Fourth-generation cephalosporins	28/189 (14.8%)
Third-generation cephalosporins	18/189 (9.5%)
Carbapenems	20/189 (10.6%)
Other	6/189 (3.2%)

How long is antibiotic therapy generally continued

Positive blood culture

Kan kültüründe üreme var

<7 days

2/182 (1.1%)

7–10 days

51/182 (28.0%)

11–14 days

63/182 (34.6%)

15–21 days

11/182 (6.0%)

Until end of neutropenia

55/182 (30.2%)

Clinically documented infection

Enfeksiyon odağı saptandı

<7 days

4/182 (2.2%)

7–10 days

57/182 (31.3%)

11–14 days

63/182 (34.6%)

15–21 days

7/182 (3.8%)

Until end of neutropenia

51/182 (28.0%)

Fever of unknown origin

Enfeksiyon odağı belirsiz

<7 days

32/182 (17.6%)

7–10 days

60/182 (33.0%)

11–14 days

27/182 (14.8%)

15–21 days

3/182 (1.6%)

Until end of neutropenia

60/182 (33.0%)

Akılda kalanlar....

Nötropenik ateş önemli bir sağlık sorunudur.

Tanı, tedavi ve izlem süreçleri için;
hastanın ayrıntılı değerlendirmesi çok önemli

İlk antibiyotik dozu **30-60 dakika** içinde verilmeli

Dirençli bakteri enfeksiyonlarının tedavisi zor.

Rehber önerileri izlenmeli

Antibiyotik seçimi ve süresi **hasta bazında** karar verilmeli

Teşekkürler....