

İlk aşama tedavisi

Dr. Mesut YILMAZ

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Olgu 1

- 46 y kadın hasta 3 günlük ateş ile başvurdu.
- Bilinen meme ca tanılı hasta kemik metastaz mevcut.
- Sonuncusu 1 hafta önce olmak üzere 3 kür kemoterapi almış.

Olgu 1

- Gastrointestinal, solunum ve üriner sistem enfeksiyon bulgusu yok.
- Fizik muayene:
 - Bilinci açık, oriente.
 - Genel durumu iyi
 - Tansiyon: 130/80 mmHg
 - Beden ısı: 38.5°C
 - Lokalize enfeksiyon bulgusu yok.

- Hemogram: neutropenia (ANC =300 nötrofil/mm³)
- Karaciğer enzimleri ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlarda.

Febril Nötropeni Tanımı

Bu hasta Febril Nötropenik mi?

- Ateş: Tek oral ölçüm $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ veya >1 saat persistan ateş $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$.

Ateş 38.5°C



- Nötropeni: ANC < 0.5 , veya ANC < 1.0 ancak 48 saat içinde < 0.5 olması bekleniyor

ANC 0.30



- Bu hastanın ilk aşama tedavisini nasıl planlarım?



Bu olgunun yönetimi?

- İlk değerlendirmede hangi özgül testleri istemeliyim?
- Bu hasta yatmalı mı yoksa ayaktan izlenebilir mi?
- Bu hastaya ampirik antibiyotik vermeli miyim?

Bu olgunun yönetimi?

- Antibiyotik vereceksem oral mi ? iv mi?
- Hangi antibiyotikler verilebilir?
- Tedavi süresi ne olmalı?
- Bu hastaya ampirik antifungal verelim mi?

- İlk değerlendirmede hangi özgül testleri istemeliyim?



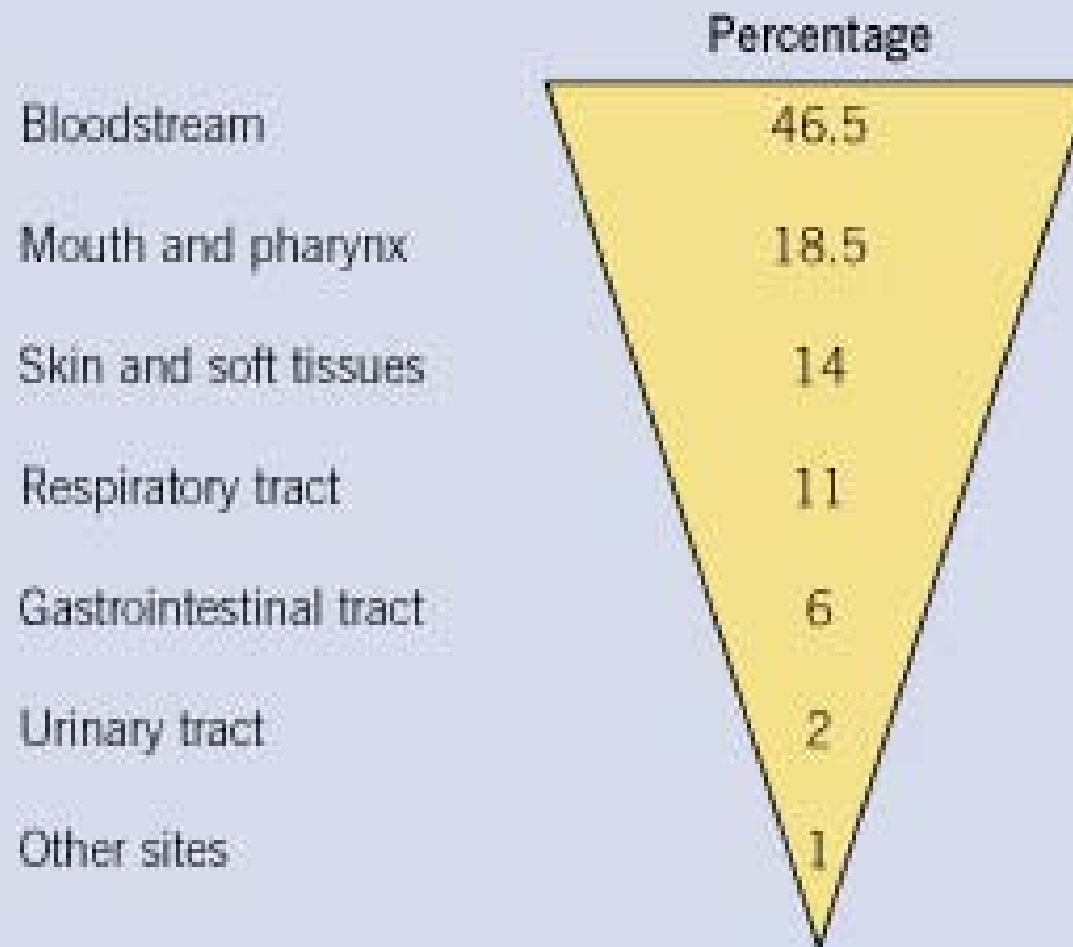
- Tam kan sayımı (lökosit dağılımı ve trombosit sayısı);
- Serum üre ve kreatinin;
- Elektrolitler, karaciğer transaminazları ve total bilirubin;
- CRP, IL-6, -IL8, ve procalcitonin

- **En az 2 set kan kültürü** alınması

önerilmektedir

- SVK varsa, setlerden biri kateterin her lümeninden eş zamanlı, veya
- SVK yoksa, 2 set kan kültürü de periferik venden ayrı bölgelerden alınmalıdır.

SITES OF INFECTION IN FEBRILE NEUTROPENIC PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES



- Klinik olarak enfeksiyondan kuşku edilen diğer bölgelerden kültür için örnek (idrar, balgam, abse, vb.) alınır.
- Solunum sistemi belirti veya bulgusu olan hastalara akciğer grafisi endikedir.

- Bu hastayı yatıralım mı yoksa ayakta takip edebilir miyiz?



- Yüksek riskli hastalar ampirik antibiyotik tedavisi için hastaneye yatırılmalıdır.
- Düşük riskli adaylar ayaktan ampirik antimikrobiyal tedavi için aday olabilir.

Ateşli Nötropenik hastanın yüksek/düşük riski nasıl ayrılır?

- Sitotoksik kemoterapi sonrası beklenen nötropeni süresi (>7 gün) ve derin nötropeni ($ANC \leq 100$ hücre/mm³) varsa ve/veya
- Ciddi komorbidite varsa hipotansiyon, pnömoni, yeni başlayan karın ağrısı veya nörolojik değişiklikler

- Beklenen nötropeni süresi (<7 gün) veya komorbidite yok ya da çok az ise düşük risklidir.

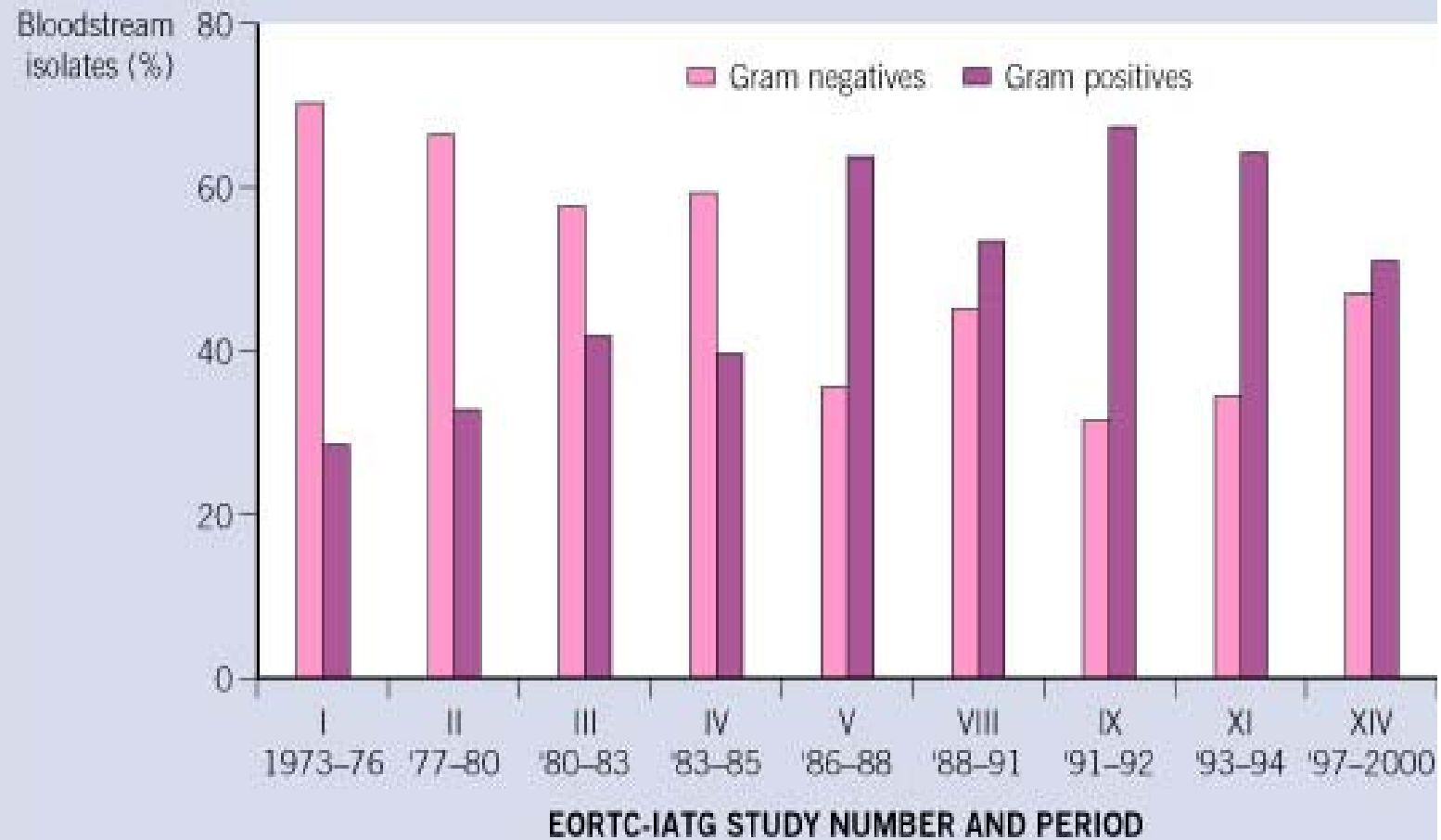
- Bu hastaya ampirik antibiyotik tedavisi verelim mi?



Hastanın ampirik antibiyotiğe ihtiyacı varmı?

- Ateş ve nötropeniyle başvuran tüm hastalara Gram + ve Gram – patojenlere etkili geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi verilmelidir.

SINGLE ORGANISM BLOODSTREAM INFECTIONS DUE TO GRAM-NEGATIVE AND GRAM-POSITIVE BACTERIA IN FEBRILE NEUTROPENIC PATIENTS



GRAM-POZİTİFLERE KAYMA

- Daha potent kemoterapötiklerin kullanılması
- Derin ve uzamış nötropeni
- Giderek artan kateter kullanımı
- Kinolon ve TMP-SMX profilaksisi
- Gram pozitiflerde artan direnç

MUKOZİT



DEĞİŞEN PARADİGMALAR

- Enfeksiyon etkenleri Gram negatiflerden Gram pozitif patojenlere doğru kayıyor
- “Yeni” Gram-pozitif patojenler
- “Yeni” Gram-negatif patojenler
- Mantarların giderek önemi artıyor özellikle *Candida sp.*
- Dirençli patojenlerin giderek insidensi artıyor (MRSA, VRE, Candida)

“YENİ” GRAM-POZİTİF PATOJENLER

- Viridans streptococci
- *Leuconostoc* species
- *Enterococcus* species, esp. vancomycin-resistant
- *Corynebacterium jeikeium*, *C. urealyticum*
- *Rhodococcus equi*
- *Bacillus cereus*
- *Stomatococcus mucilaginosus*
- *Lactobacillus rhamnosus*
- *Clostridium septicum*, *C. tertium*

Zinner S. CID 1999; 29; 490

“YENİ” GRAM-NEGATİF PATOJENLER

- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Alteromonas putrefaciens*
- *Legionella pneumophila*,
L. micdadei
- *Vibrio parahaemolyticus*
- *Capnocytophaga species*
- *Alcaligenes xylosoxidans*
- *Chryseobacterium meningosepticum*
- *Burkholderia cepacia*
- *Fusobacterium nucleatum*
- *Leptotrichia buccalis*
- *Methylobacterium species*
- *Moraxella-like organisms*

Zinner S. CID 1999;29;490

- Bu hastaya verilecek antibiyotik oral mi?
intravenöz mü?



Hangi antibiyotikler seçilmeli?



Yüksek-riskli hastalar

- Yüksek riskli hastalar IV ampirik antibiyotik tedavisi için yatırılır;
- anti-psödomonal β -laktam ile monoterapi önerilir.
 - Sefepim
 - Karbapenem (meropenem or imipenem-cilastatin)
 - Piperacillin-tazobactam

IV Monotherapy

- Sefepim
- Imipenem-cilastin
- Meropenem
- Piperacillin-tazobactam
- Ceftazidime (kaygılar ???)

IV Kombinasyon Tedavisi

- Avantajları:
 - Gram negatiflere karşı sinerjistik aktivite
 - Direnç seçilme ihtimali düşük
- Dezavantajları:
 - Gram pozitif etkinlik tartışmalı ??
 - Toksisite



IV Kombinasyon Tedavisi

- Aminoglikozid + (meropenem, imipenem-cilastin veya piperacillin-tazobactam)
- Aminoglikozid + (cefepime veya ceftazidime)
- Siprofloksasin + (meropenem, imipenem-cilastin veya piperacillin-tazobactam)

IV Tedavi seçenekleri: Kıyaslama

- Piperacillin-tazobactam
 - Geniş spektrumlu Gram(-), Gram(+) & anaerobik etki
 - Karın içi kaynakta uygun
 - Menenjitte önerilmiyor (BOS penetrasyonu zayıf)
- Imipenem-cilastin
 - Geniş spektrumlu Gram(-), Gram(+) & anaerobik etki ve ESBL etkisi
 - Karın içi kaynakta uygun
 - Nöbet eşiği SSS malinite veya böbrek yetmezliğinde

IV Tedavi seçenekleri: Kıyaslama

- Meropenem
 - Geniş spektrumlu Gram(-), Gram(+) & anaerobik etki ve ESBL etkisi
 - Karın içi kaynakta uygun
 - Menenjit/SSS enfeksiyonunda tercih edilir
- Seftazidim
 - Zayıf Gram(+) aktivite
 - Breakthrough streptokokal enfeksiyonlar
 - Anaerob ve enterokok etkinliği yok
 - İyi BOS penetrasyon

IV Tedavi seçenekleri: Kıyaslama

- Aminoglikozidler
 - Gram (-) etkinlik, B-laktamlarla sinerjide *S. aureus* ve *Enterococcus* etkisi
 - Nefrotoksisite, ototoksisite
- Siprofloksasin
 - Gram(-) ve atipik bakteriler
 - Anaerobik etki yok, Gram(+) etki diğerlerine göre zayıf
 - Ampirik po veya iv tedaviyle iyi sonuçlar

- Çok sayıda klinik çalışma yapılmış olmasına rağmen FN'de başlangıç ampirik antibiyotik seçiminde tek bir tedavi rejimi diğerlerine üstün bulunmamıştır.

Infect Dis Clin North Am 2007; 21:1055–90

- Seçilecek antibiyotik (kombinasyon veya monoterapi) şu özelliklere sahip olmalıdır:
 - Bakterisidal aktivite (lökositler yok)
 - Antipsödomonal aktivite
 - Minimal toksisite

- Diğer antimikrobiyaller (aminoglikozitler, florokinolonlar ve vankomisin) komplikasyon varlığında (hipotansiyon ve pnömoni) veya kanıtlanmış ya da kuşku edilen direnç varlığında başlangıç tedavi rejimine eklenebilir.

- Vankomisin (ya da diğ er Gram pozitif kok etkili ajanlar) FN hastada başlangıç tedavi rejiminin standart bir parçası olarak  nerilmezler.
- Bu ajanlar kateter ilişkili enfeksiyon (kuşkusu), deri yumuşak doku enfeksiyonu, pn moni veya hemodinamik instabilite varsa başlangıç tedavi rejimine dahil edilir.

Düşük riskli hastalar

- Düşük riskli hastalar ilk oral veya IV dozlarını hastanede veya klinikte aldıktan sonra ayaktan tedaviyle izlenebilirler.

- Oral ampirik tedavide önerilen kombinasyon

Siprofloksasin + amoksisilin-klavulanat

- Levofloksasin veya siprofloksasin monoterapisi
- Siprofloksasin + klindamisin

Düşük riskli hastalar

- Florokinolon profilaksisi almış hastaların oral ampirik tedavi rejimleri florokinolon içermemeli.
- Levo > cipro Gram pozitif etkinlik
- Cipro > levo antipsödomonal etkinlik
- Takip sırasında hastada persistan ateş, kötüye gidiş, genel durumunda bozulma saptanırsa hemen hastaneye yatırılmalı.

Empirik antimikrobiyal tedavi ne kadar sürmeli?

- Klinik veya mikrobiyolojik dökümante enfeksiyonlarda tedavi süresi etkene ve enfeksiyon yerine göre değişir; en az nötropeni süresince ($ANC \geq 500$ hücre/mm³) veya daha uzun verilebilir.

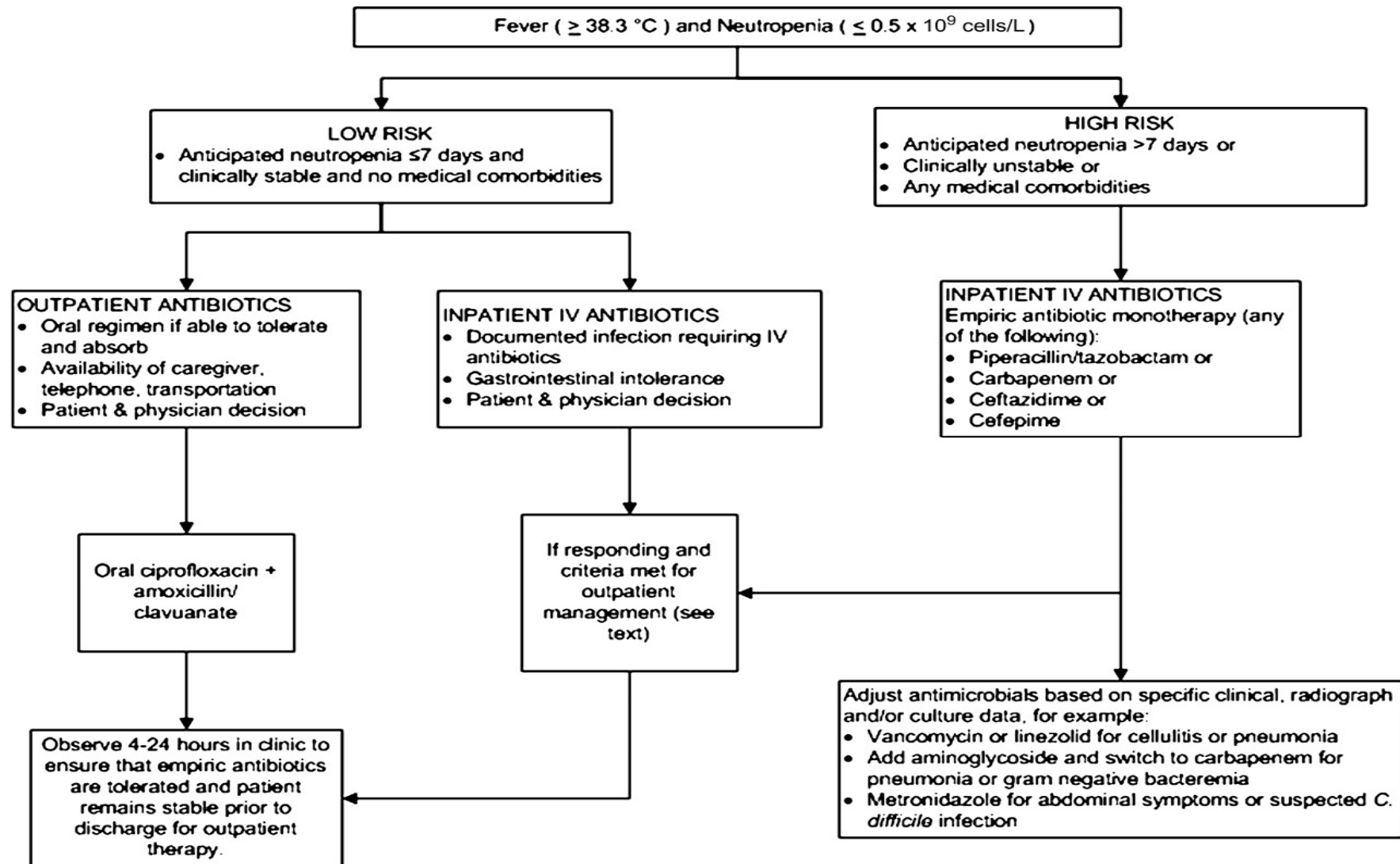
- NBA'lı hastalarda başlangıç tedavisi kemik iliği normale dönene kadar uzatılabilir; geleneksel sınır değer ANC'nin >500 hücre/mm³

- Alternatif olarak, uygun tedavi süresi tamamlanmış, enfeksiyonun tüm belirti ve bulguları kaybolmasına karşın nötropenisi devam eden hastalarda kemik iliği toparlayana kadar florokinolon verilebilir.

Hastaya ampirik antifungal tedavi verelim mi?

- Ampirik antifungal tedavi geniş spektrumlu antibiyotiğe rağmen ateşi 4 - 7 gündür devam eden yüksek riskli hastalarda düşünülmelidir.
- Düşük riskli hastalarda invazif fungal enfeksiyon riski çok düşüktür ve rutin ampirik tedavi yaklaşımı önerilmez.

Initial management of fever and neutropenia.



Freifeld A G et al. Clin Infect Dis. 2011;52:e56-e93

Take Home Messages

- Kemoterapi sonrasında nötropenide ateş sıktır. **Hastaların çoğunda enfeksiyon etkeni /odağı bulamıyoruz.**
- Bakteriyemilerin çoğu uzamış veya derin nötropenide ortaya çıkar (ANC,<100 hücre/mm³)
- Ateş ve nötropenide tüm hastalar için tek bir mono/kombine terapi rejimi ve süresi yoktur.

Take Home Messages

- FN tüm hastalarda risk değerlendirmesi yapılmalı, iyi bir anamnez, tam bir FM yapılmalı, kültürler alınıp, radyolojik değerlendirme yapılmalı ve hemen geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi (en geç 2 saat içinde) başlanmalı.

Take Home Messages

- Ampirik antibiyotik tedavide değişiklik veya ekleme klinik, radyolojik veya mikrobiyolojik kanıtlar eşliğinde olmalı. Durumu stabil hastanın ateşi devam ediyor diye değişiklik yapılmamalı.
- Düşük riskli hastaların (nötropeni beklentisi <7 gün) antibiyotik **profilaksisine** ihtiyacı yoktur.

Ateşı devam eden hasta
(preemptif ve ampirik kavramı)

- 26 yaşında erkek hasta
- Eylül 2011'de bisitopenisi saptanmış
- CTF hematolojiye başvurmuş.
- Periferik yayma ile akut lösemi düşünülerek hematoloji kliniğine yatırılmış.
- Başlangıç lökosit : 22.000 /mm³
- Hb:6.6 g/dl
- Hct: %20
- PLT:23.000 /mm³

K iliği biyopsi sonucu **AML** tanısı almış.

- Uygun kemoterapi planlandı.
- Kemoterapi sonrası 7. günde ateşi 38.5 °C'ye kadar yükseliyor.
- Nötrofil 500/mm³
- Fibrinojen: 547
- D-Dimer:0.4
- CRP: 43.6 (normali: 5)
- Hastanın kan kültürleri alındı.

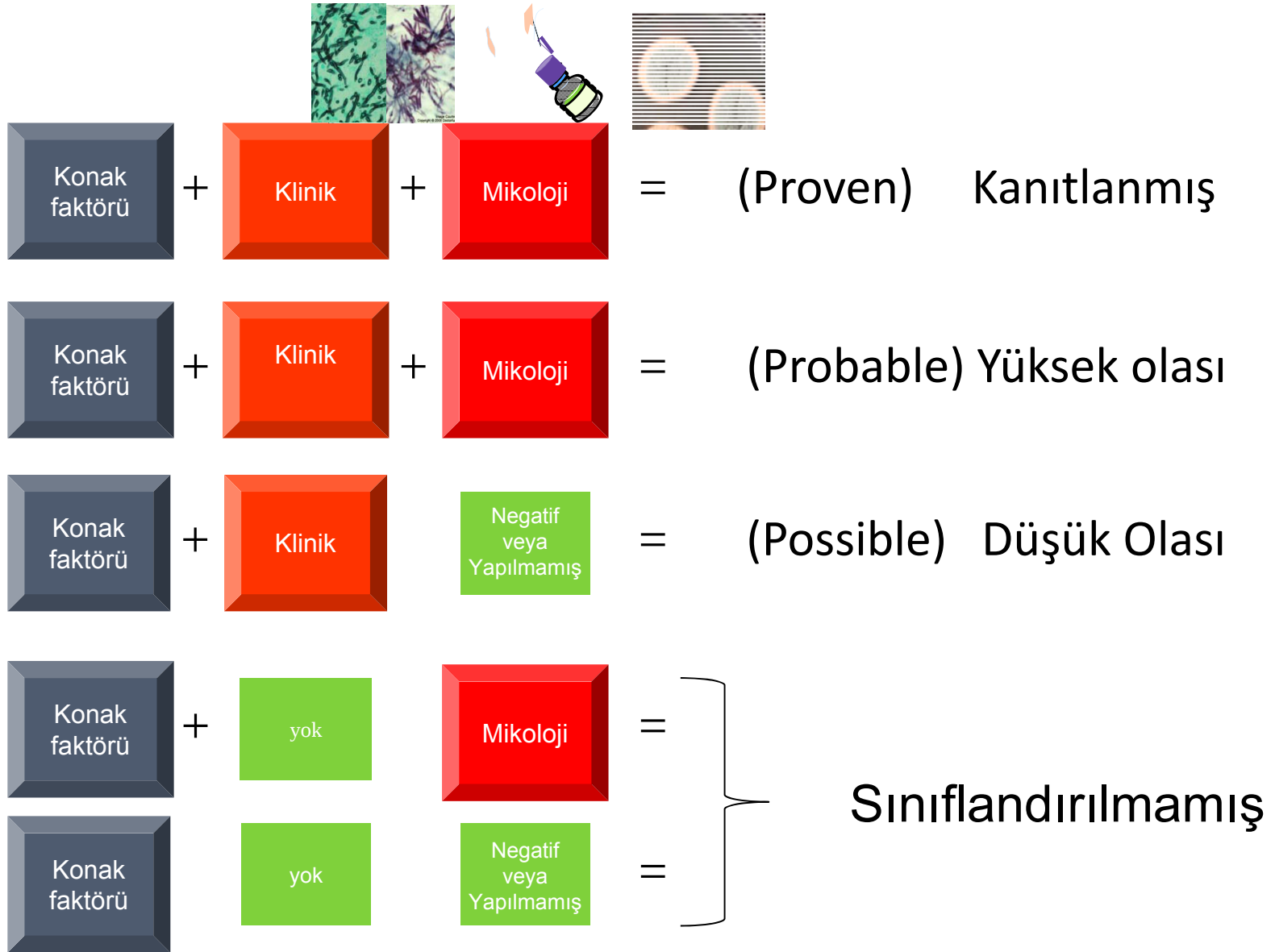
Bu bulgularla hangi ampirik antibiyotik seçeneęi uygun deęildir?

- A. Meropenem
- B. Imipenem
- C. Ertapenem
- D. Sefepim
- E. Piperasilin / tazobaktam

- Fizik muayenede bir özellik yok.
- Enfeksiyon konsültasyonu sonucunda **piperasilin/tazobaktam** ampirik olarak başlandı.
- Yatışından itibaren haftada 2 kez Galaktomannan gönderilmesi planlandı.

- **Tedavinin 4. gününde 38.4°C ateş devam etmekte**
- Kültürlerde üreme yok.....

Invaziv Fungal Hastalık- Tanımlar



- **Tedavinin 4. gününde 38.4°C ateş devam etmekte**
- Kültürlerde üreme yok
- Bu aşamada Toraks BT çekilse ve hastada özgül BT bulguları olsa.....(halo bulgusu)
- Serum ve BAL Galactomannan negatif
- Serum ve BAL panfungal PCR pozitif

İnvaziv Fungal Hastalık- Tanımlar

Konak
faktörü

nötropenik

TANI ?

- A. Düşük olası invaziv aspergilloz**
- B. Yüksek olası invaziv aspergilloz**
- C. Kanıtlanmış invaziv aspergilloz**
- D. Düşük olası invaziv fungal hastalık**

Mikoloji

Serum ve BAL Galaktomannan negatif

~~Serum ve BAL PCR pozitif~~

- **Tedavinin 4. gününde 38.4°C ateş devam etmekte**
- Kùltùrlerde üreme yok
- Yatışının 3-5-8-10. günlerinde Galaktomannan testi :Negatif
- 13. ve 15. gününde Galaktomannan: 0.5 bulundu.
- Ne yapardınız ?

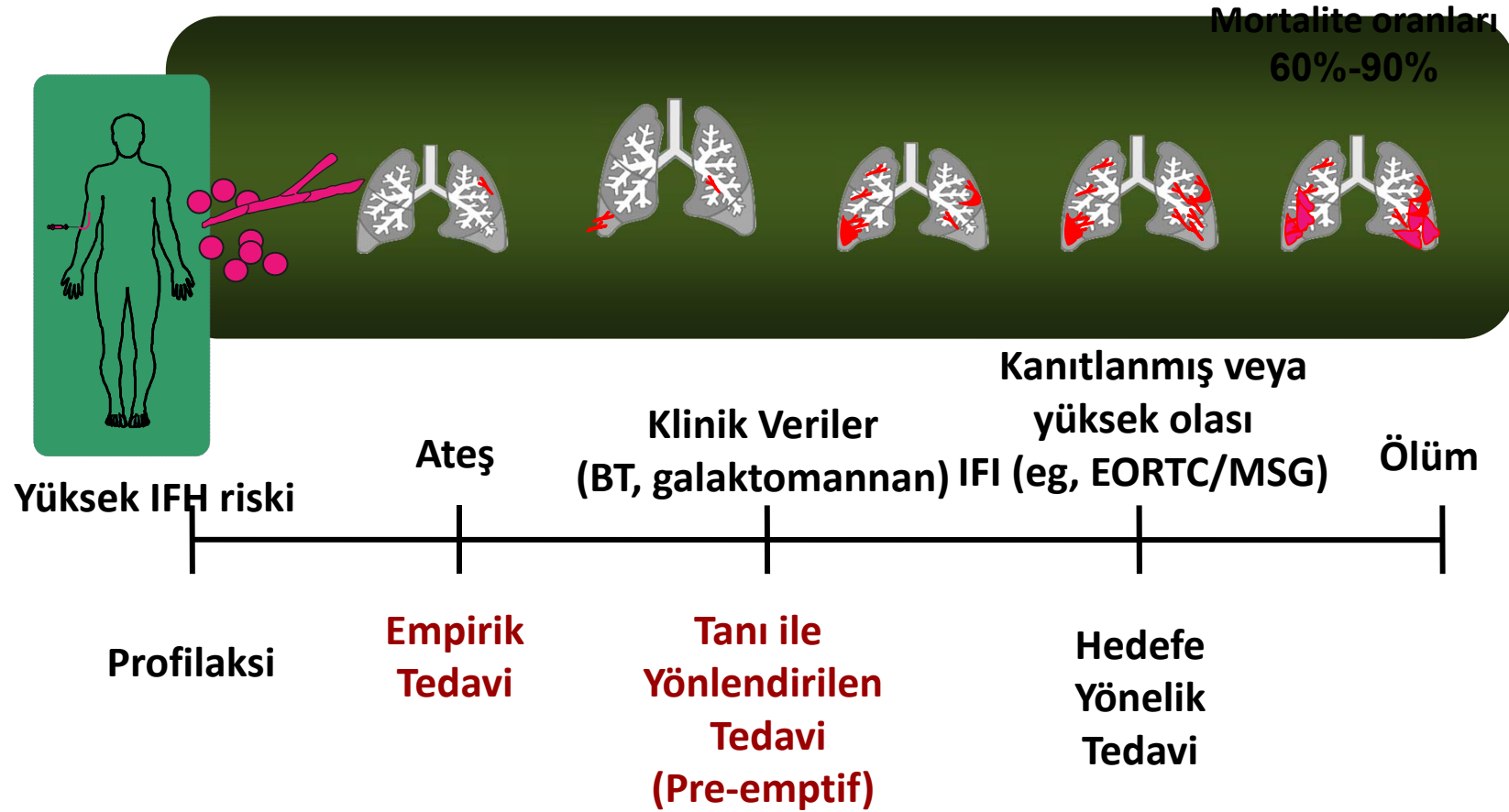
- A. Ampho-B başlarım ve Toraks BT çekerim
- B. Vorikonazol başlarım ve Toraks BT çekerim
- C. Caspofungin başlarım ve Toraks BT çekerim
- D. Toraks BT çekerim, IFI destekler bulgu varsa antifungal başlarım
- E. Antibiyotiği değiştiririm – bir sonraki galaktomannan sonucunu beklerim

Ampirik mi? Preemptif mi?

Ampirik antifungal tedavi, fungal enfeksiyonun olası klinik kanıtında (sıklıkla ampirik antibiyotik tedavisinin 4. gününden sonra sürmekte olan persistan veya rekürren ateş) antifungal tedavi başlanmasını ifade etmektedir.

Preemptif antifungal tedavi, özellikle serolojik veya toraks BT gibi tetkiklerle invazif fungal enfeksiyon düşünüldüğünde daha *hedefe yönelik* başlanan antifungal tedaviyi ifade etmektedir.

Tedavi Yöntemleri



İnvazif aspergillosis, akut lösemi seyrinde tedavinin en sık hangi evresinde görülür ?

- A. İlk remisyon indüksiyon
- B. Konsolidasyon
- C. Relaps
- D. Rezistan vaka - kurtarma tedavisi

Hematolojik malignansilerde IA riski

- AML, ALL, MDS
- Nötropeni süresi (20.6 vs 9.9 gün)
- İlk Remisyon indüksiyon
- Nötropenik ataklar arasında kısa süre (< 14 gün): 4X

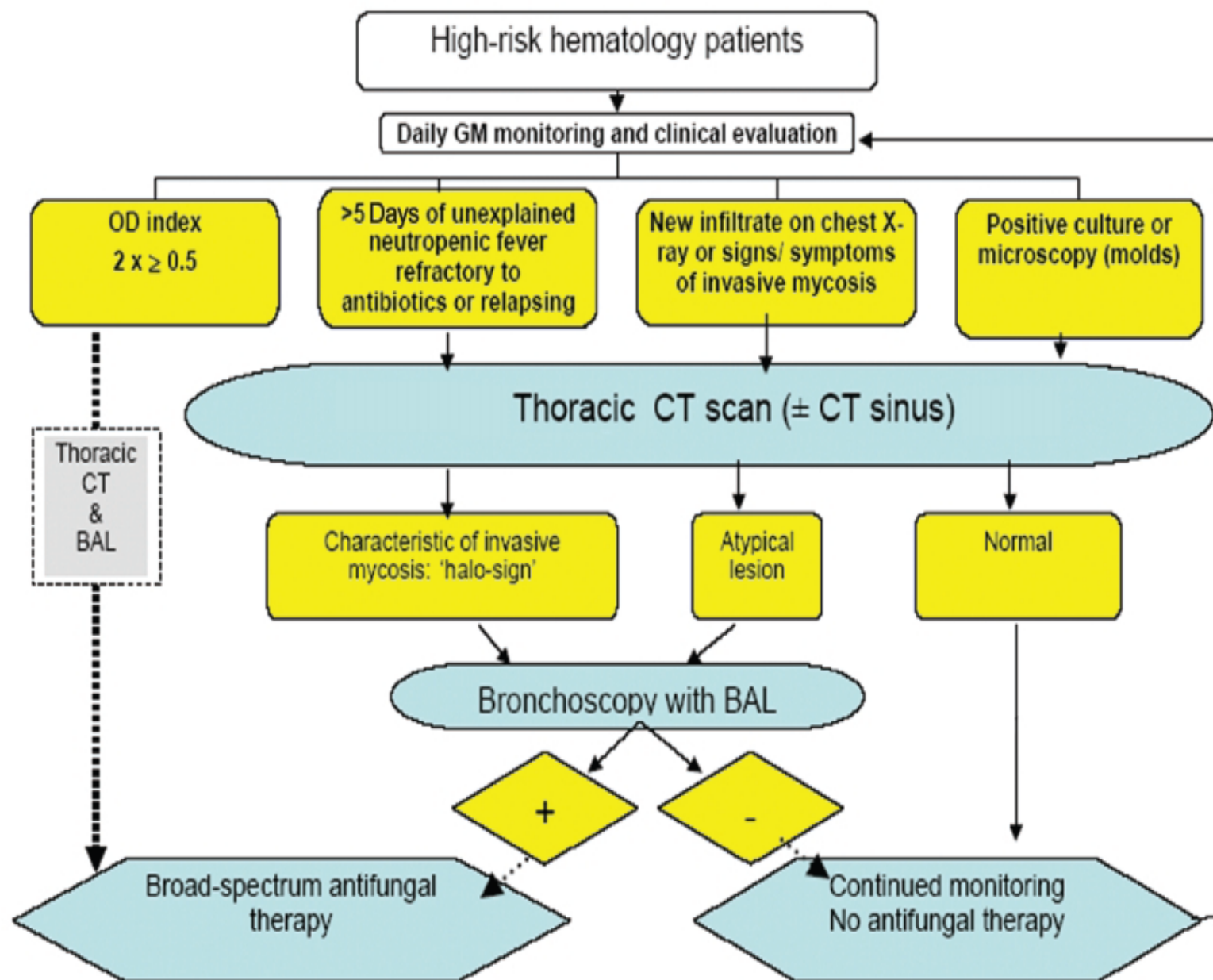
Mühlemann K. Leukemia 2005;19:545-50.

Hematolojik malignansilerde IA riski

- % 43 1. remisyon indüksiyon
- % 8 konsolidasyon
- % 28 relaps / 2-3.indüksiyon,
- % 21 rezistan – kurtarma tedavisi
esnasında

İFi gelişmesi için risk faktörleri

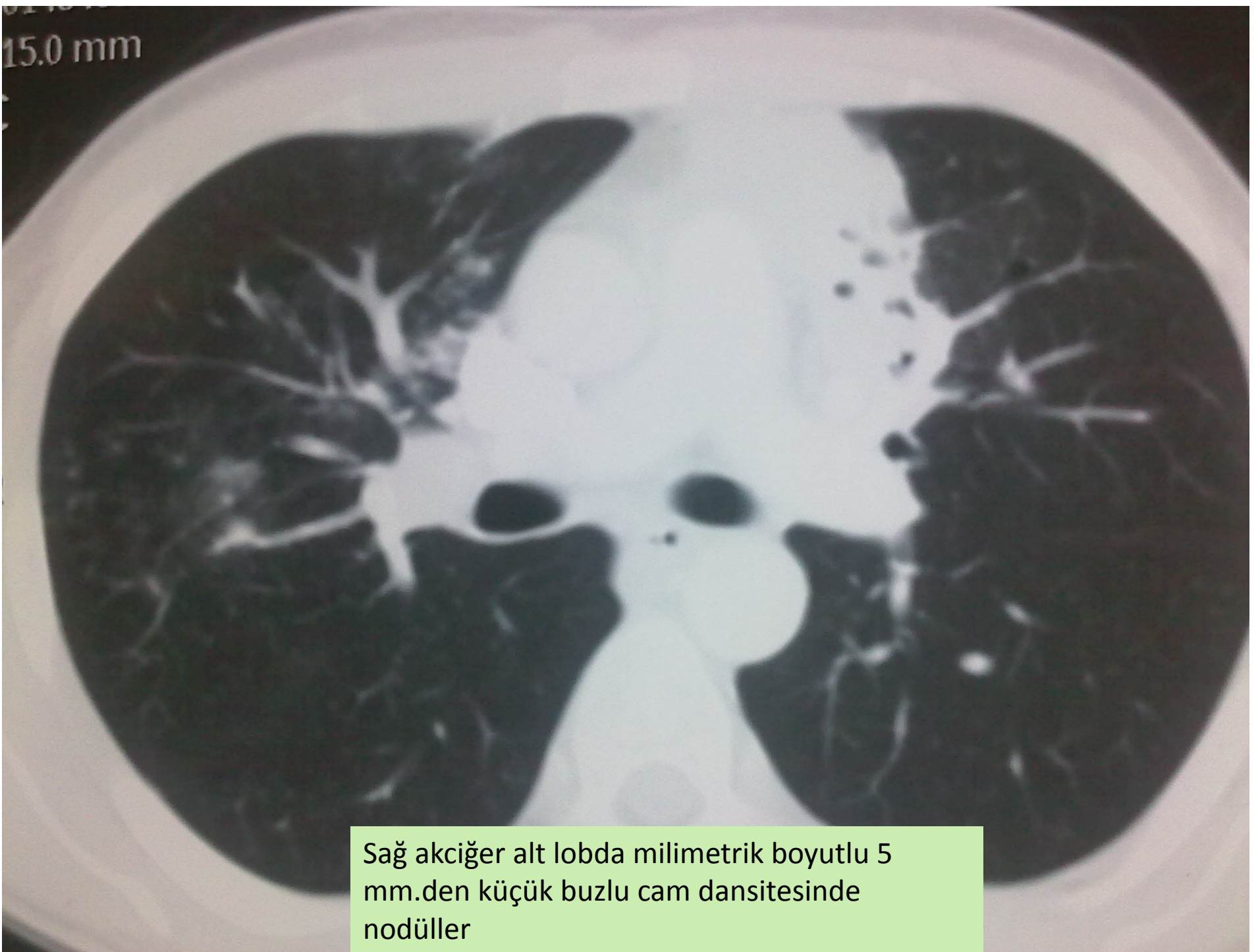
- **Yüksek risk**
 - 100/mm³ nötropeni ve >14 gün
 - *Lenfopeni/lenfositlerde fonksiyonel yetersizlik*
 - Uzamış kortikosteroid tedavisi
 - Anti- TNF
 - Alemtuzumab
 - CMV enfeksiyonu
- **Orta derecede risk**
 - Nötropeni süresi 7-14gün
- **Düşük risk**
 - 7 günden kısa sürmesi beklenen nötropeni
- **Bireysel faktörler**
 - Eşlik eden hastalık(yapısal akciğer hastalığı, hiperglisemi)
 - Fe yükünün fazlalığı
 - Genetik eksiklikler (MBL, TLR4-2 gibi)



Olgu

- Hastaya 4. günde ateşinin düşmemesi + GM pozitifliği nedeni Akciğer tomografisi çektirildi.

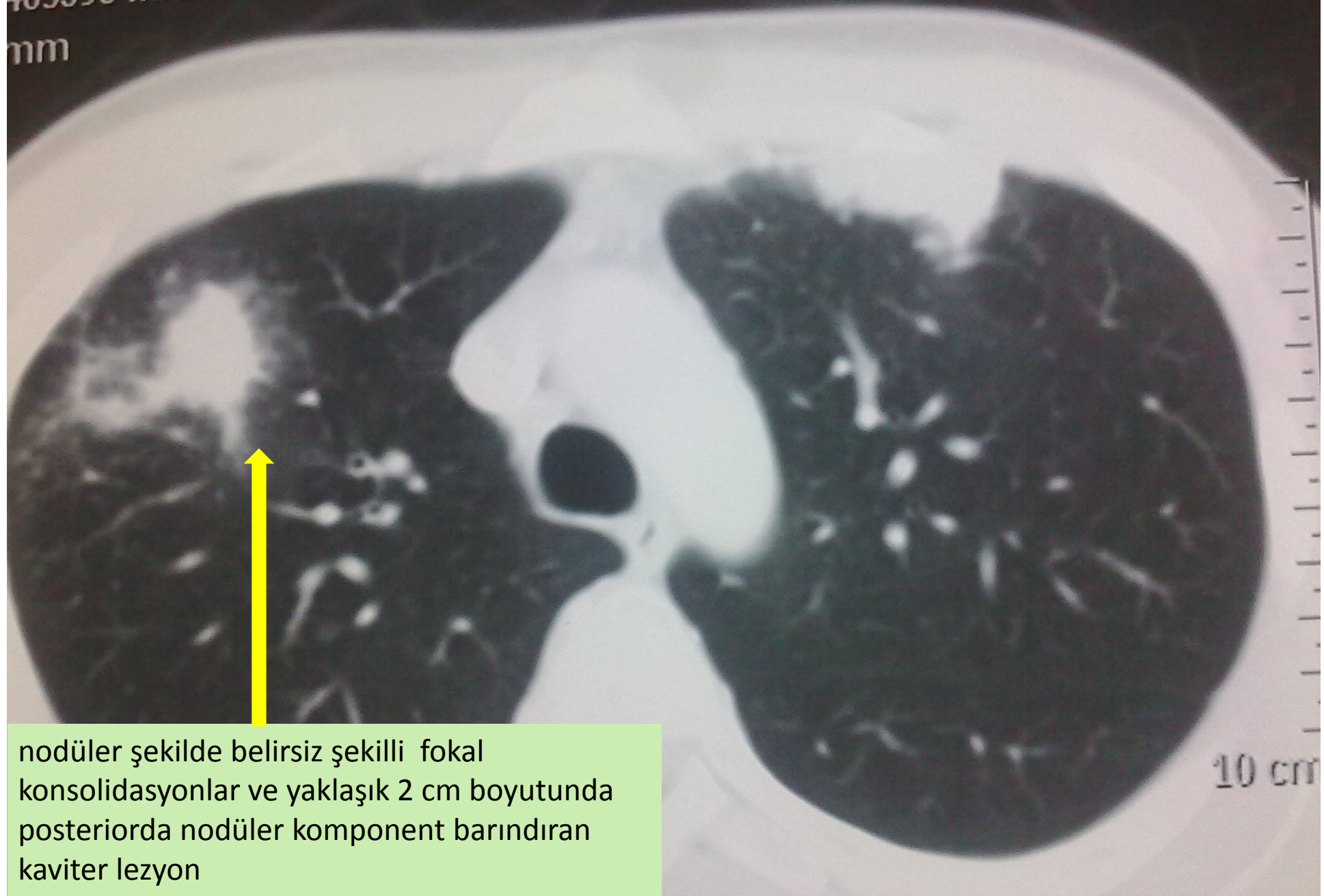
01.10.15
15.0 mm



Sağ akciğer alt lobda milimetrik boyutlu 5 mm.den küçük buzlu cam dansitesinde nodüller

2011 1:39:05.48
465398 M/26Y
mm

SW 4.50 mm

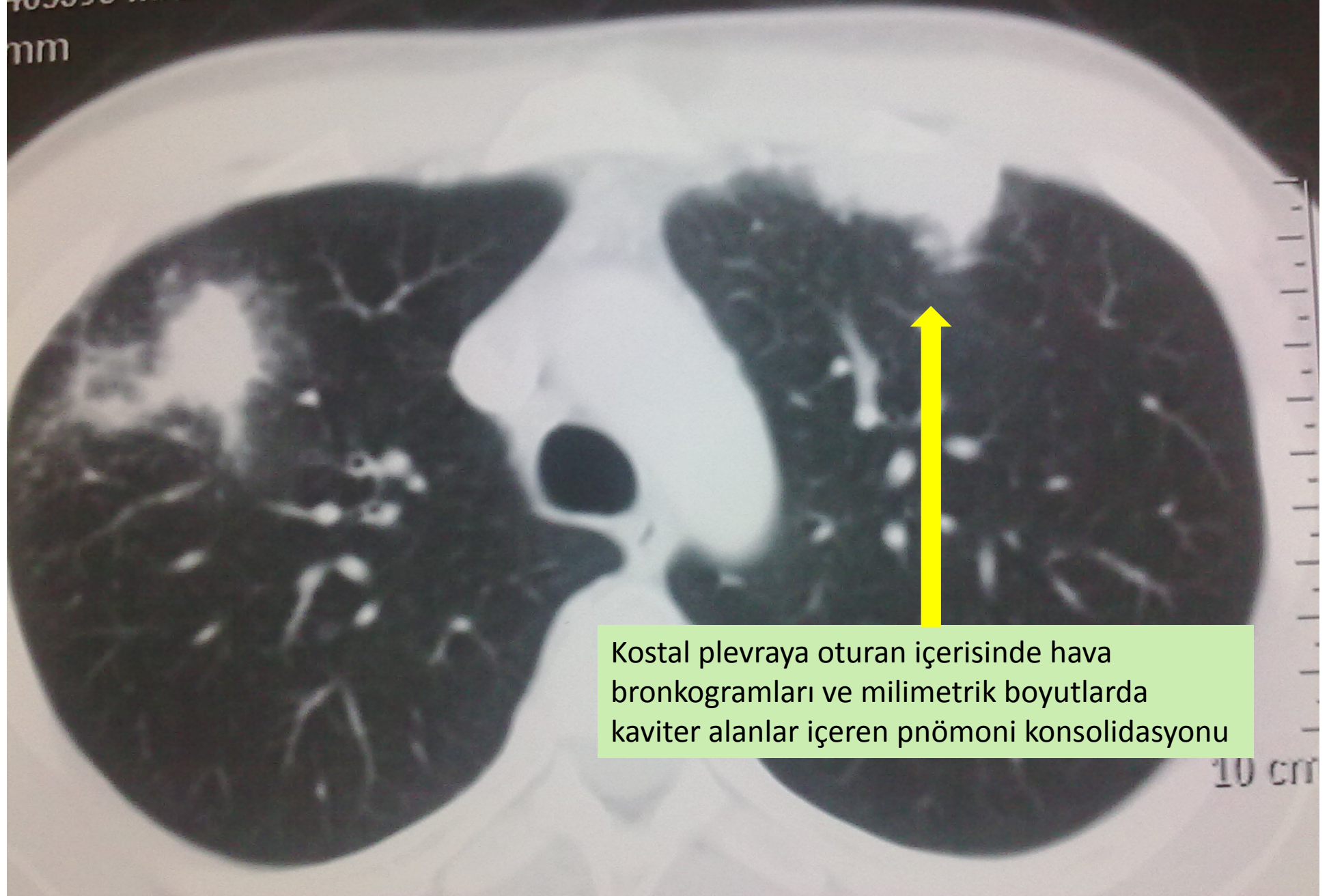


10 cm

nodüler şekilde belirsiz şekilli fokal
konsolidasyonlar ve yaklaşık 2 cm boyutunda
posteriorda nodüler komponent barındıran
kaviter lezyon

, 2011 1:39:05.48
465398 M/26Y
mm

SW 4.50 mm



Kostal plevraya oturan içerisinde hava
bronkogramları ve milimetrik boyutlarda
kaviter alanlar içeren pnömoni konsolidasyonu

10 cm

HRCT & Pulmoner Aspergilloz

	Halo belirtisi(%)	Hava- hilal belirtisi(%)
• 3. gün	68	8
• 7.gün	22	25
• 14.gün	19	63

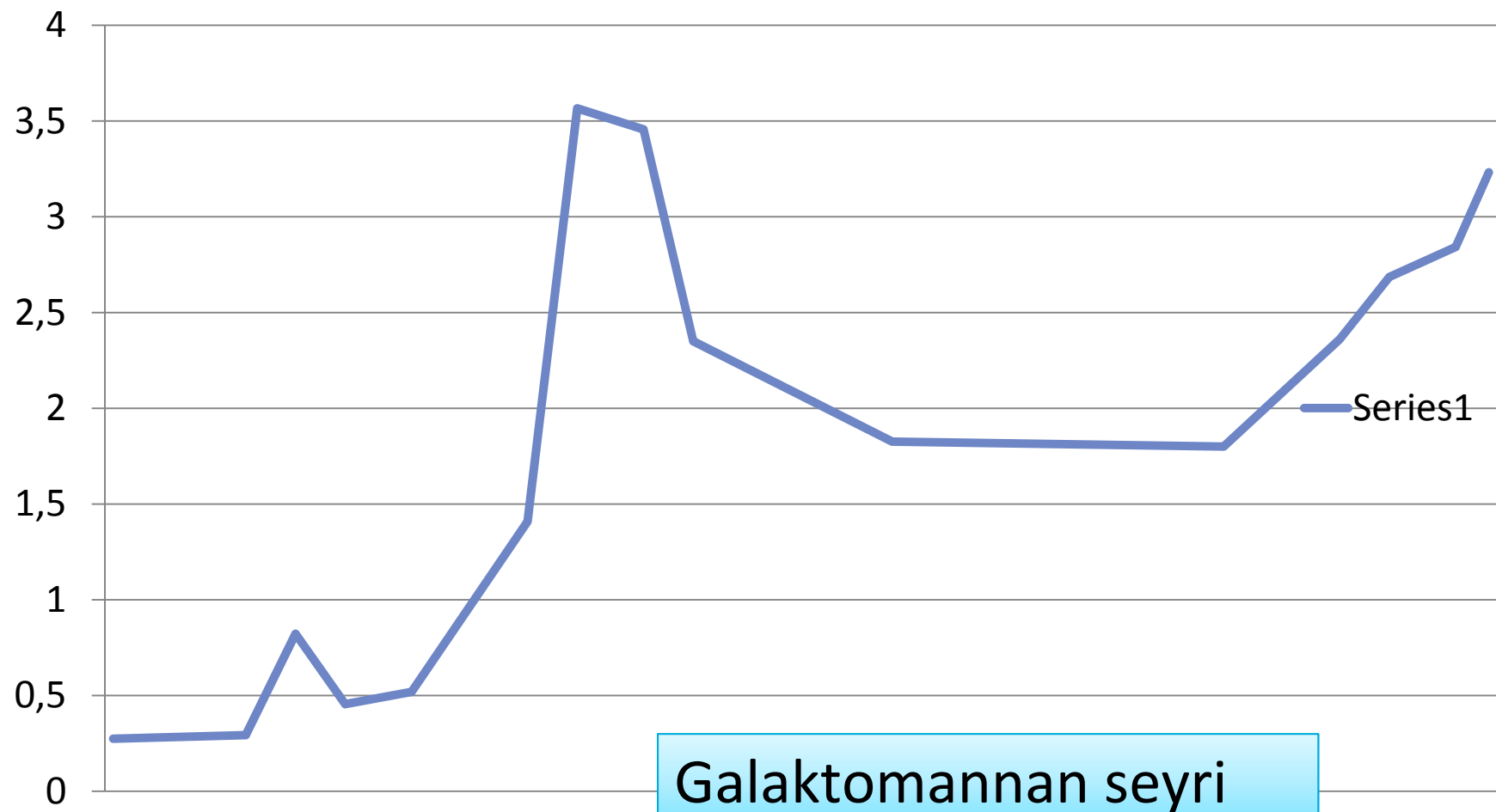
Caillot D, J Clin Oncology, 2001

Recommendations	Strength
Imaging procedures	
In patients with granulocytopenia, HRCT should be preferred to chest X-rays for primary diagnosis in high-risk patients	A
The 'halo sign' is highly suggestive, even not specific, as an early sign for invasive pulmonary mould infection in granulocytopenic patients	B
Fungal infections in the liver and/or spleen can be best visualized by CT and particularly by MRI scanning	B
Fungal infections in the gastrointestinal tract can be best visualized by CT and particularly by MRI scanning	B
MRI should be preferred over CT for imaging studies in fungal diseases of CNS, sinus and eyes	A
Endoscopic methods	
Bronchoscopy with BAL may be useful for work-up of pulmonary infiltrates	B
Oesophagogastroduodenoscopy (preferably with biopsy) should be carried out in patients with signs and symptoms of esophagitis not responding to (preemptive) antifungal therapy	A
Organ biopsy	
If clinically feasible, biopsy specimens should be taken from suspected areas (skin, organ lesions)	A

- CT 'nin aspergillozda duyarlılığı %100, özgüllüğü %50
- Halo işareti varlığında başlanan antifungal tedavi ile daha yüksek başarı ve sürvi sağlanıyor

Olgu

- **Ateşinin 4. gününde**
- Galaktomannan pozitifliği+CT bulguları eşliğinde antifungal başlandı.
- Tedaviye SUT gerekçesi ile AMP-B ile başlandı.
- Allerjik reaksiyon nedeni ile Lip-AMB ye geçildi.
- Hastanın yatışının 21. gününde galaktomannan : sonucu 1.5 olarak bulundu.



- CTF Enfeksiyon Hastalıkları laboratuvarında 1.5 yılda 3200 galaktomannan testi yapıldı.
- Serumun alınma zamanı— —Vadi döneminde/doz verilmeden hemen önce

Cerrahpaşa Deneyimi : Galaktomannan

		Galaktomannan		Total
		GM pozitif	GM negatif	
BT	Bulgu var	42	42	84
	İnfiltrasyon yok	1	72	73
Total		43	114	157

Duyarlılık : %97

PPV : %49

Özgüllük : %62

NPV : %98

Aydın S, Öztürk R. Tez Çalışması, 2011

- Galaktomannan testi
- Belirlenmiş cut-off: 0.5
- Enfeksiyonun ekarte edilmesinde yardımcı
 - Negatif prediktif değeri yüksek
- Tedaviye yanıtın izlenmesinde başarılı

GM-rehberli PRE-EMPTIVE vs AMPİRİK yaklaşım: Randomize Çalışma

- 12. haftada sağ kalım
- Preemptif (n=27) % 85.2
- Ampirik (n=25) % 84

- Hastada tedavinin 6. gününde ateşe ilave olarak nefes darlığı, öksürük, balgam şikayeti başladı.
- Antifungal tedavisi sürmekte
- Bronkoskopi önerildi.

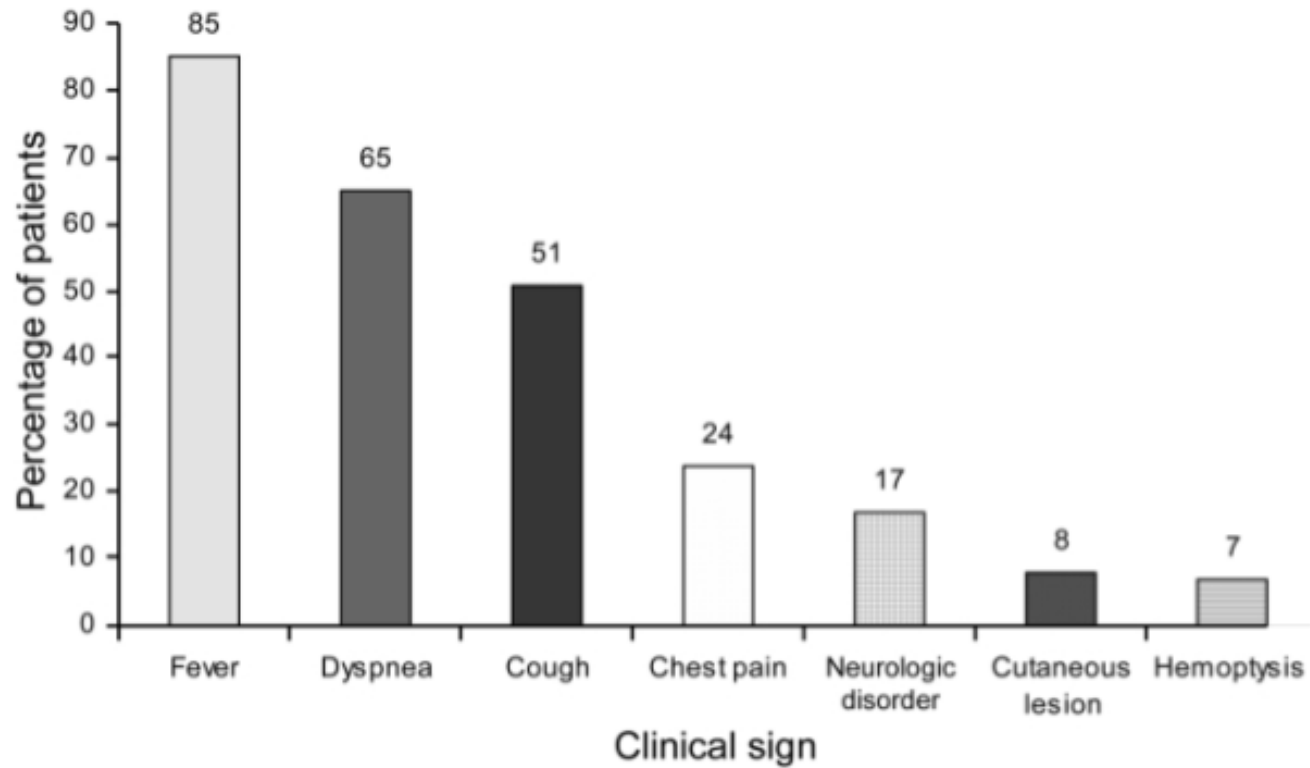
Bu hastadan alınabilecek en güvenilir örnek hangisidir?

- A. Biyopsi**
- B. BAL**
- C. DTA**
- D. Balgam**
- E. >2 balgam örneğinde aynı küf üremesi**

örnek sıralaması

Biyopsi > BAL > DTA > Balgam (>2 örnekte aynı küf)

İnvazif aspergillozun klinik belirtileri



BT'de özgül bulgular

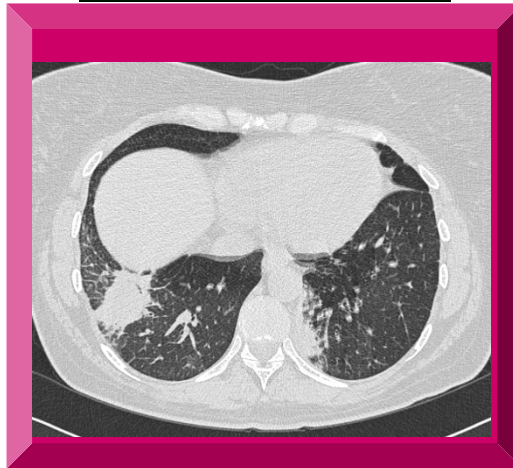
nodüller



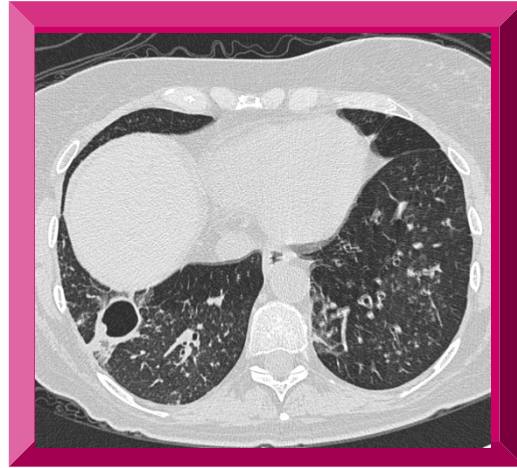
halo bulgusu



Hilal belirtis



Kavite



BT rehberliğinde biyopsi çalışması

- **61 Aspergilloz düşündüren vaka (BT görüntüleme ile)**
- **49 (%80) fungal**
 - **36 Aspergillus**
 - **13 Zygomycetes**
- **12 (%20) non-fungal**
(Akciğer Ca, vb)

- Hastanın izlemi esnasında ateşi düştü, öksürüğü kayboldu.
- Genel durumunda düzelme mevcut
- CRP değerleri normale döndü.
- Galaktomannan düzeyleri 3.5 den geriledi ve negatifleşti.

Kontrol BT

- 1 ay sonraki BT
- Enfeksiyon bulguları sebat etmekle birlikte belirgin regresyon göstermiştir.
- Nodüler komponentte kaybolma
- Kaviter lezyonun çapında azalma
- Diğer buzlu cam dansiteleri sebat etmekte
- Hastanın tedavisi devam etmekte

PREEMPTİF (TANI TEMELLİ) YAKLAŞIM

- IFH'in erken tanınması ve erken tedavi esasına dayanır.
- Bu yaklaşımda, hastalık belirgin olmadan tanı koyup tedaviye başlamak hedeflenmektedir.

TANI TEMELLİ ANTİFUNGAL TEDAVİ

- Daha hedefe yönelik, daha az geniş spektrumludur.
- İnvazif fungal enfeksiyonun serolojik test sonuçları ya da Akciğer CT bulguları söz konusu olduğunda başlanır.
- Antifungal tedavi yüksek riskli nötropenik hastada uygulanabilir.

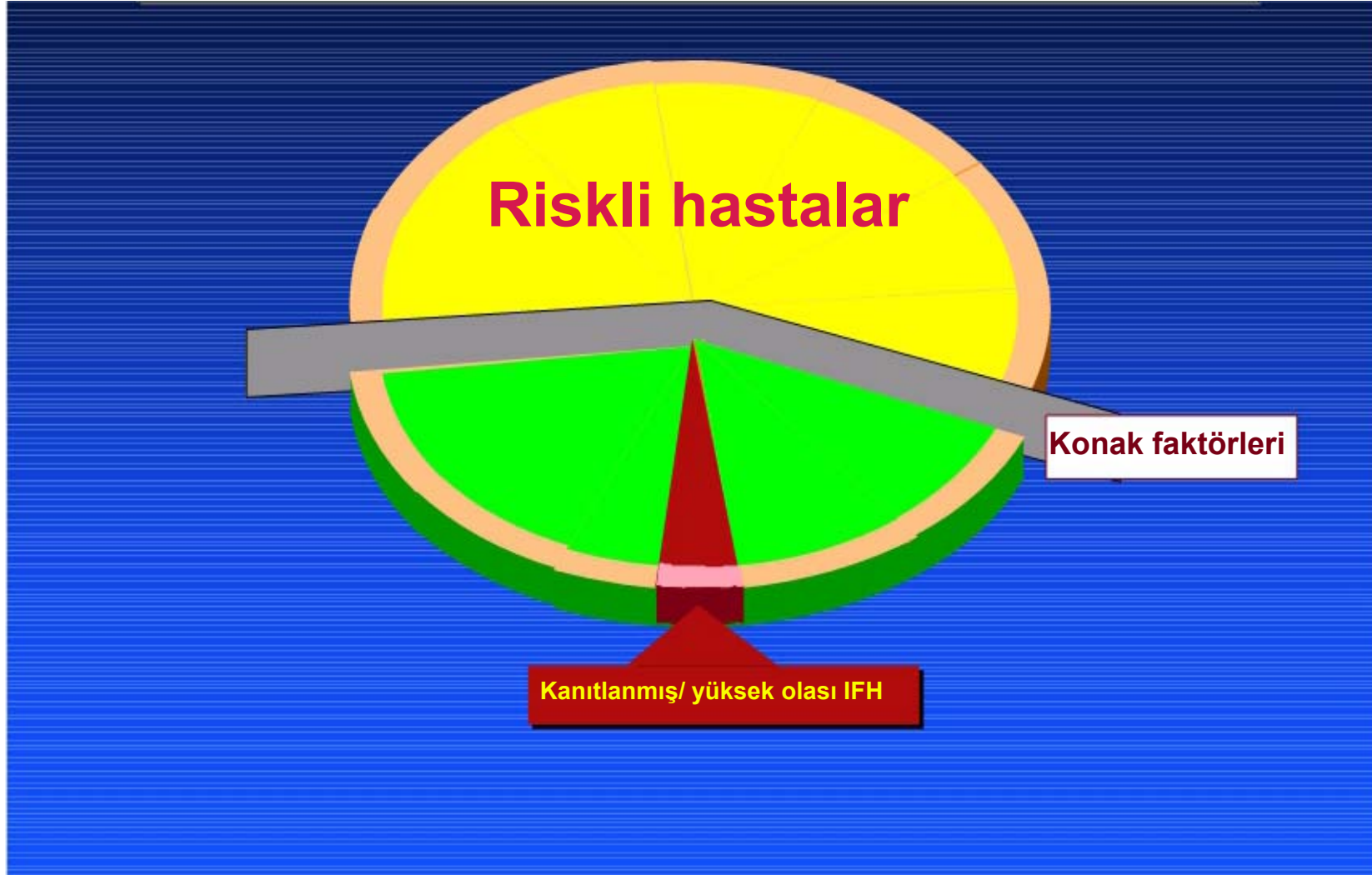
PREEMPTİF ANTİFUNGAL TEDAVİ YAKLAŞIMI

- Uzamış nötroopenili hastalarda gereksiz antifungal kullanımını azaltır.
- Daha az maliyet ve daha düşük yan etki / toksisiteyi hedefler.
- Ateş olmadığında da erken IFI tedavisi olanağı sağlar.
- Ampirik tedavi yaklaşımına benzer sağ kalım sağlar.

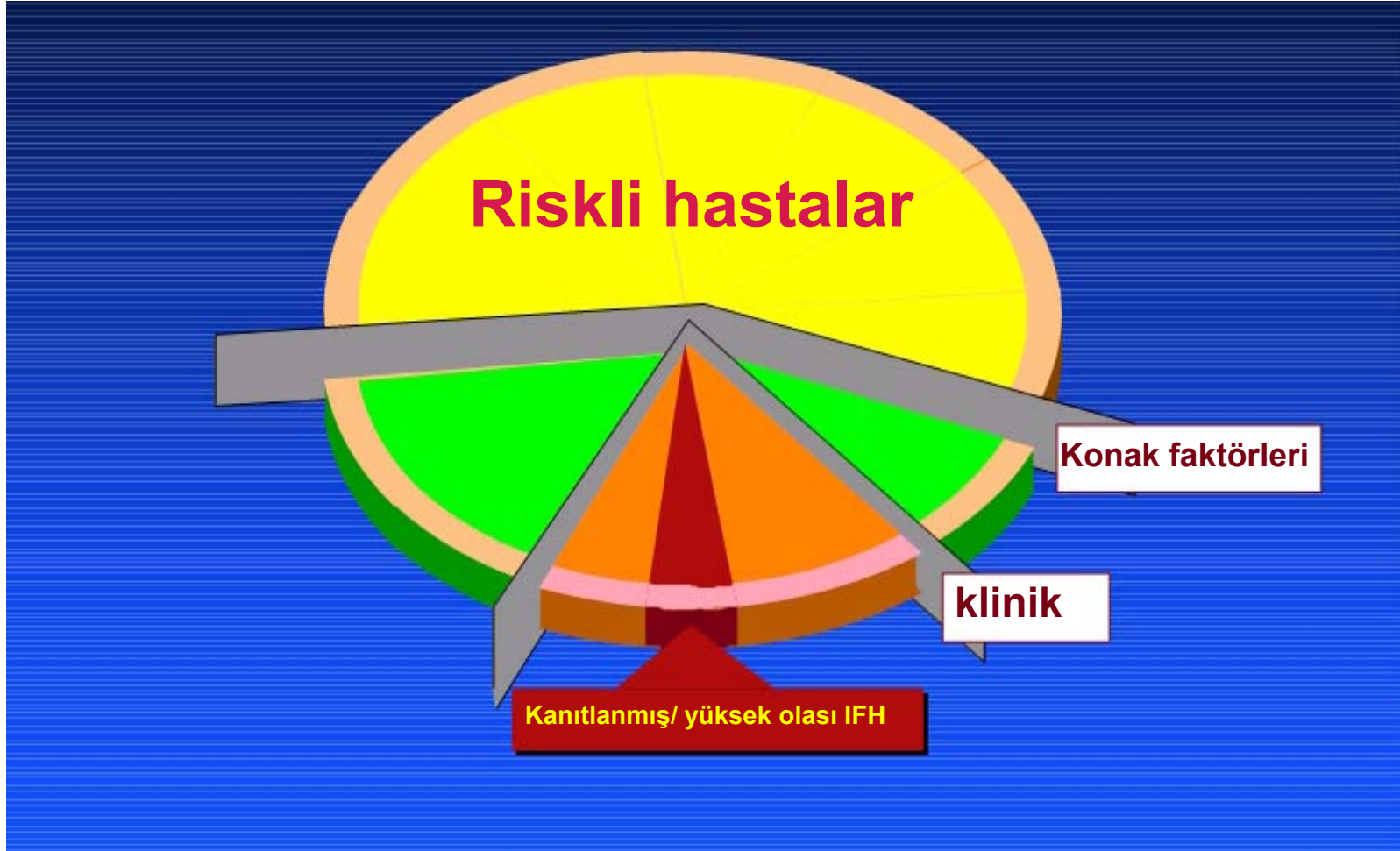
PASTADAN İNCE DİLİM KESME



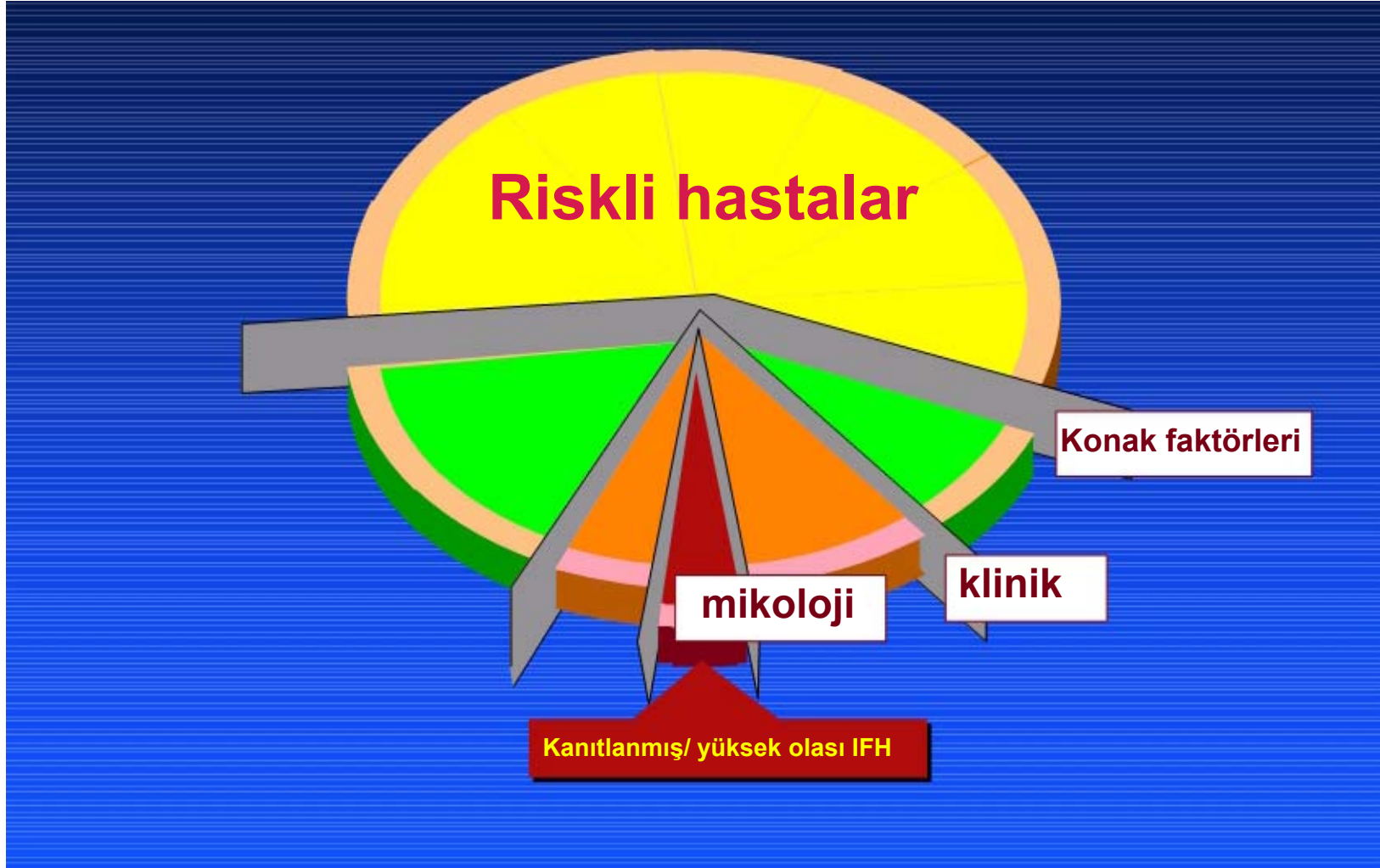
PASTADAN İNCE DİLİM KESME



PASTADAN İNCE DİLİM KESME



PASTADAN İNCE DİLİM KESME



- **Empirik yaklaşımın dışına çıkmanın riski**
 - **Daha fazla İFH gelişmesi veya mortalite artışı?**

Ampirik antifungal tedavi yaklaşımı
Fungal enfeksiyonu olmayan çoğu ateşli vakada gereksiz
tedaviye neden olur ECIL 2009

Empirik antifungal tedavi yaklaşımı

- Fungal kaynaklı olmayan pek çok ateşli vakada gereksiz tedaviye sebep olur:

Empirik Tedavi Verilen
Hasta Oranı*

Tedavi

%60

Gerçekte İFİ İnsidansı*

İFİ

%5-15

ECIL 2009

Preemptif yaklaşımda, empirik yaklaşıma benzer sağkalım^{1,2}



ECIL-3:

- **Preemptif yaklaşım sayesinde, ateşin yükselmediği hastalar da erken tedavi edilebilir. Bu hastalar empirik yaklaşımda gözden kaçırılmaktadır.**

Pre-Emptive Antifungal Therapy in High-Risk Neutropenic Patients

Publication	Design	Number Pts	Antifungal Agent(s)
Maertens CID 2005	Prospective, single center, no control arm	136 high-risk cohort → 19 treated	Liposomal AmB
Cordonnier CID 2009	Prospective multicenter open random. vs. EMP	150 + 143 AL + Auto-HSCT	AmB-deoxy or Liposomal AmB
Hebart BMT 2009	Prospective multicenter open random. vs. EMP	207 + 196 Allo-HSCT	Liposomal AmB
Girmenia JCO 2009	Observational, « real-life » in single center	74 persistent fever → 49 treated	Voriconazole or Liposomal AmB
Barnes JCP 2009	Observational, « real-life » in single center	125 high-risk neutropenic fever	Caspo / L-AmB / Vori
Dignan BMT 2009	Observational, « real-life » in single center	53 persistent fever → 17 treated	Caspofungin → L-AmB or Vori
Aguilar-Guisado BMT 2009	Observational, « real-life » in single center	66 persistent fever → 26 treated	4 different drugs
Riva ICAAC 2008	Observational, « real-life » in single center	143 persistent fever	AmB-deoxy or Liposomal AmB

GM ve CT'ye dayalı preemptif AF tedavi

AlloKİT, akut lösemi hastaları

- Lipozomal-AmpB
- 117 FEN atağı
 - IFI prevelansı%22

Antifungal tedavide %78 oranında azalma

- FEN hastalarının %7.7 AF tedavi aldı
- ampirik olsaydı %35'i alacaktı.

- Ampirik antifungal tedaviye uygun 41 FEN atağından sadece 9'unda preemptif tedavi uygulanmış

- Maertens çalışmasında
- 12 haftada genel sağ kalım %63.6
- **Galaktomannanla seri izleme sonucunda ampirik antifungal kriterlerine uygun 10 nötropeni epizodu da tanısal bazlı yaklaşımla erken tedavi aldı.**

Hiçbir Aspergillus enfeksiyonu kaçırılmadı
Klinik olarak şüphe edilmeyen olgulara
bile erken tedavi başlanılabildi°

- EORTC/MSG 2008 kriterleri temelinde *olası IFH (akciğer CT halo işaretleri + konak faktörleri)* olan hastalarda L-AMB tedavisine erken dönemde başlanmasıyla, *yüksek olası/kanıtlanmış IFH* olan hastalara kıyasla daha büyük bir oranda yanıt ve sağ kalım artmıştır.
- BT bulgularına dayalı erken tedavi girişimi, enfeksiyona ilişkin mikrobiyolojik onayın beklenmesine kıyasla daha iyi klinik sonuçlar sağlayabilir.

IDSA 2011 – TANI TEMELLİ TEDAVİ

Tanı temelli antifungal tedavi bir grup yüksek riskli nötroopenik hastada ampirik tedaviye alternatif olabilir.

Stabil hastada klinik ve serolojik bulgu yoksa antifungal tedavi kesilebilir –BII-

Düşük riskli hastalarda ampirik tedaviye gerek yoktur – AIII-

Hematolojik maligniteli hastalarda IFH sıklığı değişkendir.

Riski tanımlamak ve patojenlerdeki değişimleri görmek için **tanı yöntemleri kullanılmalı ve IFH tanısı buna göre yapılmalıdır**

TANI TEMELLİ TEDAVİDE SORUNLAR

- Ağır nötropenide klinik ve radyolojik bulguların geç ortaya çıkması
- Galaktomannan, B-D-glukan, panfungal PCR gibi mikrobiyolojik testlerin duyarlılıklarının sınırlı olması

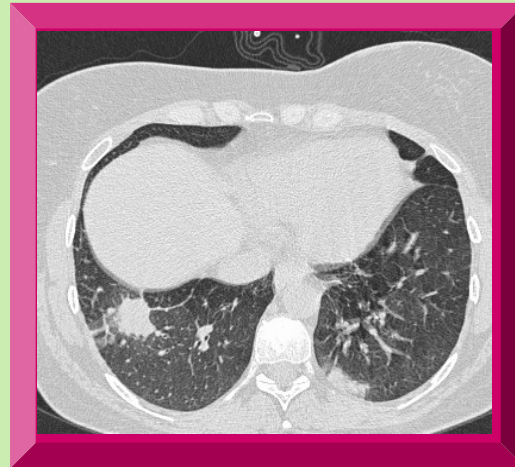
- Galaktomannanla ilişkili sorunlar
- **Galaktomannan testinin Aspergillus dışı fungal etkenleri tanıyamaması**
- *Galaktomannan testinin yalancı sonuçları*
- *İlaç etkileşimleri*
 - Betalaktam/B-laktamaz kombinasyonları piperasilin/tazobaktamla etkileşme
 - *bazı küfe etkili ajanlarla etkileşme,*
 - *Sitotoksik kemoterapötikler, Plasmalyte*

GM testi-Yalancı pozitiflik

- Çapraz reaksiyon
 - (Penicillium chrysogenum, P. digitatum, Paecilomyces variotii, Geotrichum capitatum, Histoplasma); (Bifidobacterium-prematüre, yenidoğan)
- Yalancı pozitif antijenemi
 - (Besin kaynaklı translokasyon ör: süt, pirinç, proteinden zengin ürünler...)

- Radyolojik tanıda sorunlar
 - Bulguların patognomonik olmaması
 - Halo belirtisi bazı bakteriyel, viral etkenlerde de görülebilir.

halo bulgusu



Ampirik Tedavi için Kılavuzlar	ECIL III 2009 Etkinlik-Güvenlik		IDSA 2011*	BCSH 2008
Voriconazole	BI	BI	A I	-
L-AMB	AI	AI	A I	A I
ABLC	BI	BI (infüzyona bağlı toksisite)	A I	-
D-AMB	B I	DI (nefrotoksisite)	A I	Önerilmez (toksisite)
Caspofungin	A I (mukor'da etkili değil)	-	A I	A I
Micafungin	BII	BII	-	-
Posaconazole	-	-	-	-
Itraconazole	B I	BI (intolerans)	A I	-
			* Uzun süreli nötropeni için	Ampirik tedavi önerilmez (A I)

Sonuç olarak.....

- Preemptif tedavi yaklaşımı, risk bazlı yaklaşımın olanaklı olduğu,
- Klinik kurallar ile yoğun tanısal yaklaşımı kullanarak invazif fungal hastalığı erken dönemde belirlemeyi hedefleyen merkezler için daha uygun

SUT

Hastanın böbrek ve karaciğer fonksiyonları normal ise ilk tercih klasik amfoterisin-B veya flukonazol' dür. Klasik amfoterisin-B'ye alerjik reaksiyon gösterdiğinin uzman hekim raporu ile belgelenmesi yada hastanın karaciğer veya böbrek fonksiyon testlerinin laboratuvar verileri ile bozuk olduğunun belgelenmesi halinde raporda belirtilen **lipozomal veya lipid kompleks amfoterisin-B veya kaspofungin veya vorikonazol veya itrakonazol** (infüzyon) bedeli ödenir.



TEŞEKKÜR EDERİM