

FEBRİL NÖTROPENİ

? Ne Zaman Deęiřtir?

? Ne Zaman Kes?

— Antimikrobiyal Tedavide Karar Anları —



Dr Güle ÇINAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD



Erken uygun antibiyotik=Sağkalım avantajı



Gereksiz geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı → Direnç & Toksisite



Risk Sınıflaması



KARAR ANI: Devam mı?

İlk 72 Saat
Tedaviye Yanıt Değerlendirme

Klinik yanıt var
Ateş düşüyor
Stabil hemodinami
Odağa ait kötüleşme yok
Tedaviye devam

Persistan ateş
Ne anlama gelir?

	Karşılaştırılan Gruplar	Ortalama Ateş Düşme Süresi (Gün)	3. Gün Ateşsiz Kalma Oranı	7. / 10. Gün Ateşsiz Kalma	Temel Klinik Sonuç
Cordonnier ve ark.	Sefepim vs. Seftazidim + Amikasin	3 Gün (Yanıt verenlerde)	<%30	Veri yok	3. günde ateşin devam etmesi başarısızlık sayılmamalıdır.
Akan ve ark. / Pizzo ve ark.	Sefepim (± Amikasin)	4 - 5 Gün	%39	%70 (7. gün) / %83 (10. gün)	Ateş yanıtı zamana yayılır; nötropeni süresi en belirleyici faktördür.
Ghalaut ve ark.	Sefepim vs. Seftazidim	5.5 ± 2.8 gün (Sefepim) / 6.3 ± 2.3 gün (Seftazidim)	~%35-40	~%60 (Genel Başarı)	Hematolojik kanserlerde ateşin düşmesi 1 haftaya kadar uzayabilir.
Piperasilin-Tazobaktam Çalışmaları	Pip-Tazo vs. Karbapenemler	3.5 - 4.2 Gün	%45 - %50	%85+ (10. gün)	Geniş spektrumlu beta-laktamlar benzer ateş yanıt sürelerine sahiptir.
Meta-Analizler (2024-2025)	Monoterapi vs. Kombinasyon	4.0 Gün	%40 - %55	%90 (Klinik Kür)	Kombinasyona aminoglikozid eklenmesi ateş düşme hızını anlamlı değiştirmez.

ECIL 10 DE-ESKELASYON YAKLAŞIMI

Durum / Endikasyonlar

1) Sepsis / Septik şok

2) Dirençli bakteri ile bilinen kolonizasyon

3) Dirençli bakteri ile geçirilmiş infeksiyon öyküsü

4) Ateşli nötropeni başlangıcında dirençli patojenlerin düzenli görüldüğü merkezler

Önerilen Tedavi Stratejileri

1) Karbapenem monoterapisi

2) Anti-psödomonal beta-laktam + aminoglikozid kombinasyonu

3) **Duyarlılık testine göre şüphelenilen kolonize patojeni hedefleyen Beta-laktam**

4) Gram-pozitif risk faktörleri varsa; glikopeptid veya yeni ajanlar ile erken Gram-pozitif kapsama

De-eskalasyon (Başlangıçta ve 72-96 saatte klinik stabil)

ECIL 10	Klinik / mikrobiyolojik olarak belgelenmiş infeksiyonu olmayan	Klinik / mikrobiyolojik olarak belgelenmiş infeksiyonu olan
Ateşsiz	Kombinasyonda Aminoglikozid / Gram pozitif etkili ajan varsa kesmeyi düşün BIIuh Karbapenem / yeni B-laktamlardan birini kullanıyorsa sefepim, seftazidim, piperasilin-tazobaktam, sefoperazon-sulbaktama daraltmayı düşün BIIuh	Antibiyotik tedavisinin uygunluğunu değerlendir Kombinasyonda Aminoglikozid / Gram pozitif etkili ajan varsa kesmeyi düşün BIIuh
Ateşli	Kombinasyonda Aminoglikozid / Gram pozitif etkili ajan varsa kes BIII Aynı B-laktamla devam et ya da sefepim, seftazidim, piperasilin-tazobaktam, sefoperazon-sulbaktama daraltmayı düşün BIII	Ayrıntılı değerlendir BIIuh

Persistan ateş ne anlama gelir?

İnfeksiyöz Nedenler

- **Fırsatçı Mantar İnfeksiyonları:** Özellikle *Aspergillus* veya *Candida*
- **Dirençli Bakteriler:** MRSA, VRE, GSBL (+) suşlar veya Karbapenem dirençli enterobakteriler
- **İnfeksiyon Odağı:** Kateter infeksiyonları, apseler, *Clostridioides difficile* koliti veya sinüzit
- **Viral İnfeksiyonlar:** HSV, CMV veya solunum yolu virüsleri

Non-infeksiyöz Nedenler

- **Altta yatan malignitenin progresyonu veya tümör lizis sendromu**
- **İnflamatuar Durumlar:** Engraftman sendromu (nakil sonrası) veya şiddetli mukozit
- **Tromboembolik olaylar**
- **İlaç Ateşi**
- **Transfüzyon Reaksiyonları**
- **G-CSF Kullanımı**

İlk 72 saatte ateşin sürmesi yaygın

Persistan ateş = **inflamatuvar yanıt veya non-infeksiyöz faktörler**

Klinik stabil hastada erken genişletme:

- Mortaliteyi azaltmaz
- Direnç ↑
- Toksisite ↑

Kültür negatif FN kohortlarında gereksiz eskalasyon ↑

Kılavuz önerisi: Stabil hastada yalnızca ateşe dayanarak tedavi değiştirme **önerilmez.**

Persistan ateş ama stabil tablo →

TEK BAŞINA DEĞİŞİKLİK GEREKÇESİ DEĞİLDİR

Hemodinamik İstabilite veya
Sepsis Bulguları Varsa;



Klinik
Değerlendirme



Laboratuvar
Testleri



Radyolojik
İnceleme



Tedaviyi Genişlet!

- Geniş Spektrum Antibiyotik
- Ek Tanılar İçin Araştırma

KARAR ANI: Ne Zaman Deęiřtirelim?

Klinik kötüleşme / sepsis / organ disfonksiyonu
Yeni infeksiyon odağı
Olası dirençli patojen şüphesi
Kültür pozitifliği — hedefe yönelik tedaviye geçiř
Kalıcı/Uzamış nötropeni + persistan ateş
Nötropenik enterokolit / pnömoni şüphesi



Değişiklik Yaklaşımları

Antibiyotik spektrumunu genişletme
Karbapeneme geçiř
Kombinasyon tedavisi
Glikopeptid ekleme endikasyonları

Safety and Efficacy of Antibiotic De-escalation and Discontinuation in High-Risk Hematological Patients With Febrile Neutropenia: A Single-Center Experience

Anke Verlinden,^{1,2} Hilde Jansens,^{2,3} Herman Goossens,^{2,3} Sébastien Anguille,^{1,2} Zwi N. Berneman,^{1,2} Wilfried A. Schroyens,^{1,2} and Alain P. Gadisseur¹

¹Department of Haematology, Antwerp University Hospital, Edegem, Belgium, ²Vaccine and Infectious Disease Institute, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Antwerp, Antwerp, Belgium, and ³Department of Infection Control and Microbiology, Antwerp University Hospital, Edegem, Belgium

Open Forum Infectious Diseases[®] 2022

Table 2. Clinical Impact (Admission Periods)

Characteristic	Control Group (n = 512)	ECIL-4 Group (n = 446)	PValue
Febrile neutropenia	441 (86.1)	406 (91.0)	.020
No. of fever episodes, median (range)	1 (0–4)	1 (0–4)	<.001
0	71 (13.9)	40 (9.0)	
1	250 (48.8)	193 (43.3)	
2	156 (30.5)	145 (32.5)	
3	31 (6.1)	60 (13.5)	
4	4 (0.8)	8 (1.8)	
Bacteremia	156 (30.5)	209 (46.9)	<.001
Severe sepsis	51 (10.0)	48 (10.8)	
Septic shock	23 (4.5)	21 (4.7)	
Infection-related ICU admission	21 (4.1)	22 (4.9)	
Mortality during hospitalization			
Overall mortality	14 (2.7)	3 (0.7)	.016
Infection-related mortality	9 (1.8)	2 (0.4)	.058



Original Article

Reducing inappropriate antibiotic use in febrile neutropenia in hematology patients through the implementation of an antibiotic de-escalation protocol

Jinghao Nicholas Ngiam MBBS^{1,*} , Victor Ling MBBS^{2,*}, Matthew Chung Yi Koh MD^{1,*} ,
Mohamed Nasar Fathima Rofina Farveen BSc (Pharmacy)³, Shi Hui Clarice Choong MBBS² ,
Li Mei Michelle Poon MBBS², Liang Piu Koh MBBS², Nares Smitasin MD^{1,4} and Lionel Hon-Wai Lum MBBS^{1,4}

¹Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, National University Hospital, National University Health System, Singapore, Singapore, ²Department of Hematology and Oncology, National University Health System, Singapore, Singapore, ³Department of Pharmacy, National University Hospital, Singapore, Singapore and ⁴Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, Singapore, Singapore

Table 1. Summary of audited cases of febrile neutropenia from January to December 2024

Parameter	Pre-intervention (Jan-Jun, n = 62)	Post-intervention (Jul-Dec, n = 102)	P-value
Baseline characteristics			
Age (years)	54.3 (±15.8)	60.4 (±15.6)	0.017
Sex (male)	39 (62.9%)	57 (55.9%)	0.376
Hematology condition			0.325
Stem cell transplantation	8 (12.9%)	19 (18.6%)	
Hematologic malignancy (without transplant)	54 (87.1%)	82 (79.4%)	
Duration of neutropenia (days)	10.8 (±5.4)	11.0 (±7.9)	0.825
Presence of bacteremia	13 (21.0%)	29 (28.4%)	0.288
Outcomes			
Inappropriate antibiotic use	33 (53.2%)	29 (28.4%)	0.001
Reasons for inappropriate antibiotic use			0.334
Alternate diagnosis identified (non-bacterial infection, e.g. viral infection)	6/33 (18.2%)	3/29 (10.3%)	
Clinical improvement, resolution of fever at 96 hours and negative cultures	22/33 (66.7%)	17/29 (58.6%)	
Antibiotic spectrum too broad, not tailored according to culture results	3/33 (9.1%)	3/29 (10.3%)	
Antibiotic duration too prolonged, out of proportion to clinical syndrome	2/33 (6.1%)	6/29 (20.7%)	
In-hospital mortality	7 (11.3%)	5 (4.9%)	0.214
Need for intensive care	7 (11.3%)	3 (2.9%)	0.030
<i>Clostridioides difficile</i> infection	2 (3.2%)	4 (3.9%)	0.999

KARAR ANI: Ne Zaman Antifungal Ekleyelim?

4–7. günde persistan ateş + uzamış nötropeni
Yüksek riskli hematolojik hasta
Toraks BT bulguları
Galaktomannan / Beta-D-glukan



Empirik / pre-emptif yaklaşımlar

Empirik antifungal — tarihsel standart

Pre-emptif yaklaşım — BT + biyobelirteç odaklı

KARAR ANI: Ne Zaman Keselim?

Ateş düzelmiş + klinik stabil
İnfeksiyon odağı yok
Nötrofil toparlaması olan / kısa süreli nötropeni
Düşük risk grubu → erken kesme



Early discontinuation of empirical antibacterial therapy in febrile neutropenia: the ANTIBIOSTOP study

Lenaïg Le Clech^{a,b}, Jean-Philippe Talarmin^b, Marie-Anne Couturier^a, Jean-Christophe Ianotto^a, Christophe Nicol^a, Ronan Le Calloch^a, Stéphanie Dos Santos^a, Pascal Hutin^b, Didier Tandé^c, Virginie Cogulet^d, Christian Berthou^a and Gaëlle Guillem^a

123 hastada 238 FEN atağı
Prospektif gözlemsel çalışma

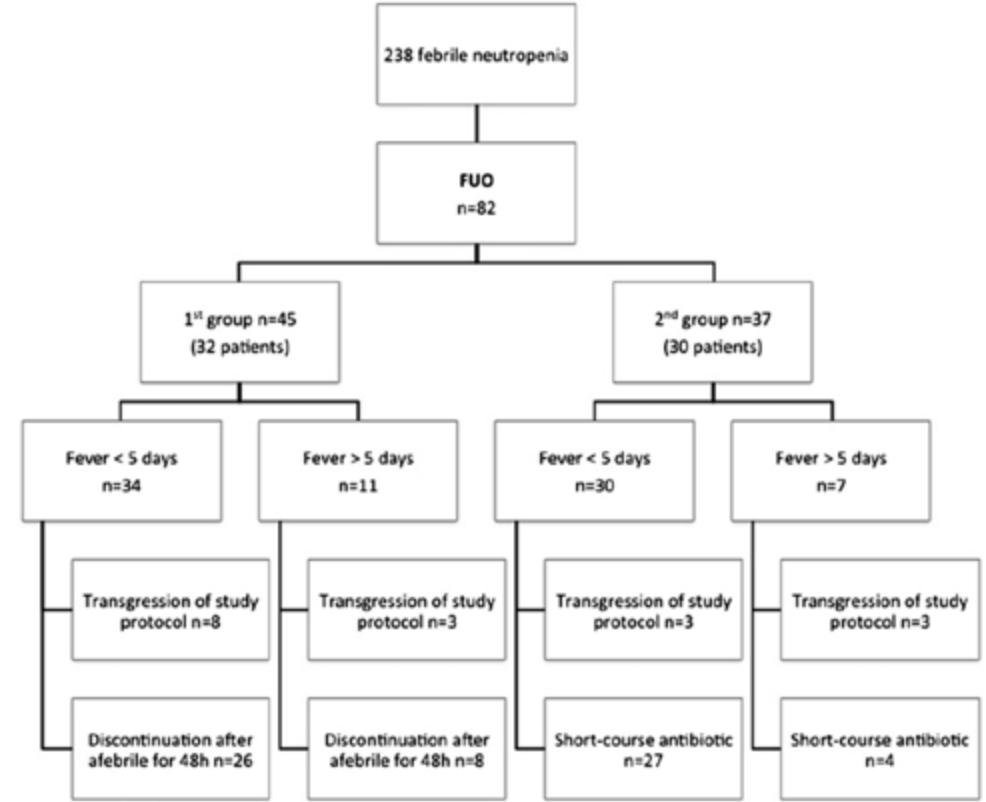


Figure 2. Flow chart of FUO patients. FUO: fever of unknown origin

Çalışmanın ilk aşamasında, ECIL-4 kılavuzuna uygun olarak, ampirik antibiyotik tedavisi ateşsizden 48 saat sonra durdurulmuş.

Çalışmanın ikinci fazında, vücut ısı veya lökosit sayısına bakılmaksızın antibiyotikler en geç 5. günde durdurulmuş.

	Number of FUO episodes with an event (%)		Event free survival (median in days)	
	1 st phase of the study (n=45 FUO)	2 nd phase of the study (n=37 FUO)	1 st phase of the study	2 nd phase of the study
Primary endpoint	10 (22.2%)	12 (32.4%)	1.5	2
In-hospital mortality	1 (2.2%)	2 (5.4%)	20	28
Intensive care admission	1 (2.2%)	5 (13.5%)	9	10
Relapse of fever ≤48 hours after antibiotics discontinuation	9 (20%)	8 (21.6%)	1	1.5

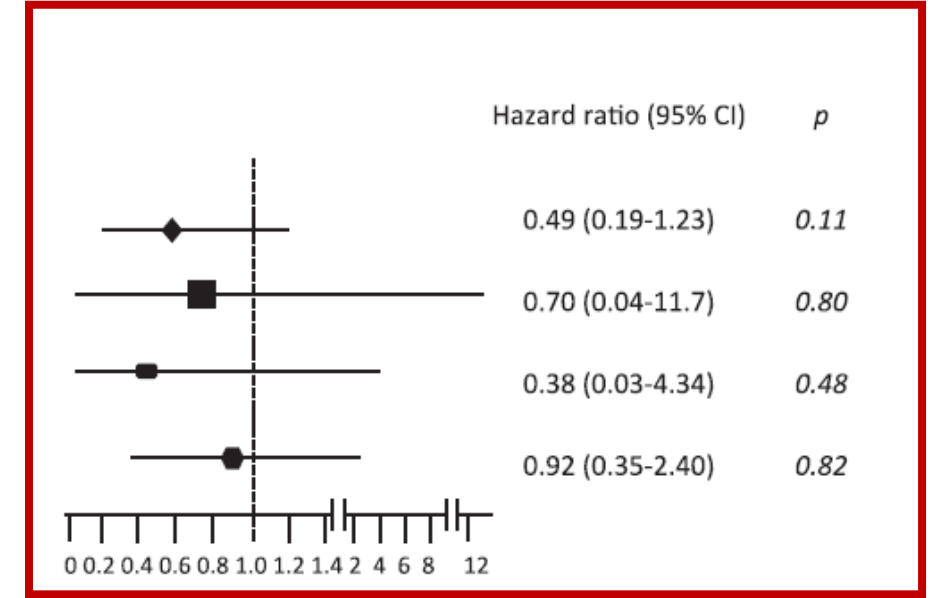


Figure 3. Effect of antibiotic protocol on primary endpoint. During the 1st phase of the study (from 1 February 2014 to 30 November 2014), antibiotics were stopped when patients had been afebrile for more than 48 h, as recommended by the ECIL-4 guidelines [2]. During the 2nd phase of the study (from 1 December 2014 to 30 September 2015), antibiotics were stopped no later than day 5 in febrile or afebrile patients (short-course antibiotic therapy). Event free survival represents the median time between the antibiotic discontinuation and the onset of one event (mortality, intensive care unit admission or relapse of fever). The percentages were calculated with the number of FUO episodes in denominator.

Hastane içi mortalite
Yoğun bakım ünitesine kabul
Ateşli hastalarda antibiyotiklerin kesilmesinden 48 saat sonra ateş tekrarlaması
İnatçı ateşi olan hastalarda klinik veya mikrobiyolojik olarak belgelenmiş yeni bir infeksiyon

KARAR ANI: Ne Zaman Keselim?



Tartışmalı alan:

Nötropeni devam ederken ateşi düzelen yüksek riskli AML
Karar bireyselleştirilmeli — merkez pratiği önemli

Ateş düzelmiş + klinik stabil

İnfeksiyon odağı yok

Nötrofil toparlaması olan / kısa süreli nötropeni

Düşük risk grubu → erken kesme



Özel durumlar

Nötropeni devam ederken ateşi düzelen hasta

Erken kesme → direnç ve toksisite ↓

Relaps oranı kabul edilebilir düzeyde

RESEARCH

Open Access

Early discontinuation of empirical antibiotic treatment in neutropenic patients with acute myeloid leukaemia and high-risk myelodysplastic syndrome



F. A. Niessen^{1*} , M. S. M. van Mourik¹, A. H. W. Bruns^{1,2}, R. A. P. Rajmakers², M. C. H. de Groot³ and T. van der Bruggen¹

2007 → 2011

(Dönem I, kısıtlayıcı AAT kullanımından önceki dönem)

2011 → 2014

(Dönem II, kısıtlayıcı AAT kullanımından sonraki dönem)

Retrospektif öncesi-sonrası çalışması

Primer sonuç, nötropeni sırasında AAT olarak karbapenemlerin ve vankomisin kullanılması Tedavi günleri (DOT)/100 nötropenik gün olarak ifade edilmiş ve kesintili zaman serileri (ITS) ile analiz edilmiş.

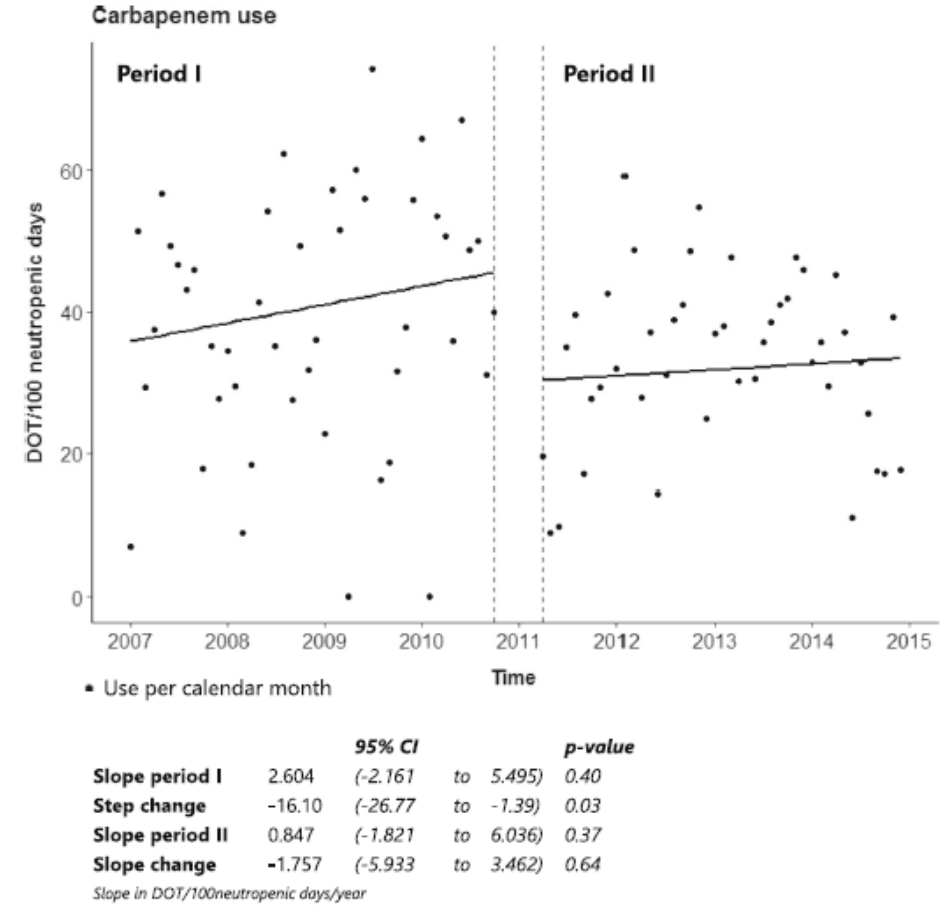
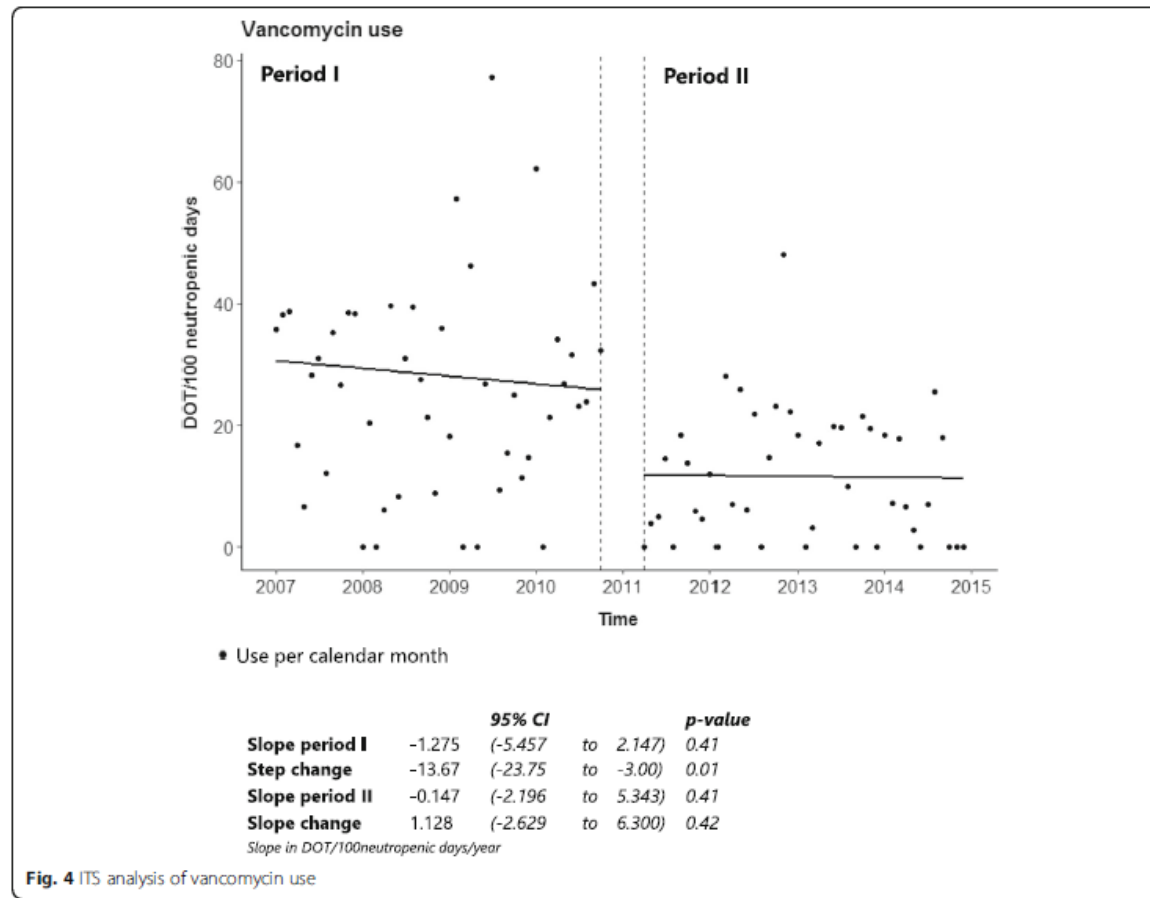


Fig. 3 ITS analysis of carbapenem use

İmipenem ITS analizi

-16,1 DOT/100 nötropenik gün değişikliği (%95 GA - 26,77 - 1,39)
Genel olarak %21,6 azalma (8,7 DOT/100 nötropenik gün)



Vankomisin kullanımı

- 13,7 DOT/100 nütropenik gün (%95 GA - 23,75 ila - 3,0) değişikliği
%54,7'lik (14,6 DOT/100 nütropenik gün) toplam azalma

Table 3 Overall antibiotic use

		Days of therapy/100 neutropenic days	
		Period I	Period II
Therapeutical agents	Carbapenems	40.3	31.6
	Vancomycin	26.7	12.1
	Ceftazidime	0.1	0.3
	Ceftriaxone	0.8	0.8
	Piperacillin/tazobactam	0.2	1.1
	Penicillin	3.1	3.8
	Aminoglycosides	0.5	0.6
Prophylactic agents	Clindamycin	10.9	7.0
	Ciprofloxacin	65.8	60.1
	Cotrimoxazole *	3.1	5.6
	Cefazolin	4.1	15.0
Total		155.6	138.0

*dose > 960 mg BID

Genel antibiyotik kullanımı %11,3'lük bir azalmayla 155,6'dan 138 DOT/100 nötropenik güne düşmüş.

Güvenlik ölçümleri arasında
30 günlük mortalite,
AAT başladıktan sonraki 30 gün içinde yoğun
bakıma yatış,
karbapenemlere duyarlı mikroorganizmaları
içeren pozitif kan kültürleri yer almış.

AAT'nin erken kesilmesiyle doğrudan ilişkili ölüm yok
YBÜ'ne yatışta (dönem I'de 9/116, dönem II'de 9/152)
Pozitif kan kültürlerinde (dönem I'de 4/116, dönem II'de 2/152)
kayda değer bir fark yok

Table 4 Positive blood cultures with carbapenem sensitive microorganisms within 30 days after discontinuation of EAT

	Patient (sex, age, diagnosis)	Duration of initial EAT	Micro-organism in blood culture	Days between discontinuation of EAT and positive blood culture	Focus of infection	Treatment
Period I	F 51, AML	11	<i>Enterococcus</i> species	4	Central venous catheter	Vancomycin, followed by amoxicillin
	F 44, AML	7	<i>Streptococcus mitis</i>	6	Sinusitis	Restart EAT with a carbapenem
	F 65, MDS	7	<i>Escherichia coli</i>	11	Urosepsis	Restart EAT with a carbapenem, followed by ceftriaxone
	M 59, AML	16	<i>Clostridium</i> <i>perfringens</i>	7	Translocation of infected thrombus	Restart EAT with a carbapenem + vancomycin
Period II	M 49, AML	4	<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i>	6	Dental focus	Piperacillin/tazobactam + tobramycin
	M 42, AML	5	<i>Enterococcus</i> species	17	Unknown	Vancomycin

Abbreviations: F female; M male; AML acute myeloid leukaemia; MDS myelodysplastic syndrome; EAT empirical antibiotic treatment



Research paper

Stopping antibiotic therapy after 72 h in patients with febrile neutropenia following intensive chemotherapy for AML/MDS (safe study): A retrospective comparative cohort study

A. Schauwvlieghe^{a,b,c,e,*}, A. Dunbar^{b,h,1}, E. Storme^c, A. Vlak^b, R. Aerts^{c,f}, J. Maertens^c, B. Sciot^c, T. Van Der Wel^b, G. Papageorgiou^d, I. Moors^a, J.J. Cornelissen^e, B.J.A. Rijnders^{b,1}, T. Mercier^{c,g,1}

^a Department of hematology, Ghent University Hospital, Gent, Belgium

^b Internal Medicine, Infectious Diseases, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Netherlands

^c Department of Hematology, Universitaire Ziekenhuizen Leuven, KU Leuven, Belgium

^d Department of Biostatistics, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Netherlands

^e Department of Hematology, Erasmus MC Cancer Institute, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Netherlands

^f Department of Microbiology, Immunology and Transplantation, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven 3000, Belgium

2011 → 2019 kadar remisyon indüksiyon kemoterapisi alan AML veya MDS hastaları

University Hospitals Leuven, Belgium



Erasmus University Medical Center, Rotterdam

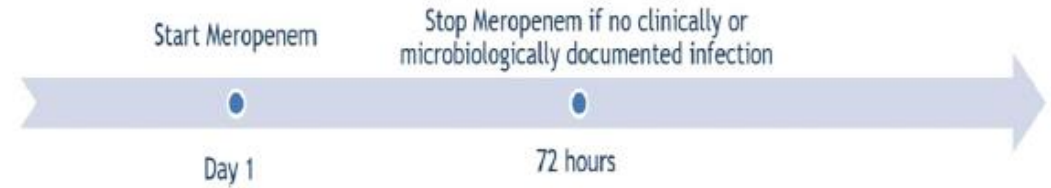


Fig. 1. the different strategies in both centers for empirical antibiotic treatment.

Primer sonlanım noktası, kemoterapinin başlamasından sonraki 30 gün içinde ölüm veya YBÜ kabulü olarak tanımlanan ciddi bir tıbbi komplikasyon

Table S1: Distribution of SMCs and its components in both centers.

	EMC	UZL	Univariate p-value
Death within 30 days	26 (8.5%)	12 (4.4%)	0.049
ICU admissions within 30 days	28 (9.2%)	19 (7%)	0.27
Total SMCs	38 (12.5%)	24 (8.9%)	0.17
Male	23	14	0.30
Female	15	10	0.38

Table S2: Hazard ratios for experiencing an SMC in Erasmus MC compared to UZL, adjusted for age at inclusion, AML risk, HCT-CI score (excluding pulmonary values) and year of admission.

	Hazard ratio for an SMC (95% CI)
Medical center	1.458 (0.802 – 2.652)
Age at inclusion	1.025 (0.999 – 1.050)
AML risk classification	
1	
Favorable	0.779 (0.374 – 1.621)
Intermediate	0.654 (0.331 – 1.295)
Adverse	0.940 (0.363 – 2.434)
Unclassifiable	
HCT-CI without pulmonary score	1.194 (1.042 – 1.369)
Year of admission	0.935 (0.820 – 1.066)

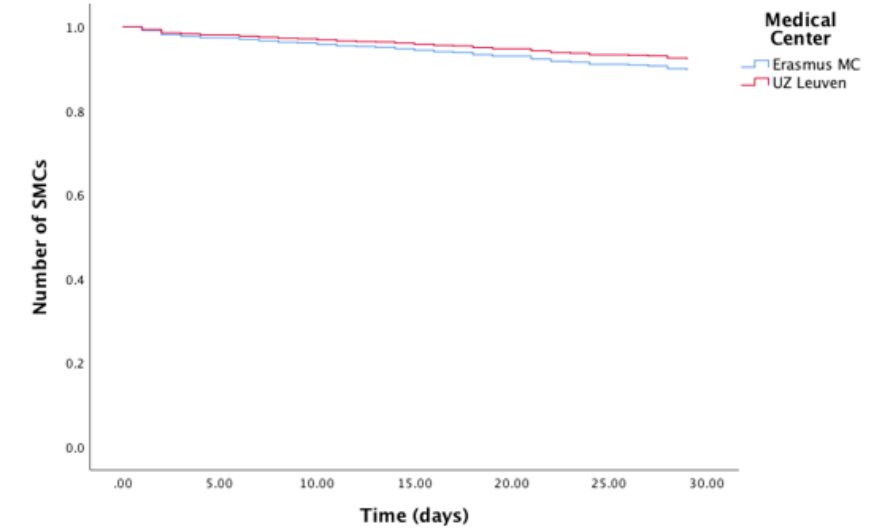


Figure S3: Cox regression of the number of SMCs in both centers, adjusted for age, non-pulmonary HCT-CI score and year of admission.

3 günlük tedavi ile %12.5 oranında ciddi komplikasyon gözlenirken, uzatılmış strateji ile %8.9 ($p = 0.17$). Ciddi komplikasyon için HR, 3 günlük stratejiyle yüksek değil (HR 1.357, 95%CI 0.765 2.409)



Özel Hasta Grupları

- Antibiyotik profilaksisi alan hastalar
- Kolonizasyon (GSBL / KP / MRSA)
- Mukozit / enterokolit
- AlloKHN sonrası GVHD
- Solid tümör / hematolojik malignite

Bu gruplarda:

- 👉 dirençli patojen riski yüksek olabilir.
- 👉 klinik kötüleşme daha hızlı gelişebilir.

Başla → 72 saat değerlendirme



Klinik / mikrobiyolojik olarak belgelenmiş infeksiyonu olmayan FEN'li hastalarda antibiyotik tedavisinin süresi ne kadardır?

	IDSA (2010 ve Güncel Ekleri/ASCO)	ECIL-10
Temel Yaklaşım	Konservatif (Geleneksel)	Agresif Kesme (Stewardship)
Durdurma Kriteri	Genellikle Mutlak Nötrofil Sayısı (MNS) > 500/mm³ olana kadar devam edilmesini önerir.	MNS'den bağımsız olarak antibiyotiğin kesilebileceğini savunur.
Klinik Durum	Hasta ateşsiz olsa dahi nötrofiller düzelene kadar devam eğilimi vardır.	En az 48 saattir ateşsiz , hemodinamik olarak stabil ve organ fonksiyonları normalse antibiyotik kesilir.
Risk Odaklılık	Düşük riskli hastalarda (beklenen nötropeni < 7 gün) erken kesmeye sıcak baksa da yüksek riskte nötrofili bekler.	Yüksek riskli (hematolojik malignite/KİT) hastalarda bile gereksiz antibiyotik yükünü azaltmayı hedefler.
Gerekçe	İnfeksiyonun nüks etmesi veya gizli bir odağın alevlenmesi riskini minimize etmek.	Antibiyotik direncini (VRE, CRE vb.) önlemek ve mikrobiyotayı korumak.

ECIL-4 Önerisi

ECIL-10 Önerisi

Tedavinin Kesilmesi (Genel)

≥72 saat klinik olarak stabil ve ≥48 saatt ateşsiz olan hastalarda, nötrofil sayısına bakılmaksızın 72. saatten sonra AAT kesilebilir **(BII)**.

≥72 saattir klinik olarak stabil ve ≥48 saattir ateşsiz olan hastalarda, nötrofil sayısına bakılmaksızın 72. saatten sonra AAT kesilebilir:

- **Yüksek riskli*** hastalarda **(BI)**.

- **Orta riskli**** hastalarda **(AI)**.

Stabil olan ancak ateşi süren orta veya yüksek riskli odağı belli olmayan hastalarda AAT'ye **devam edilmesi önerilir (BI)**.

Dirençli Ateş Durumu

Stabil bir hastada ateşin sürmesi, antibiyotikleri artırmak (eskalasyon) için bir kriter değildir; tanısal çabalar sürmelidir.

- **Tanısal çabalar sürdürülmelidir; bakteriyel odak dışlandığında tedavi kesilmesi daha sonra değerlendirilebilir (CIII)**.

- **Önerilmez:** Stabil hastada ateşe dayanarak dirençli Gram-pozitif **(DI)** veya Gram-negatif **(DIIu)** kapsamanın eklenmesi /genişletilmesi önerilmez.

***Yüksek risk:** Derin nötropeni süresinin 10 günden fazla sürmesi beklenen durumlar; Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli (Allo-HSCT), Akut Lösemi (AL) indüksiyon tedavisi, AL nüks (relaps)/dirençli (refrakter) hastalık.

****Orta risk:** Derin nötropeni süresinin 7-10 gün sürmesi beklenen durumlar; örneğin otolog Hematopoetik Kök Hücre Nakli (auto-HSCT), lenfoma, Kronik Lenfositik Lösemi (KLL).



Consensus statement

Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) and the Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (SEHH) on the management of febrile neutropenia in patients with hematological malignancies^a

Carlota Gudiol^{a,*}, Manuela Aguilar-Guisado^b, José Ramón Azanza^c, Francisco Javier Candel^d, Rafael Cantón^e, Jordi Carratalà^a, Carolina García-Vidal^f, Isidro Jarque^g, Manuel Lizasoain^h, José Molina Gil-Bermejo^b, Isabel Ruiz-Campsⁱ, Isabel Sánchez-Ortega^j, Carlos Solano^k, María Suárez-Lledó^l, Lourdes Vázquez^m, Rafael de la Cámaraⁿ

Klinik veya mikrobiyolojik olarak belgelenmiş infeksiyonu olmayan FEN'li hematolojik hastalarda ampirik antibiyotik tedavisi, **en az 72 saattir ateşsiz ve hemodinamik olarak stabil ve başlangıçtan beri nötrofil sayısı veya beklenen nötropeni süresinden bağımsız olarak asemptomatikse kesilebilir (AII).**

Tedavi kesildikten sonra hasta **en az 24-48 saat yakın klinik gözlem altında** tutulmalı, böylece ateş tekrar ederse antibiyotik tedavisine erken başlanabilir (B-II).

Antibakteriyel profilaksi uygulayan merkezler, nötropeni devam ettiği sürece ampirik **antimikrobiyal tedaviyi kestikten sonra profilaksiyi yeniden başlamayı** düşünmelidir (C-III).

Mikrobiyolojik / Klinik Olarak Belgelenmiş İnfeksiyonlarda Hedefe Yönelik Antibiyotik Tedavisinin Kesilmesi

	IDSA (Geleneksel Yaklaşım)	ECIL-10 / Güncel Yaklaşım
Tedavi Süresi	İnfeksiyona özel süre (örn. deri-yumuşak doku için 7-14 gün, bakteriyemi için 14 gün).	İnfeksiyona özel standart süreler uygulanır (Stewardship odaklı).
Nötropeni Kriteri	Antibiyotiklerin en azından nötropeni düzelene kadar (MNS > 500/mm ³) devam ettirilmesini önerir.	Hastanın ateşi düşmüş ve klinik olarak stabilse, nötropeni sürse dahi standart tedavi süresi sonunda antibiyotik kesilebilir.
De-eskalasyon	Daha temkinlidir; genellikle odak temizlenmeden ve nötrofil çıkmadan geniş spektrumdan çıkılmaz.	Mikrobiyolojik sonuçlar geldikten sonra 72-96. saatlerde aktif olarak dar spektruma geçişi (de-eskalasyon) şiddetle önerir.

infeksiyon Odağı

IDSA Yaklaşımı

ECIL-10 Yaklaşımı

Bakteriyemi (Gram Negatif)

Etken duyarlılığına göre tedavi + **MNS > 500 olana kadar** devam.

Klinik stabilite + ateşsiz 48 saat + **7-14 günlük tedavi** (Nötrofil beklemez).

Deri Yumuşak Doku

Klinik düzelme + **MNS > 500.**

Standart 7-10 gün tedavi.
Klinik yanıt varsa kesilir.

Pnömoni

Radyolojik ve klinik düzelme + **MNS > 500.**

Klinik yanıt ve standart tedavi süresi (genelde 7-14 gün).

	ECIL-4 (Eski Öneri)	ECIL-10 (Yeni Öneri)
Tedavi Süresi	Antibiyotik tedavisine en az 7 gün devam edilmelidir.	Planlanan tedavi kürü tamamlandıktan sonra, nötropeni düzelmeden önce antibiyotik tedavisi kesilebilir .
Klinik Şartlar	Tüm klinik infeksiyon belirtileri düzelmeli ve hasta en az 4 gün ateşsiz (ateşsiz) olmalıdır.	Hasta hemodinamik olarak stabil olmalı, ≥72 saattir ateşsiz olmalı ve tüm klinik belirti ve semptomlar düzelmiş olmalıdır.
Mikrobiyolojik Şart	İnfeksiyon mikrobiyolojik olarak eradike edilmelidir (temizlenmelidir).	İnfeksiyonun mikrobiyolojik eradikasyonu sağlanmış olmalıdır (yeniden örnekleme mümkün olduğunda).
Kanıt Düzeyi	BIII	BIIu (Sınırlı sayıda hastayı içeren çalışmalara dayanmaktadır).



FEN'li ve klinik olarak belgelenmiş infeksiyonu olan hematolojik hastalarda, **infeksiyonun klinik belirtileri ve semptomları düzeldiğinde ve hasta en az 72 saattir ateşsiz olduğunda** antibiyotik tedavisi kesilebilir (B-II).

FEN'li ve mikrobiyolojik olarak belgelenmiş infeksiyonu olan hematolojik hastalarda, tedavi, **infeksiyonun klinik ve mikrobiyolojik iyileşmesine kadar (infeksiyonun belirti ve semptomlarının ortadan kalkması ve mikrobiyolojik eradikasyon) ve en az 4 günlük ateşsiz ve en az 7 günlük antibiyotik tedavisi tamamlanana kadar** sürdürülmelidir (BIII).

Her iki durumda da, tedavi kesildikten sonra **nötropeni devam ederse hasta en az 24-48 saat yakın klinik gözlem altında tutulmalıdır**, böylece ateş tekrarlırsa antibiyotik tedavisi hemen yeniden başlatılabilir (B-II).

Profilaktik antibakteriyel ajanlar veren merkezler, **nötropeni devam ettiği sürece ampirik antibiyotikler kesildiğinde bu rejimi yenilemeyi** düşünmelidir (C-III).



GUIDELINES

The Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) Recommendations for the Diagnosis and Management of Febrile Neutropenia in Patients with Cancer

J. R. de la Court · A. H. W. Bruns · A. H. E. Roukens ·
I. O. Baas · K. van Steeg · M. L. Toren-Wielema · M. Tersmette ·
N. M. A. Blijlevens · R. A. G. Huis in 't Veld · T. F. W. Wolfs ·
W. J. E. Tissing · Y. Kyuchukova · J. Heijmans

Febrile episode	Treatment ^S	Additional considerations	Streamline/adjust	Discontinue
Adults: High-Risk Neutropenia (duration of neutropenia > 7 days)	1 st choice: Ceftazidime 2000mg q8hr Cefepime 2000mg q8hr Piperacillin-Tazobactam 4000/500mg q6hr 2 nd choice: Meropenem 1000mg q8hr Imipenem-Cilastatin 500/500 mg q6hr*	Suspected CLABSI/ICU transfer Remove CVC. If CVC removal is not possible: add glycopeptide/ oxazolidinones ICU transfer: no information on 3GCR** colonization consider expanding/escalating.	Identification of a causative organism → prompt streamlining/adjustment Clinically apparent focus, clinically stable, no microbiological identification → streamline after 48 hours.	>48 hours of empirical therapy, clinically stable, negative blood cultures: Without fever: Discontinue empirical antibiotics (revert to prophylaxis) Persistent fever: Consider discontinuation of empirical antibiotics****
Adults: Standard-Risk Neutropenia (duration of neutropenia ≤ 7 days)	High-risk (low MASCC score) Per protocol sepsis of unknown origin. Low risk (high MASCC score) Amoxicillin-Clavulanate 500/125 mg p.o. q8hr + ciprofloxacin 500mg p.o. q12hr. Moxifloxacin 400mg p.o. q24hr.	Clinical apparent infectious origin → Expand***		

Fig. 1 Flowchart for treatment. ^SFor dosages in children, see www.kinderformularium.nl. *This dose differs from the EUCAST recommended therapeutic dose for treatment of invasive *P. aeruginosa* infection, for rationale see ‘Choice of Initial Empirical Antimicrobial Therapy/What is the Most Suitable Empirical Treatment for Febrile Neutropenia?’ **3GCR: third-generation-cephalosporin resistance (e.g., due to production of AmpC or extended-spectrum beta-lactamases, ESBL). This is only relevant in case a cephalosporin is

used. ***Skin: Gram-positive coverage (e.g., flucloxacillin); CVC: Gram-positive coverage including coagulase-negative staphylococci (CNS) (e.g., glycopeptide or oxazolidinones such as vancomycin or linezolid); neutropenic enterocolitis: anaerobic coverage (e.g., metronidazole). ****In case of neutropenic enterocolitis, no streamlining or discontinuation is advised except for addition of gram-positive coverage based on blood cultures. Reprinted with permission from Ned Tijdschr Hematol 2022;19(4):171–8

Olgu 1

- 58 yaş, AML indüksiyon kemoterapisi
- MNS: $80/\text{mm}^3$ (uzamış ağır nötropeni)
- Ateş: 38.3°C — 5. gün
- Başlangıç tedavisi: Piperasilin–tazobaktam
- Kültürler: Negatif
- Klinik stabil, odağa ait bulgu yok

- Karbapenem?
- Glikopeptid?
- Aynı tedavi ?

Stabil hastada yalnızca ateşe dayanarak eskalasyon önerilmez.

Persistan ateş çoğu vakada inflamatuvar yanıtla bağlıdır.

Olgu 2

- 64 yaş, MDS→AML dönüşümü
- MNS: $120/\text{mm}^3$ — Ateş 38.5°C (3. gün)
- Başlangıç: Sefepim
- Yeni gelişen: hipotansiyon, taşikardi, oksijen gereksinimi ↑
- Kültür: Negatif — CRP / PCT yükselmiş

- Karbapeneme geçiř?
- Glikopeptid ekleme?
- İnfeksiyon odağı taraması?
- Antifungale geçiř?

persistan ateş + klinik kötüleşme tablosu

- ✓ antibiyotik başarısızlığı
- ✓ olası direnç
- ✓ yeni infeksiyon odağı

- ➡ Spektrum geniřletmek endike
- ➡ Karbapeneme geçiř rasyonel
- ➡ Glikopeptid deđerlendirilir (endikasyon varsa)

Olgu 3

- 52 yaş, lenfoma
- MNS: $300/\text{mm}^3$ — toparlama trendi
- Başlangıç ateş var, 48 saatte ateş düzelmiş
- Klinik stabil — infeksiyon odağı yok
- Kültürler negatif — 6. gün

- Devam mı?
- Kesilebilir mi?

Stabil + ateşi düzelmiş + odağı olmayan hastada

✓ erken kesme güvenli

Yüksek riskli AML + uzamış ağır nötropenide

⚠ bireysel karar

SONUÇ



- Persistan ateş otomatik tedavi başarısızlığı değildir.



- Klinik kötüleşme eskalasyon endikasyonudur.



- Antifungal kararı risk ve biyobelirteç temelli olmalı.



- Gereksiz geniş antibiyotik direnç ve toksisiteye yol açar.



- Stabil hastada güvenli kesme mümkündür.

**26. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ**

KLİMİK 2026 40.YILI

**29 NİSAN-3 MAYIS 2026
ROYAL SEGİNUS OTEL, LARA - ANTALYA**