

Febril n6otropenik hastada epidemiyoloji nasıl deęiřiyor ?

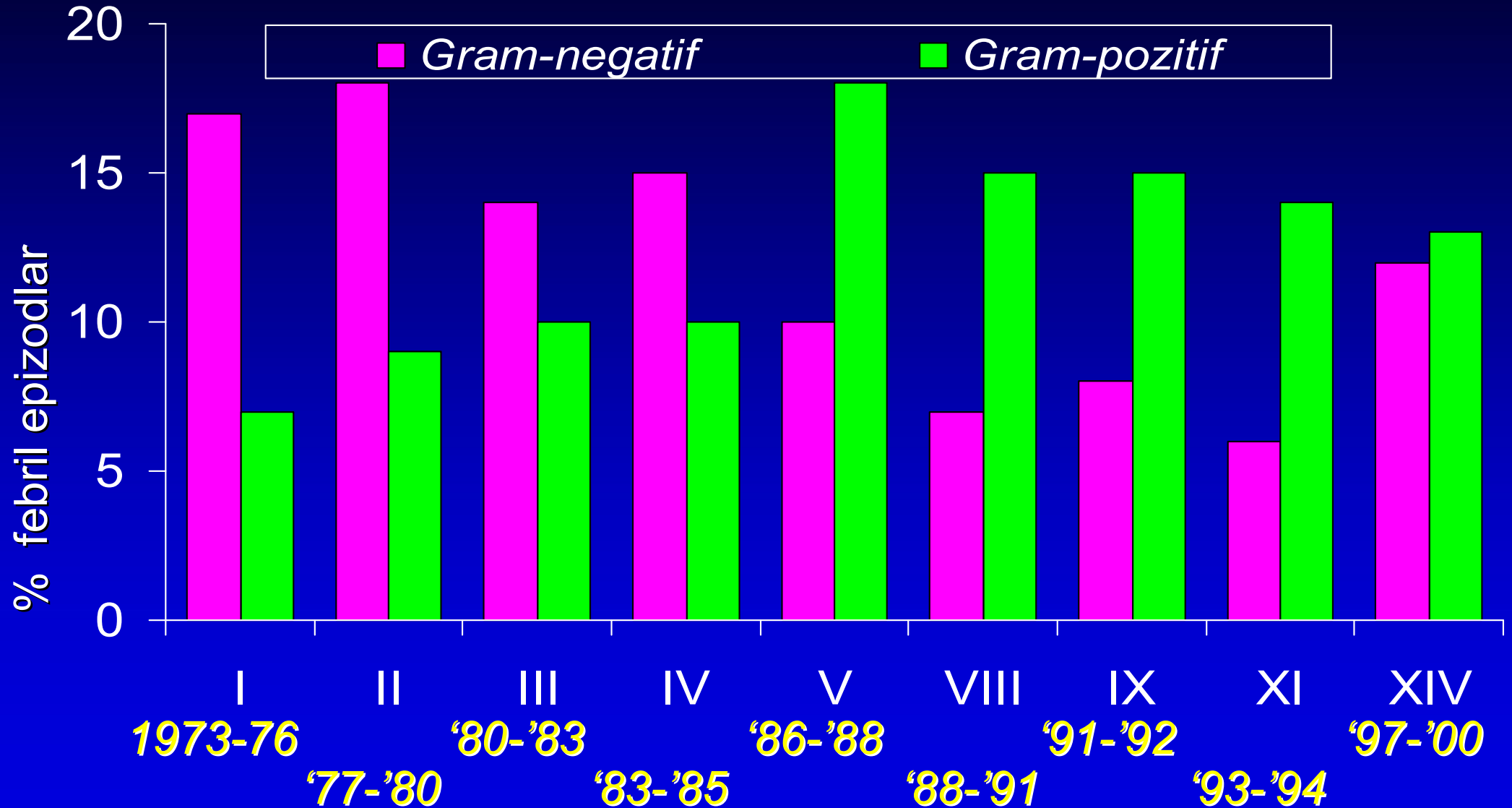
Prof. Dr. Volkan Korten

**Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikro. ABD.**

Febril Nötropeni

- 1970'lerde etkenlerin 2/3'ü gram negatif E.coli, Pseudomonas, Klebsiella
- gram negatiflerin başlangıçta antibiyotiklerle yeterli düzeyde kapsanması mortalite azalmasında çok önemli bir faktör

EORTC-IATG febril neutropeni empirik tedavi çalışmalarında tek organizma bakteremileri



Febril nütropeni etkenleri deęişen epidemiyoloji: Gram (+)'lerde artma

- yoğun kemoterapi / uzun nütropeni
- mukozal membranlarda uzamış hasar
- kalıcı intravasküler kateterler
- profilaktik antibiyotik kullanımı (kinolon)

MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) çalışmaları - Bakteremi

- 1994-1997 1139 hasta – skor oluşturma
- 1997-2005 1003 hasta – doğrulama

Top: **2142 hasta / 499 bakteremi**

Hematolojik kanser / solid Tm

- | | | | |
|--------------------|-----|---|------|
| • Bakteremik hasta | 2.7 | / | 1 |
| – Mortalite | % 9 | | % 13 |
| • Bakteremik değil | 1 | / | 1 |
| – Mortalite | % 4 | | % 3 |

Klastersky, IJAA 2007;30: S51–S59

MASCC – Bakteremi 1994-2005

	<u>%</u>	<u>Mortalite (%)</u>
• Gram neg	33.6	18
– <i>E.coli</i>	41	18
– <i>Pseudomonas</i>	24	31
– <i>Klebsiella</i>	11	10
• Gram pos	56.7	5
– CoNS	50	6
– <i>Streptokok</i>	27	4
– <i>S.aureus</i>	9	-
• Polimikrobiyal	9.6	13
– Gram poz (hepsi)	40	5
– En az 1 Gram neg	60	17

Kompleks bakteremi (Klinik infeksiyon odağı var)

Mortalite

	Kompleks	Değil
• Gram poz. (%45)	% 5	% 5
• Gram neg. (%49)	% 23	% 13
– % 17 mukozit		
– % 22 Alt Sol Yolu		
• Polimikrobiyal	% 16	% 9

MASCC skoru / komplikasyon ve mortalite

Complications rate in bacteraemic patients stratified by classes of the MASCC score and type of bacteraemia

MASCC score	Single Gram-positive					Single Gram-negative				
	Total	Complications (non-lethal)		Death		Total	Complications (non-lethal)		Death	
<15	18	9	50%	5	28%	23	9	39%	10	43%
15-20	89	23	26%	5	6%	64	18	28%	15	23%
≥21	176	25	14%	3	2%	81	11	14%	5	6%

Italya – tek merkez 2004-5

364 FN – 164 patojen / % 39.4 levofloxacin profilaksisi

- Gram neg. (%49.4)
 - E.coli (23.2) % 2 3rd gen R FQ (R) %87 Prof. %97/Ø %44
 - Diğer Enterobacteriaceae (11)
 - P.aeruginosa (7.9)
- Gram pos. (%40.9)
 - S.aureus (14) } % 59 MR
 - CoNS (11.6) }
 - Enterococcus (7.9) % 23 VRE

Gelişmekte olan ülkeler - epidemiyoloji

- Lübnan 2001-3
 - 26/33 Gram neg
 - E.coli ve Pseudomonas
- Malezya 2004-5
 - 44/73 Gram neg
 - E.coli / Klebsiella % 11
 - ESBL +
 - E.coli 2/3 FQ (R)

Kanafani, Int J Infect Dis
2007;11:450–3.

Baskaran, Int J Infect Dis
2007;6:513–17.

Gram neg. hakimiyeti: SVK kullanımı az, FQ
profilaksisi kullanılmıyor ?

MDR patojenler

- Brezilya 2002-6
 - AML – tek merkez bakteremi
 - 3-4 gen. Ceph, Carb, FQ, Pip/taz MR: ≥ 2
 - 126 bakteremi (% Gram neg 58/ Gram poz. 36.5/ Candida 5.5)
 - % 32.9 MR
 - Tüm Klebsiella ESBL +

- Brezilya 13 HSCT mer.
 - 333 FN, 91 bakteremi (% 47 Gram pos, % 37 Gram neg, % 16 poli)
 - P.aeruginosa (22%), K.pneumoniae (19%) Escherichia coli (17%)
 - % 37 MDR
 - Multivaryans an: 3 gen ceph OR:10.6, MDR endemik hastanelerde yatmak OR: 9.47

FENKULT

Çok merkezli çalışma

Bakteremik febril nütropeni hastaları (2006-8)

İbni Sina	113
Marmara	47
Hacettepe	42
Gazi	36

Top	238
-----	-----

En sık primer izolatlar

	<u>n: 196</u>
1. E.coli	% 21
2. Klebsiella pneumoniae	% 11
3. Pseudomonas aeruginosa	% 4
4. KNS	% 38
5. Enterococcus faecium	% 5
6. S.aureus	% 3

E.coli	ESBL (+)	%23
P.aeruginosa	3. Jen Sef direnci	1/7

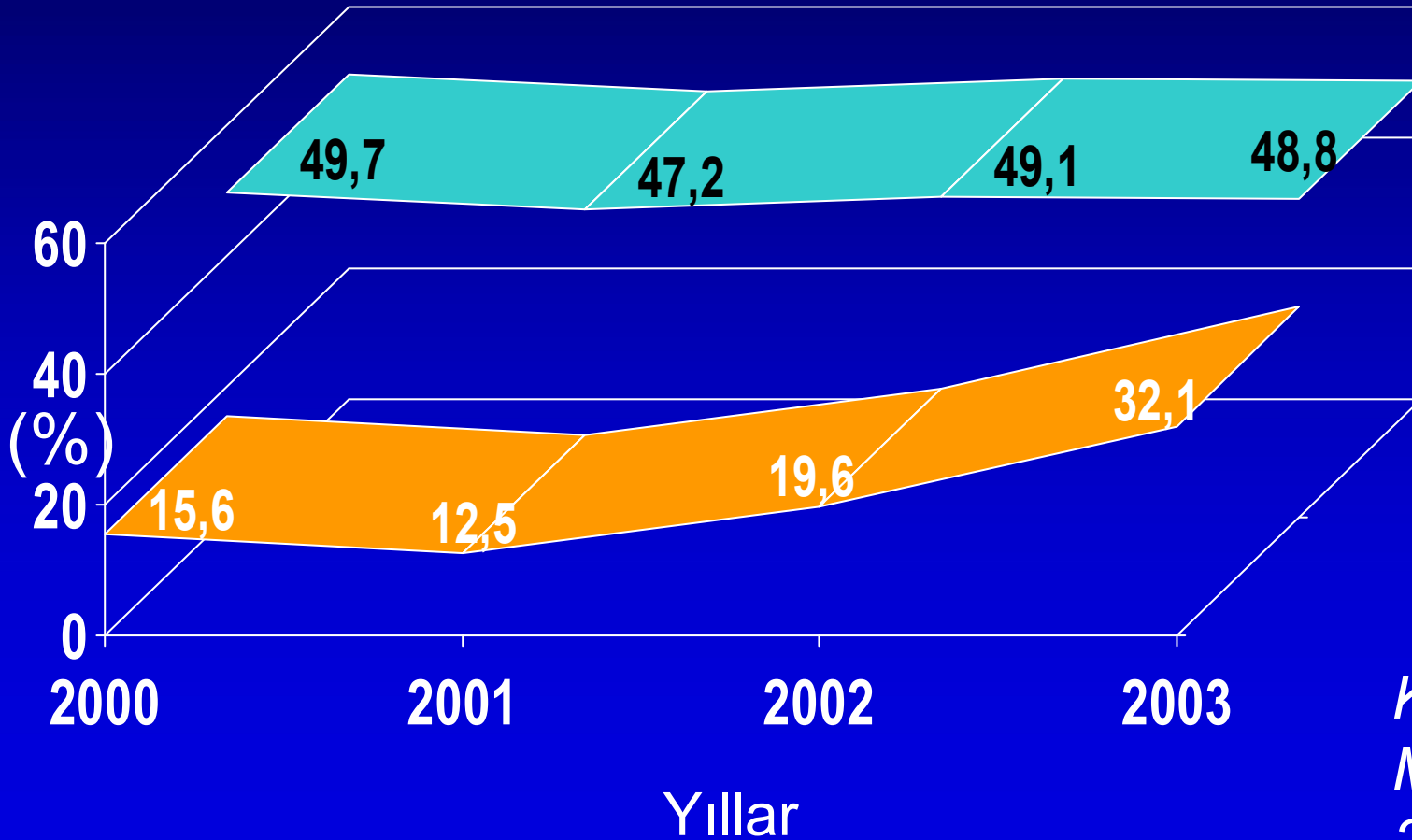
Allo HSCT - Italya

- 168 atak – 182 patojen
- Tüm hastalar FQ profilaksisi alıyor
- Gram poz. % 57, Gram neg % 37, % 6 fungi
- GP/GN 2004: 2.4/1 2007: 1/1
- E.faecium ve E.coli artıyor
- FQ (R): GP: % 81, GN: % 74
- 7 g. Mortalite % 11, Pseudomonas %39 (7/18)

Mikulska M, Biol Blood Marrow Transplant. 2009;15:47-53.

ESBL oranları Mystic 2000-2003

■ E.coli % 19.5
■ K.pneu % 48.7



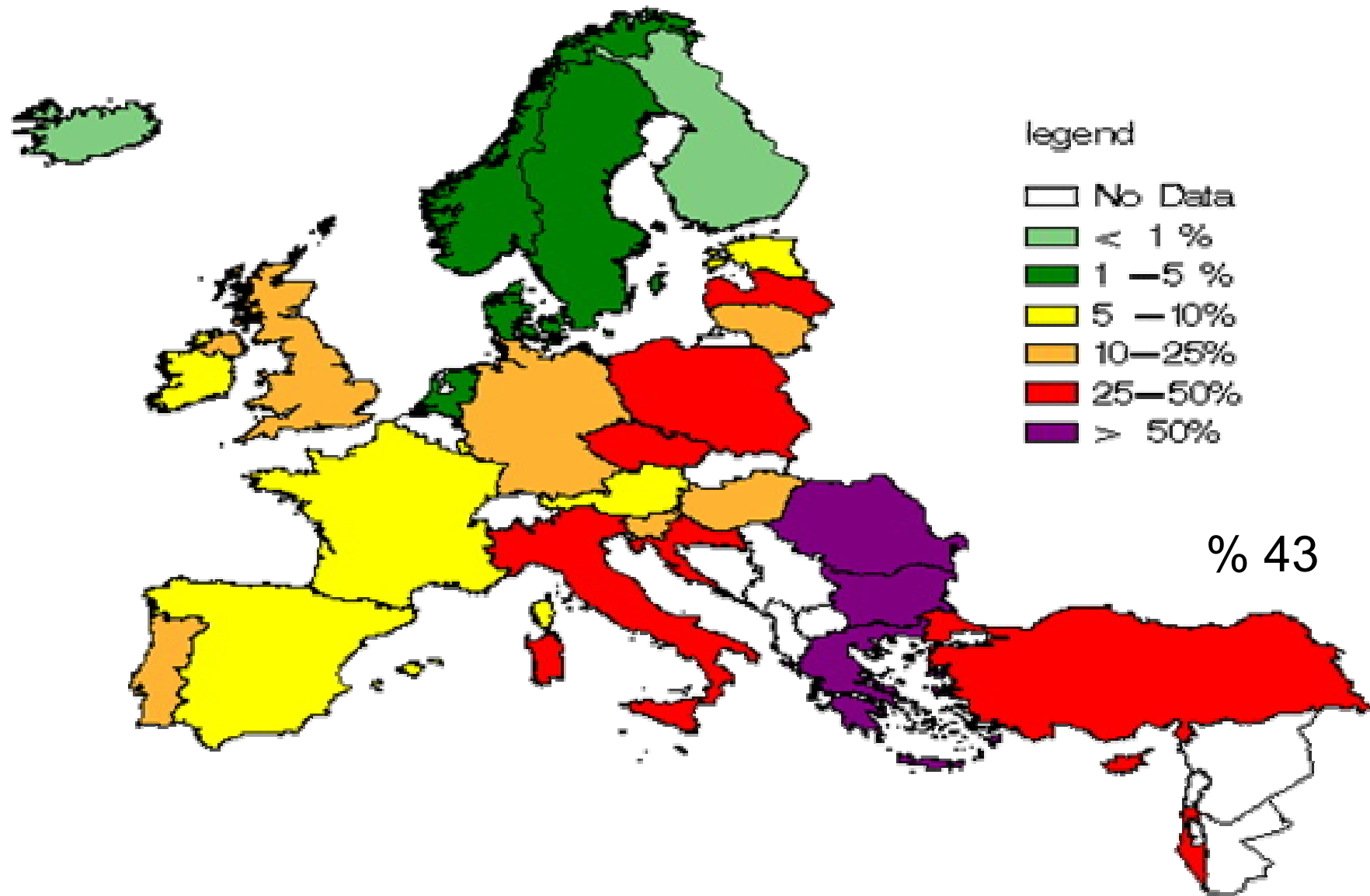
*Korten V, Diagn
Microbiol Infect Dis
2007;59:453-7.*

MYSTIC 2000-2003 Türkiye

ESBL - Klebsiella

- K.pneumoniae (n:719)
- 350'si (% 48.7 ESBL +)
- ESBL (+) izolatlar
 - % 48.3 Pip/tazo (R)
 - % 75.7 Tobra (R)
 - % 40.3 Cipro (R)
 - % 36.6 Tobra + Cipro (R)
- K.oxytoca (n:132)
- 36'si (% 27.3 ESBL +)
- ESBL (+) izolatlar
 - % 50 Pip/tazo (R)

Proportion of 3rd gen. cephalosporin resistant *K. pneumoniae* isolates in participating countries in 2006
(c) EARSS



ESBLs: changing epidemiology

	1980's - 2000	2000's - ...
Epidemiology	Nosocomial outbreaks Rare in the community	Mainly in outpatients (influx to hospitals)
Prevalence	K. pneumoniae (+++) Enterobacter (+) E. coli, Salmonella (-/+)	E. coli (+++) , K. pneumoniae, Enterobacter (++) Salmonella (+)
Risk factors	ICU, long term hospitalisation Urinary, blood catheter infections	Fluoroquinolone use Long-term care facilities Urinary tract infections
Enzymes	TEM / SHV	TEM / SHV << CTX-M



6 üniversite hastanesi –
Türkiye
E-test
CLSI kriterleri
1196 izolat

<i>E.coli</i>	457 (11.8% YBÜ)
<i>K.pneumoniae</i>	390 (15.9% YBÜ)
<i>P.aeruginosa</i>	194 (27.8% YBÜ)
<i>A.baumannii</i>	155 (50.3% YBÜ)

Soru – 1

Sefoperazon/sulbactam ülkemizde ESBL pozitif E.coli'lerin in vitro olarak ne kadarına karşı aktiftir ?

A- 1/10

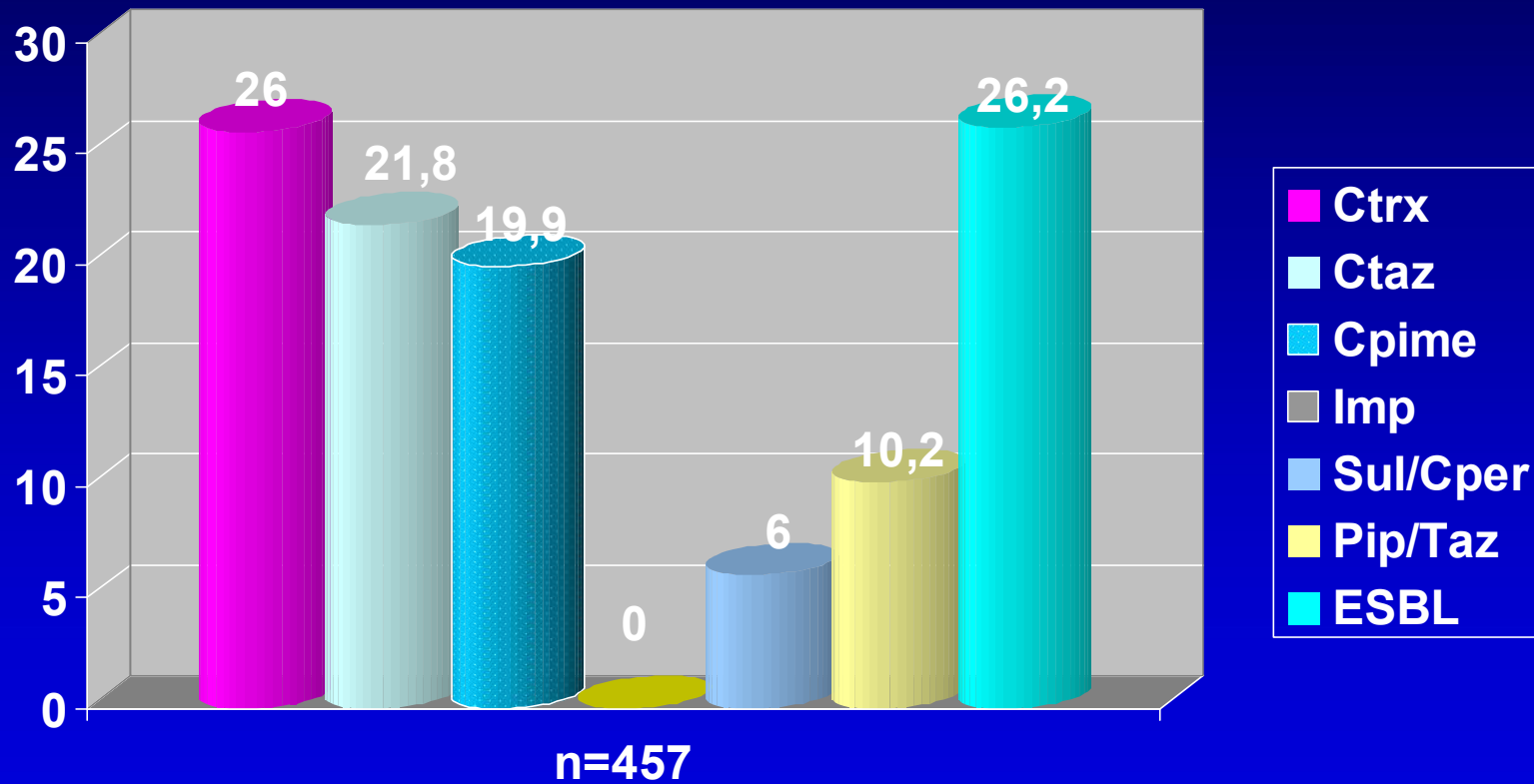
B- 1/4

C- 1/2

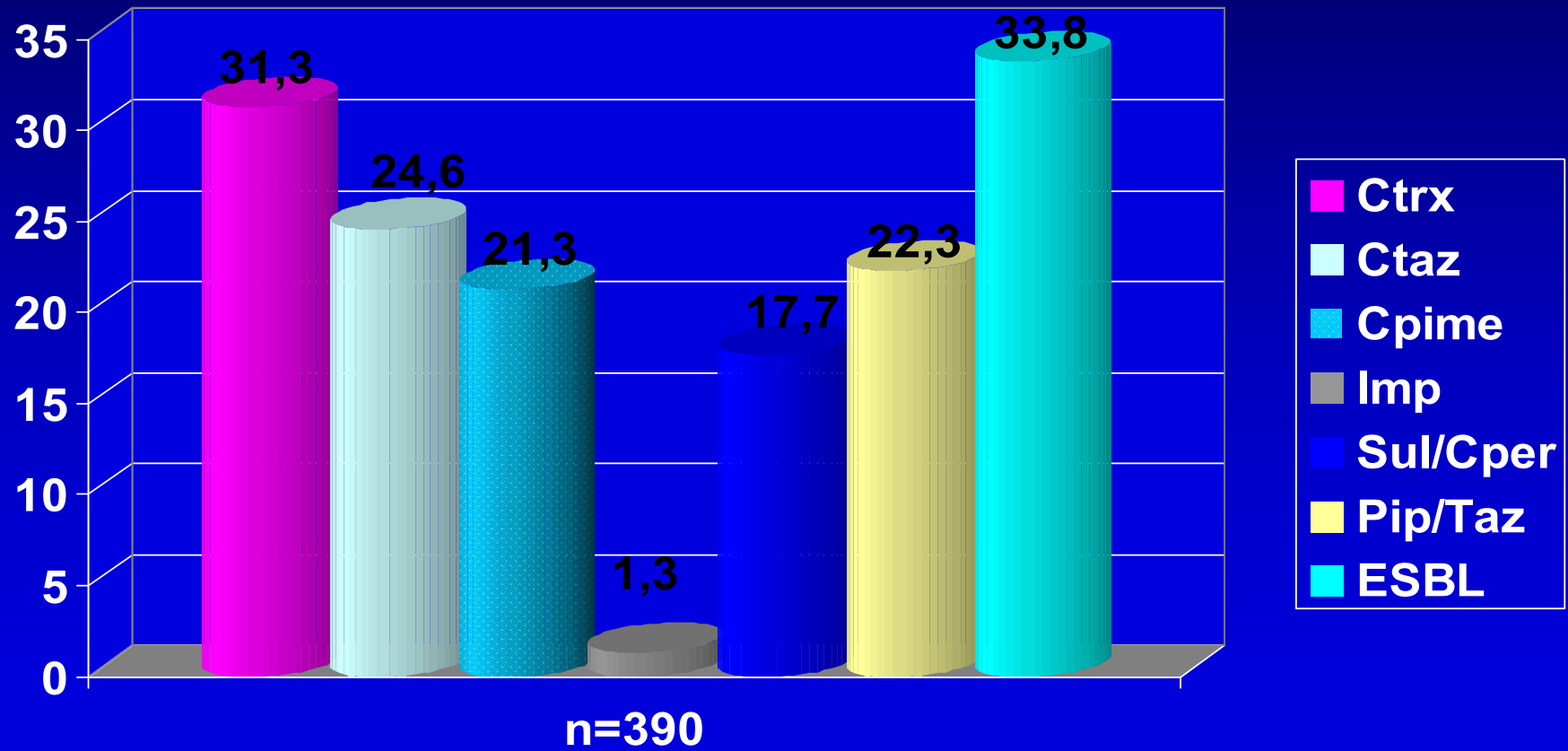
D- 3/4

E- 9/10

E.coli – direnç (%) ESBL (26%)



K.pneumoniae - direnç (%) ESBL (34%)



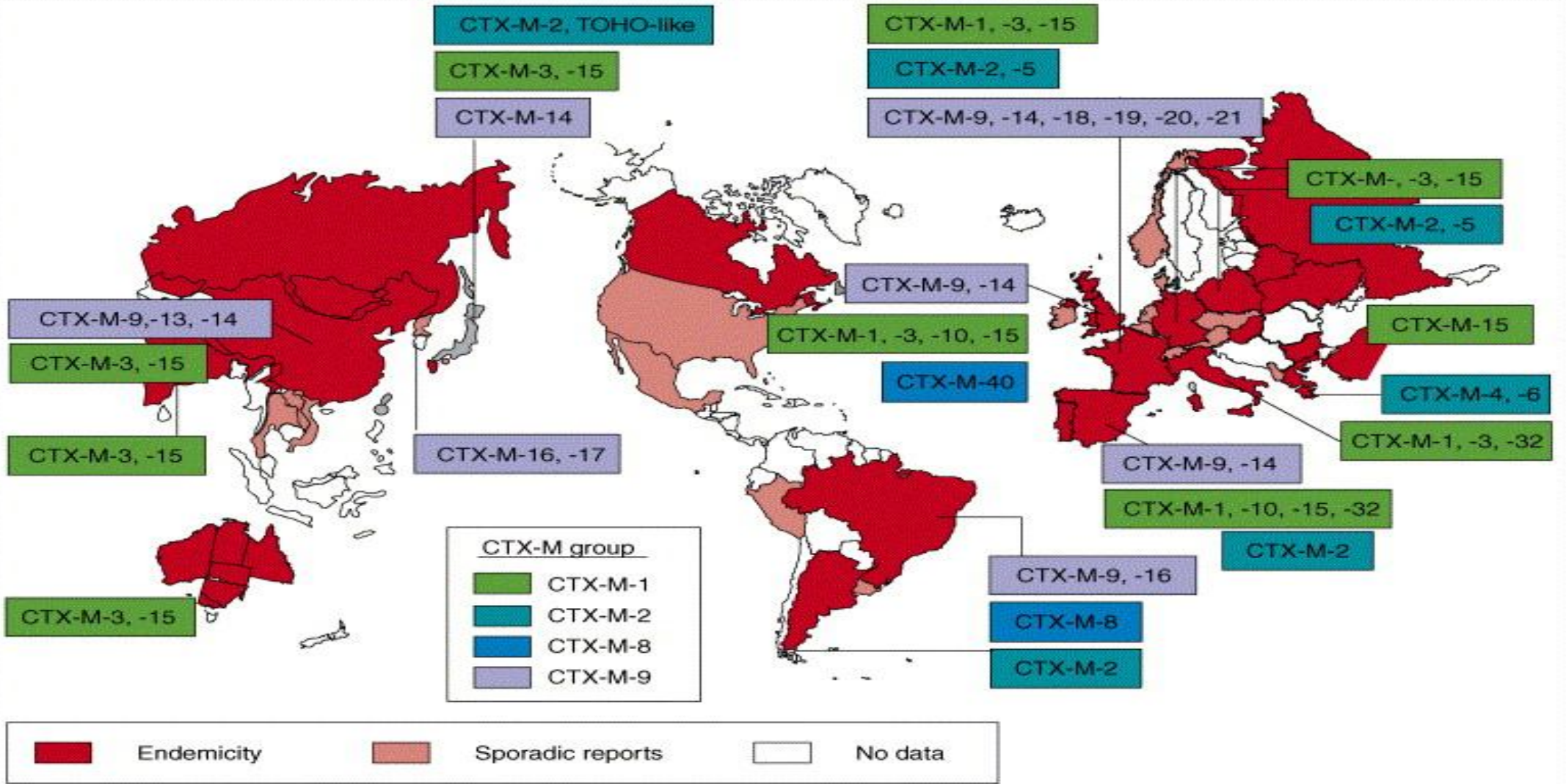
Ülkemizde bakteremik E.coli –
K.pneumoniae izolatlarında en sık görülen
CTX enzimi hangisidir ?

- A- CTX-M-1
- B- CTX-M-3
- C- CTX-M-15
- D- CTX-M-2
- E- CTX-M-9

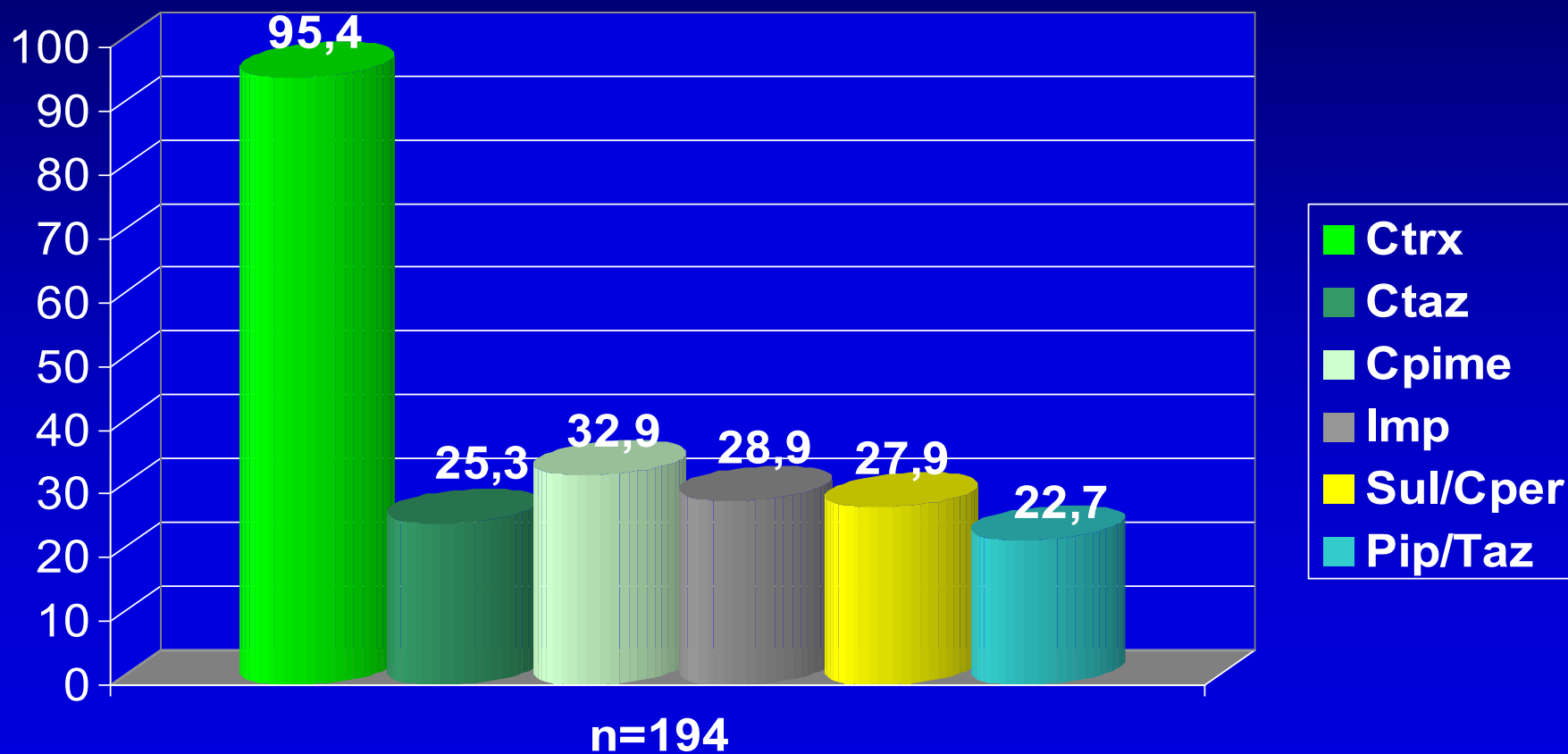
Ülkemizde bakteremik E.coli –
K.pneumoniae izolatlarında en sık görülen
CTX enzimi hangisidir ?

- | | | |
|----|----------|--------------------|
| A- | CTX-M-1 | • CTX-M (% 71.4) |
| B- | CTX-M-3 | • TEM (% 49.4) |
| C- | CTX-M-15 | • SHV (% 46.7) |
| D- | CTX-M-2 | |
| E- | CTX-M-9 | • CTX-M-15 (%69.4) |
| | | • CTX-M-3 (%28.6) |
| | | • CTX-M-1 (% 2) |

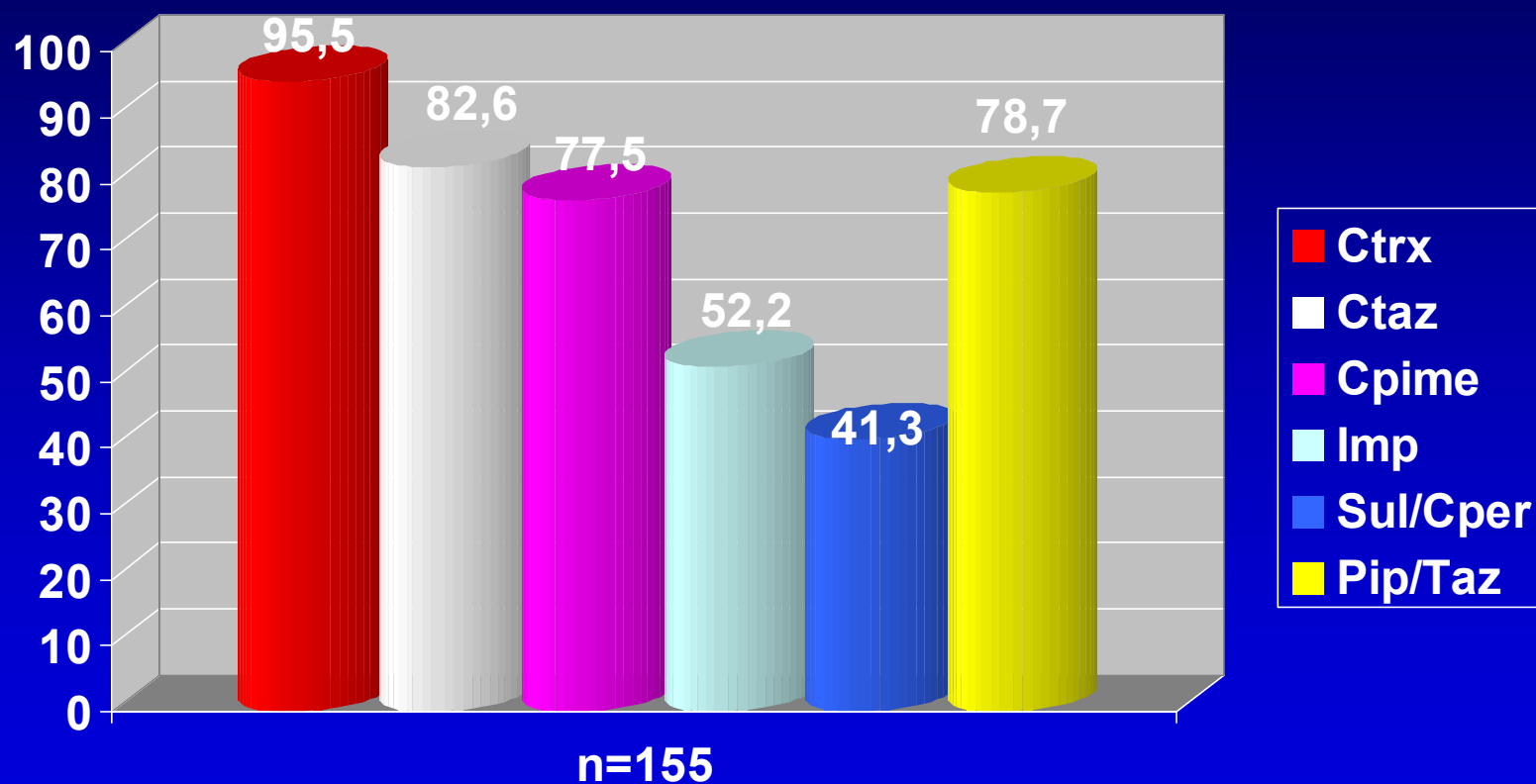
Gür D, Mikrobiyol Bul 2008;42:537-44



P.aeruginosa - direnç (%)



Acinetobacter spp.- direnç (%)



ESBL (+) Enterobacteriaceae-Tedavi (1)

- 32 hasta, ESBL (+) ve bir cephalosporin ile tedavi

Paterson DL, JCM
2001;39:2206-1

Klinik başarısızlık

4/4

MIC

orta duyarlı (16-32 mg/L)

15/28

duyarlı (≤ 8 mg/L)

Başarı- MIC mg/L 1: 81%, 2: 67%, 4: 27%, 8: 11%

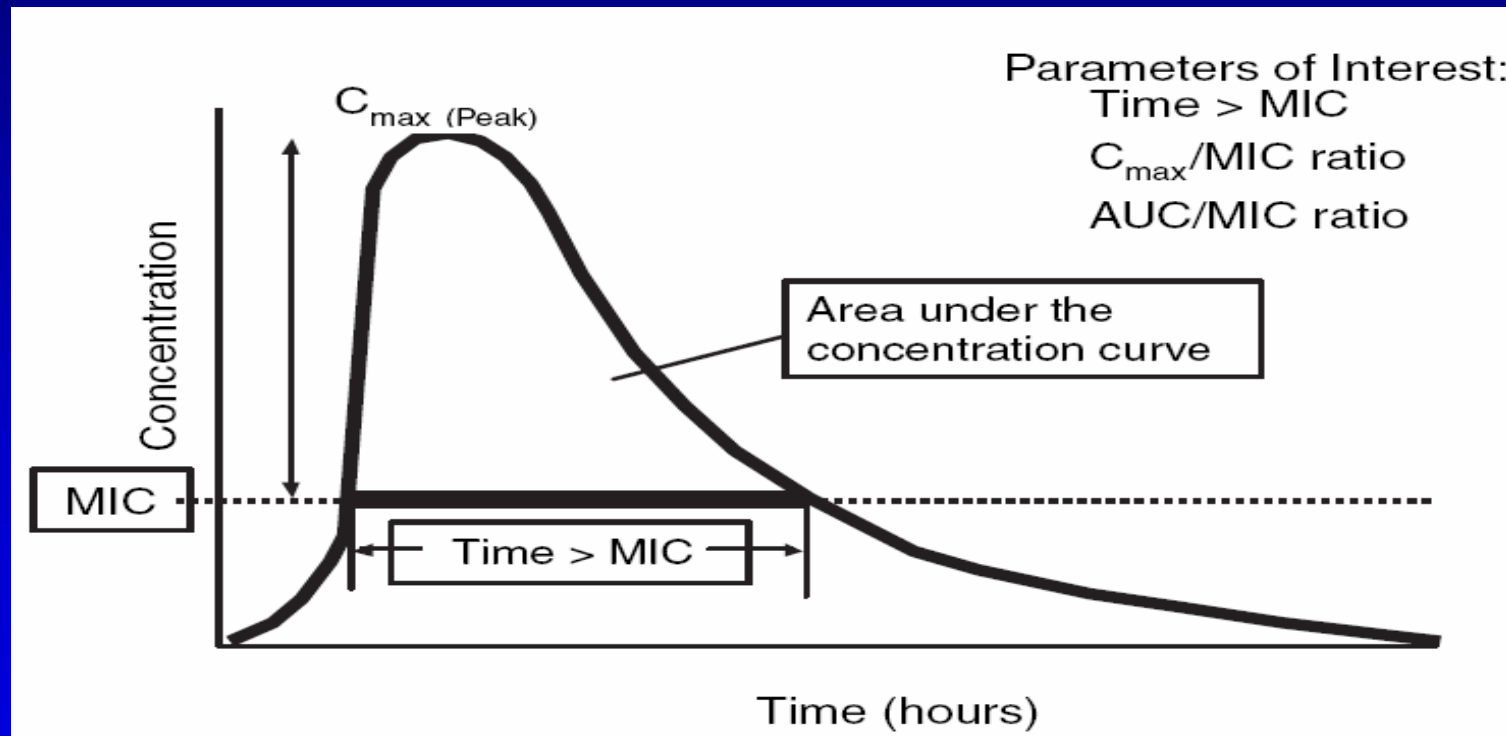
The CLSI recommends reporting ESBL-producing strains of *E. coli*, *Klebsiella* spp. and *Proteus* spp. as resistant to all penicillin, true cephalosporins and monobactam, but as susceptible to β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations

FEN – ESBL (+) E.coli – Klebsiella Cefepime ile başarısızlık

- Kore'de 15 FN hasta 7'si baştan cefepime dirençli, 1'i 48 saat içinde sepsisten ex
- 6 hasta in-vitro duyarlı (3 E.coli, 3 Klebsiella)
 - Cefepime 2 x 2 g iv
 - 1 hasta klinik kür (ÜSİ)
 - 72 saatte 4 hastada m.o persiste ediyor
 - Yüksek inokulumda test edildiklerinde MIC \geq 128 mg/L

Farmakodinamik hedefler – ESBL (+) veya (-) aynı

$T > MIC \sim \% 50$



Andes & Craig, CMI 2005;11:S10-17

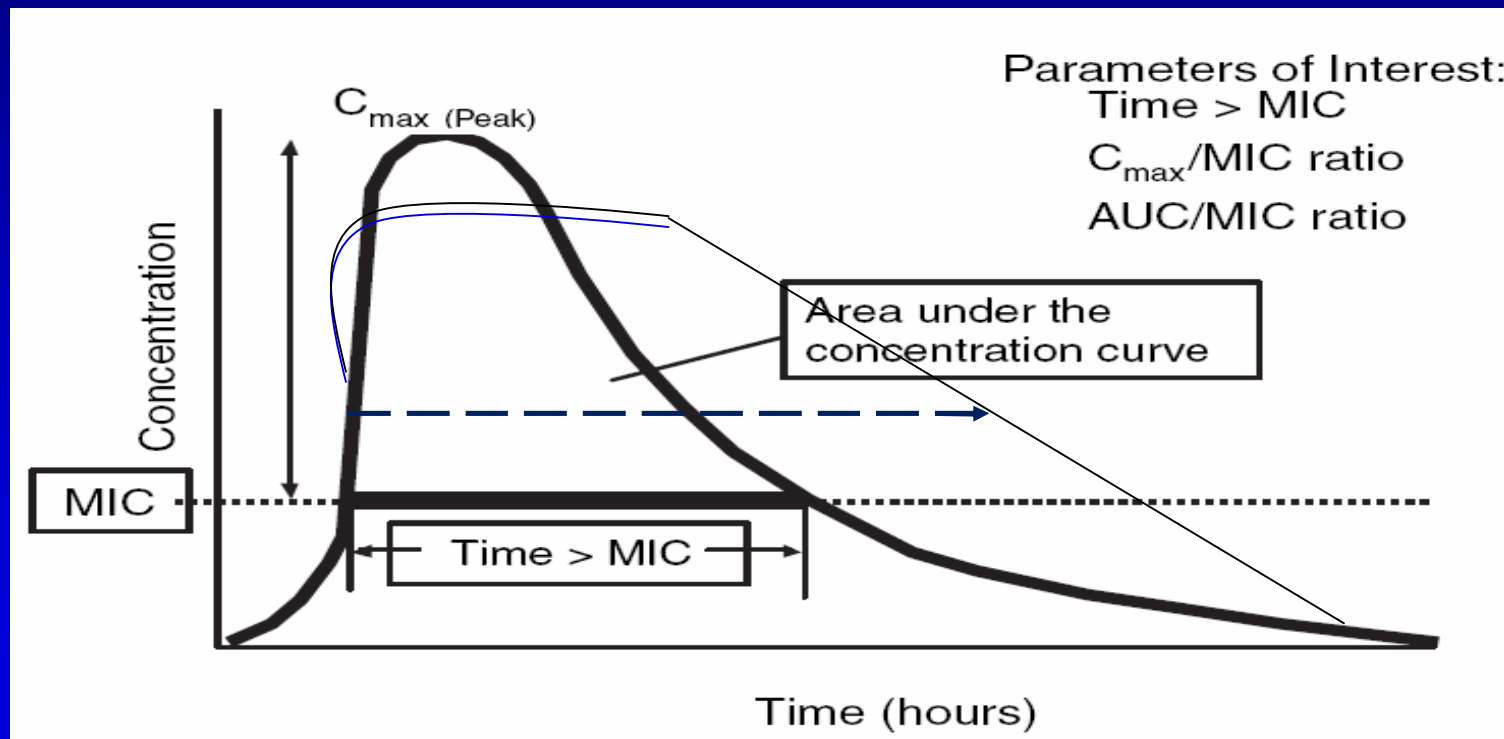
ESBL (+) Enterobacteriaceae

Beta-laktamaz inhibitör tedavisi (2)

- in-vitro test duyarlık gösterirse başarılı bir sonuç beklenebilir *Gavin, AAC 2006; 50: 2244–7.*
- *Rodriguez-Bano, CID 2006;43:1407-14.* 43 E.coli bakteremisi – CTX yapan β -laktam– β -laktamaz inh. veya carbapenem ile sefalosporin veya FQ karşılaştırılmış (Mortalite 9% ve 35%, p 0.05).
- Geniş spektrumlu sefalosporin yerine formüllerde β -laktam– β -laktamaz inh. kullanılması ESBL-yapan Gram-negatif basil prevelansını azaltabilir

Uzamiş infüzyonlar

$T > MIC \uparrow$



Pip/tazo – *P.aer* - PD parameters

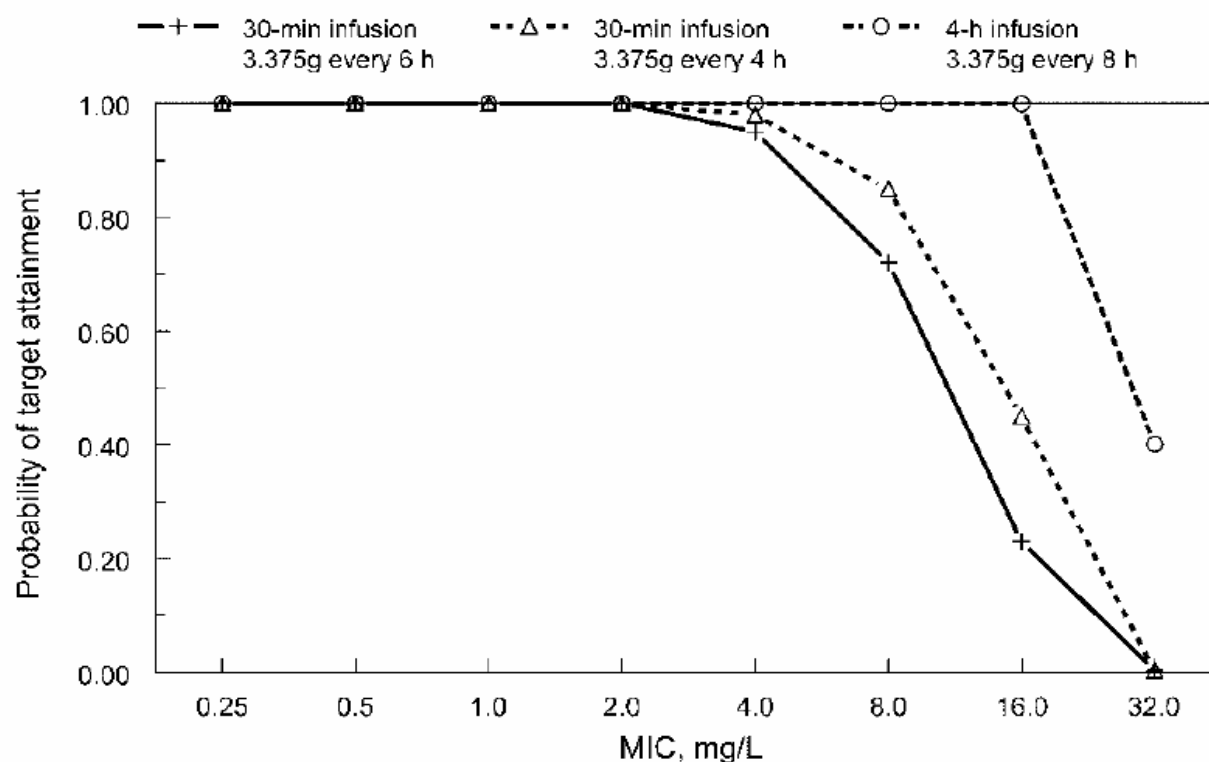
Pip/tazo 3.375 g iv 4 h infusion, tid vs 30 min inf.

APACHE II > 17

Mortality

12.2% vs. 31.6%

($p = 0.04$)



Lodise TP, CID 2007; 44:357–63

Sefalosporinlerin sınıflaması

Birinci jenerasyon

Cephalothin (Keflin)

Cefazolin (Sefazol, Maksiporin)

Cephradine (Sefril)

Cephalexin (Maksipor)

Cefadroxil (Duricef)

Cefaclor (Ceclor)

İkinci jenerasyon

Cefoxitin (Mefoxin)

Cefuroxime / axetil (Zinnat, Cefatin)

Cefprozil (Serozil)

Loracarbef (Lorabid)

Üçüncü- jenerasyon

Cefotaxime (Claforan)

Ceftizoxime (Cefizox)

Ceftriaxone (Rocephin)

Cefoperazone (Cefobid)

Ceftazidime (Fortum)

Cefoperazone/sulbactam (Sulperazone)

Cefixime (Suprax)

Cefpodoxime proxetil

Ceftibuten

Dördüncü jenerasyon

Cefepime (Maxipime)

Cefpirome

Sulperazon - farmakokinetik

- 2 g Sefo./ 1 g Sulb. 1 saat infüzyon sonrası:
- Cmax: Sefo: 168.0 mg/L
Sulb: 38.3 mg/L *AAC 1983;23:692-9*

Febril Nötropeni - Empirik Monoterapi Sefoperazon-sulbaktam vs imipenem

(4/2 g x 2)

(500 mg x 4)

Randomize, yüksek riskli hastalar (% 50-54 KİT)

	<u>Sefo/sulb. (n:101)</u>	<u>%</u>	<u>İmipenem (n:102)</u>
Bakteremi	27		29
Duyarlı başlangıç izolatları	99		97
İyi cevap	88		81
Mortalite	5		7

Advers etkiler (raş 4/11, bulantı 1/4, C.dif 3/8, konvülsiyon 0/3, diare 31/15)

Winston DJ, CID 2001;32:381-90

Empirik terapi - Febril nötropeni

Sefo-sulb + vanko. x İmipenem + vanko.
(2/1 g x 3) (1g x 2) (500 mg/m² x 4) (1g x 2)

Sulper + V

Imp + V

Değerlendirilebilir	194	175
Cevap	74 %	73 %
Yan etkiler	5 %	11 %
Bulantı/kusma	0 %	5.3 %
C.difficile	0	5

Bodey G, EJCMID 1996;15:625-34

Rehberler – yüksek riskli hasta

- IDSA 2002: sefepim, imipenem, meropenem
A-I seftazidim ?
- Alman 2003: seftazidim, sefepim, pip-tazo,
imipenem, meropenem A-I
*** yalnızca tecrübeli ekipler tarafından
yapılmalı ***
- FEN kılavuzu: seftazidim, sefepim, imipenem,
meropenem, sefoperazon-sulbaktam veya
piperasilin-tazobaktam. Seftazidim ?
Beklenen nötropeni > 10 gün ve derin
nötropeni ? GSBL - karbapenem

Monte-Carlo simulasyonu

Cumulative fraction of response (CFR)

Antibiotic regimen	Bactericidal CFR (%) ^a			
	Southern China			
	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Cefoperazone/sulbactam 0.5 g q8h	24.7	33.3	6.8	1.4
Cefoperazone/sulbactam 1 g q8h	30.6	39.7	23.2	8.3
Cefoperazone/sulbactam 2 g q8h	75.0	77.1	67.6	73.9
	Northern China			
	<i>E. coli</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>P. aeruginosa</i>
	19.8	28.5	3.9	3.7
	27.9	34.3	14.0	7.5
	87.4	81.4	45.2	64.8

T > MIC % 50
2003-4 izolatları

Wang, IJAA
2007;30:452-7.

Doz

- Hafif – orta şiddetli inf.: 2 g sulperazon (1+1) günde 2-3 doz
- Şiddetli infeksiyonlar – febril nütropeni: Biz genellikle 2 g sulperazon + 1 g sefoperazon, günde 3 doz kullanıyoruz
- Acinetobacter inf. 2 g sulperazon (1+1) günde 4 kez
- Renal yetmezlik: GFR < 30 ml/dk 1 sulperazon, 1 sefoperazon dozu, değiştirerek

AAC 1988,32:503-9