

Kanser ve İnfeksiyon: Türkiye’de ve Dünyada Son 50 Yıl

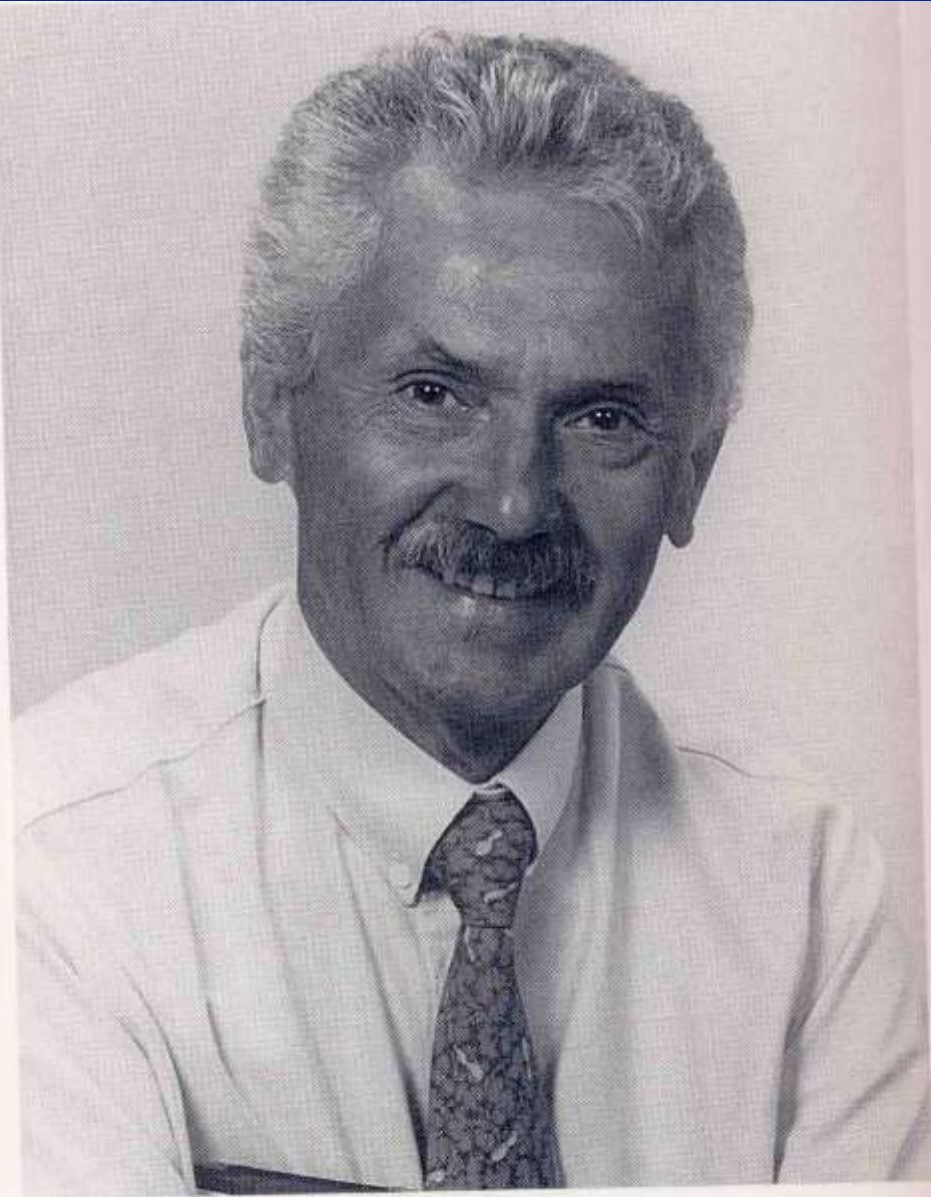
Dr. Murat Akova

**Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi**





Gerald P Bodey, MD



Jean Klastersky, MD

Article

Quantitative Relationships Between Circulating Leukocytes and Infection in Patients with Acute Leukemia

GERALD P. BODEY, M.D.; MONICA BUCKLEY, B.A.; Y. S. SATHE, PH.D.; and EMIL J FREIREICH, M.D.

Requests for reprints should be addressed to Gerald P. Bodey, M.D., Building 10, Room 2B45, National Institutes of Health, Bethesda, Md. 20014.



[« Previous](#) | [Next Article »](#)
[Table of Contents](#)

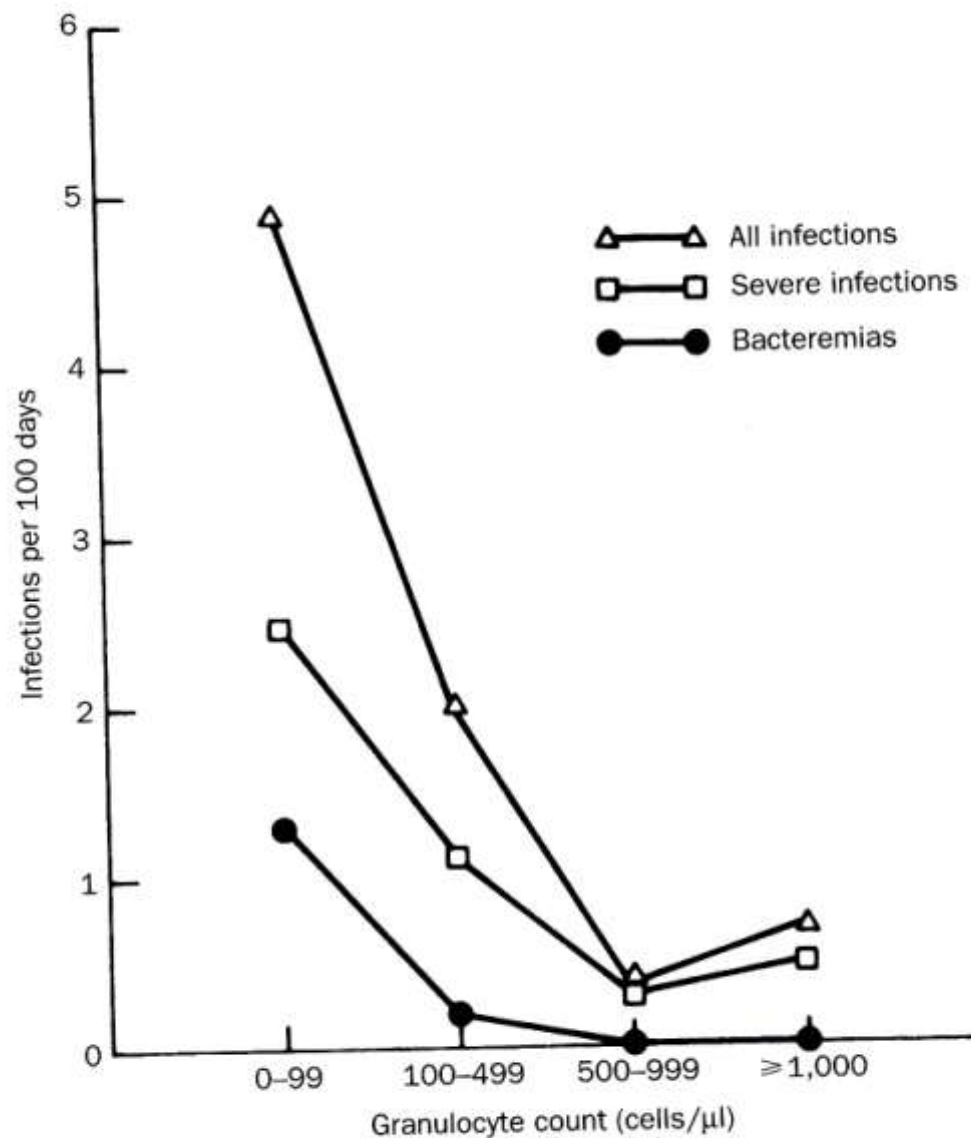
This Article

February 1, 1966
vol. 64 no. 2 328-340

» [Excerpt](#)
[Full Text \(PDF\)](#)
[References](#)

Services

- »  Related Clinical Content
- » [E-mail this article](#)
- » [Alert me when new comments are published](#)
- » [Similar articles in Annals](#)
- » [Similar articles in PubMed](#)



Empiric Therapy with Carbenicillin and Gentamicin for Febrile Patients with Cancer and Granulocytopenia

Stephen Schimpff, M.D., Winston Satterlee, M.D., Viola Mae Young, Ph.D., and Arthur Serpick, M.D.
N Engl J Med 1971; 284:1061-1065 | May 13, 1971

Abstract

Seventy-five acutely ill, febrile patients with cancer and granulocytopenia were treated empirically with a combination of carbenicillin and gentamicin for presumed bacterial infection. Cultures taken before the initiation of antibiotics subsequently documented the presence of infection in 48 of these patients, of whom 21 were shown to have *Pseudomonas aeruginosa* infections. Fourteen of these patients with pseudomonas infections had complete improvement,

MEDIA IN THIS ARTICLE

ARTICLE ACTIVITY

91 articles have cited this article

J Infect Dis. 1974 Nov;130 Suppl(0):S24-31.

Significance of *Pseudomonas aeruginosa* in the patient with leukemia or lymphoma.

Schimpff SC, Greene WH, Young VM, Wiernik PH.

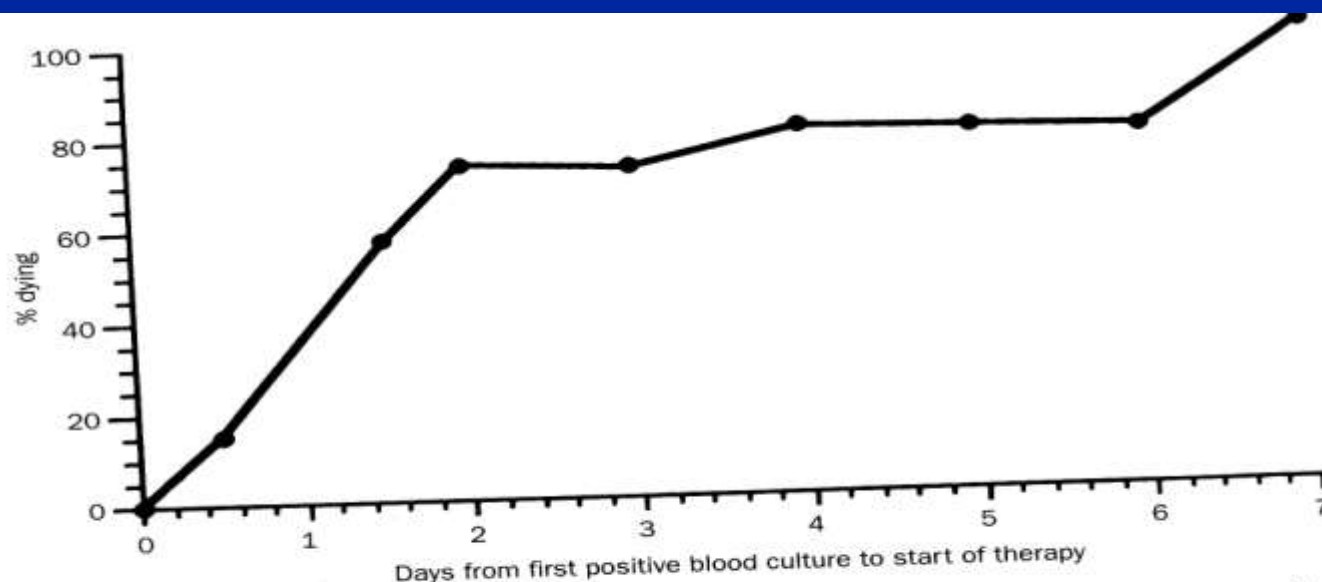


Figure 1.4 *Ps. aeruginosa* bacteremia. Mortality is related to time of onset of therapy after the first positive blood culture. Reprinted with permission from Bodey GP, Jadeja L, Elting L, *Pseudomonas* bacteremia: retrospective analysis of 410 episodes. *Arch Intern Med* 1985; **145**: 1621-9. Copyright 1985, American Medical Association.

Nötropenik Hastalarda Ateş

Dr. Murat Akova* / Dr. Erdal Akalın**

Nötropeni, değişik klinik tablolar sonucunda ortaya çıkabilen ve alta yatan hastalığın prognozunu önemli ölçüde etkileyen bir bulgudur. Akiz granülositopeni geçici olarak, kanserler veya bunların kemoterapileri sonucunda, değişik nedenlerle uygulanan immün-baskılayıcı tedaviler sırasında, çeşitli ilaç reaksiyonları ve bazı infeksiyonlara bağlı olarak, otoimmün reaksiyonlar ya da splenomegali varlığında oluşurken, yine akiz fakat irreversibl biçimde aplastik anemili hastalarda görülebilir. Aynı tablo Fanconi anemisinde görüldüğü gibi konjenital olarak da ortaya çıkabilir. Bütün bu nedenler içinde günümüzde klinisyenin nötropeni ile en sık karşılaştığı durum kanser veya kanser kemoterapisi sonucunda gelişenidir. Öte yandan mutlak nötrofil sayısının $1000/\text{mm}^3$ 'ün altında olduğu bu hastalarda ateş klinik tabloya sıklıkla eşlik etmekte^{1,2} ve çoğu zaman tanısal açıdan önemli sorunlara yol açmaktadır.³⁻⁹ Ateşli nötropenik hastalarda ateş nedenleri beş ana başlık altında toplanabilir: Bakteremik infeksiyon; bakteremisiz, fakat mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış infeksiyon; klinik olarak tanınan infeksiyon; muhtemel, fakat kanıtlanmamış infeksiyon; infeksiyon dışı nedenler (Şekil 1).¹⁰ Şekilde de görüldüğü üzere yaklaşık % 60 vakada ateşin nedeni, ya mikrobiyolojik ya da klinik olarak kanıtlanan infeksiyondur.

Nötropeni ve Infeksiyon

Nötropeni, infeksiyona neden olan en önemli risk faktörüdür.^{1, 4, 6, 11-14} Infeksiyon sıklığı ve ciddiyeti mutlak granülosit sayısı ile ters orantılıdır.¹⁵ Granülosit sayısı $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düştüğünde infeksiyonlar belirgin biçimde artmakta, bu sayı $0-100/\text{mm}^3$ olduğunda ise ciddi infeksiyonlar ve bakteriyemi görülme oranı çok yükselmektedir.^{10, 16-20} Şekil 2'de akut non-lenfoblastik lösemili (ANLL) 64 hastada gelişen infeksiyonlarla granülosit sayısı arasındaki ilişki gösterilmiştir.¹⁶

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

** İç Hastalıkları Anabilim Dalı Infeksiyon Hastalıkları Ünitesi Öğretim Üyesi.

Ateşli Nötropenik Hastalarda Infeksiyonların Dağılımı

218 Ateşli Atağın İncelenmesi

**Dr. Murat Akova* / Dr. H. Erdal Akalın* /
Dr. Necati Çatakoğlu** / Dr. Alper Ak*** / Dr. Emin Kansu**** /
Dr. Gülten Tekuzman**** / Dr. Ayşe Kars******

Özet

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde son iki yıl içinde yatarak izlenen 153 kanserli hastadaki 218 nötropeni atağında ateşe yol açan nedenler incelenmiştir. Vakaların % 83'ünde ateş infeksiyona bağlı bulunmuştur. Infeksiyona en sık neden olan mikroorganizmalar gram-negatif bakteriler olup (% 84), bunlar içinde *E. coli* ve *Enterobacter* sp. başta gelmektedir. Saptanan gram-pozitif bakteriyemilerin hepsi intravasküler kateter kullanımıyla ilişkilidir. İnvaziv fungal infeksiyonlar da hastalarda önemli infeksiyon nedeni olup, tüm vakaların % 16'sında saptanmışlardır.

Nötropeni derecesiyle, infeksiyonların görülme sıklığı ve ağırlığı arasında yakın bir ilişki gözlenmiş olup, ağır nötropeni halinde bakteriyemi ve invaziv fungal infeksiyonlar, nötrofillerin başlangıçta $101-500/\text{mm}^3$ arasında bulunduğu hastalarda ise klinik olarak belirti veren infeksiyonlara daha sık rastlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ateş, Nötropeni, Bakteriyemi, invaziv fungal infeksiyon.

Giriş

Kanserli nötropenik hastalarda ateşin en önemli nedeni infeksiyondur.¹⁻⁵ Primer hastalığa yönelik olarak uygulanan yoğun kemoterapi

* İç Hastalıkları Anabilim Dalı Infeksiyon Ünitesi Öğretim Üyesi.

** İç Hastalıkları Uzmanı, Devlet Hastanesi, Seben, Bolu.

*** İç Hastalıkları Uzmanı, Dereli, Giresun.

**** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Ünitesi Öğretim Üyesi.

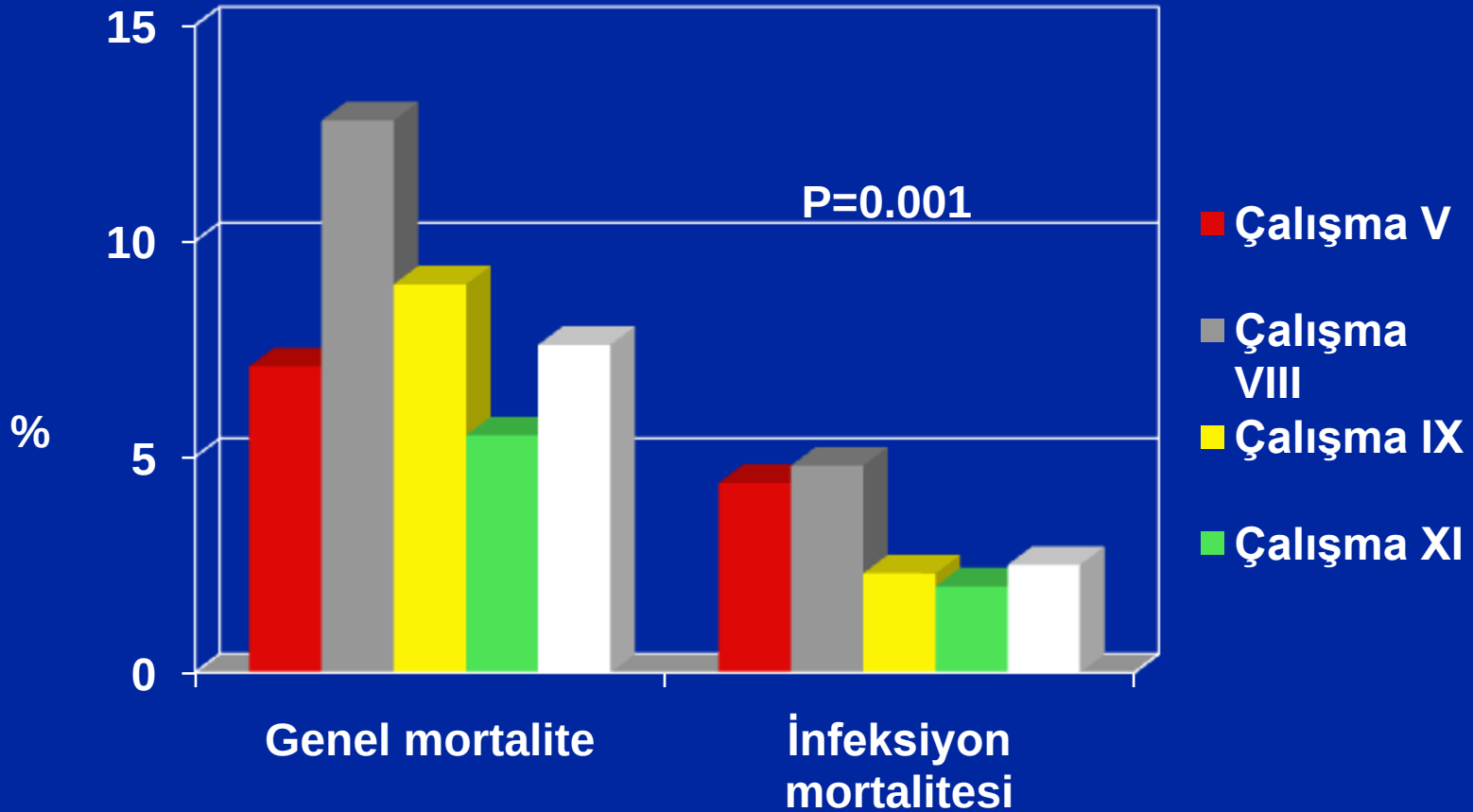
- *The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IATCG), 1973*
- *The Invasive Fungal Infection Group (IFIG), 1995*
- İki Grup 2004 yılında birleşti: Infectious Disease Group (IDG)
- Grup içinde Avrupa, Kuzey Amerika ve Orta Doğu'dan, >30 ülkeden iç hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları, mikrobiyoloji, onkoloji ve hematoloji uzmanları çalışıyor

J.M. Andrien & R. Paulus, Centre Hospitalier Peltzer-La Tourelle, Verviers, Belgium – M. Aoun, F. Crockaert, J. Gérard, J. Klastersky & F. Meunier, Institut Jules Bordet, Bruxelles, Belgium – F. Jacobs, A. Kentos & J.-P. Thys, Hôpital Universitaire Erasme, Bruxelles, Belgium – Z. Berneman, Universitair Ziekenhuis, Edegem, Belgium – R. De Bock, Algemeen Ziekenhuis Middelheim, Antwerpen, Belgium – A. Ferster, Hude, Bruxelles, Belgium – V. Grek, CHU Liège, Liège, Belgium – J.C. Legrand, Hôpital Civil de Charleroi, Charleroi, Belgium – A. Van Hoof & H. Van Landuyt, AZ Sint Jan Brugge, Bruges, Belgium – G. Bodek, Ottawa Civic Hospital, Ottawa, Canada – R. Feld & H. Messner, Princess Margaret Hospital, Toronto, Canada – G. Garber, Ottawa General Hospital, Ottawa, Canada – P. Hazell, Victoria General Hospital, Winnipeg, Canada – R. Horn, Royal Victoria Hospital, Montréal, Canada – M. Laverdière & D. Phaneuf, Hôtel Dieu Montréal, Montréal, Canada – T. Louie, Health Sc. Center of Winnipeg, Winnipeg, Canada – L. Mandell, Hamilton Civil Hospital Henderson, Hamilton, Canada – G. Evans & J. Pater, Kingston General Hospital, Kingston, Canada – G. Taylor, Cross Cancer Institute, Edmonton, Canada – A. Rachlis, Sunnybrook Medical Center, Toronto, Canada – S.D. Shafran, University of Saskatchewan, Saskatoon, Canada – H. Kubsova & A. Oborilova, Masaryk University Hospital, Brno, Czech Republic – J. Nikoskelainen, Turku University Central Hospital, Turku, Finland – J. Beytout, Hôtel Dieu Clermont-Ferrand / St. Vincent, Clermont-Ferrand, France – J.M. Estavoyer, CHU Besançon, Besançon, France – O. Lortholary & C. Laroche, Hôpital Universitaire Avicenne, Bobigny, France – W. Kern, University Hospital, Ulm, Germany – D. Nadal, Kinderspital Zürich, Zürich, Switzerland – B. Sievers, Zentralkrankenhaus St.-Jürgen, Bremen, Germany – C. Alexopoulos, Evangelismos Hospital, Athens, Greece – H. P. Bassaris & A. Skoutelis, Patras University Hospital, Patras, Greece – A. Efremidis, Saint Savas Hospital, Athens, Greece – G. Petrikos & H. Giamarellou, Laiko General Hospital, Athens, Greece – B. Seitanides & M. Hatjiyanni, Metaxas Memorial Hospital for Cancer, Piraeus, Greece – M. Dan, E.Wolfson Medical Center, Holon, Israel – N. Keller, E. Rubinstein & S. Segev, Chaim Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel – M. Shapiro & D. Engelhard, Hadassah University Hospital, Jerusalem, Israel – M. Weinberger, Rabin Medical Center, Petah-Tikva, Israel – A. Boccazzi, Clinica Pedetria I, Milano, Italy – A. Cajozzo & G. Quintini, Università di Palermo, Palermo, Italy – M. Carotenuto, Haematology Dept. IRCCS, San Giovanni Rotondo, Italy – L. Cudillo, Università Torvergata, Ospedale San Eugenio, Roma, Italy – D. D'Antonio, Ospedale Civile di Pescara, Pescara, Italy – A. Del Favero & F. Menichetti, Perugia Clinica Medica, Perugia, Italy – A. Dinota & M. Pizzuti, Ospedale San Carlo, Potenza, Italy – F. Di Raimondo, Ospedale Ferraroto, Catania, Italy – M. Giacchino, Az. Osp. Materno Infantile OIRM S. Anna, Torino, Italy – A. Manna, Azienda Ospedaliera SS. Annunziata, Taranto, Italy – M. Martelli, Policlinico Montelucente, Perugia, Italy – P. Martino, Università La Sapienza, Roma, Italy – M. Montillo, Ospedale Torrette di Ancona, Ancona, Italy – F. Nobile & B. Martino, Ospedale Riuniti di Reggio Calabria, Reggio Calabria, Italy – A. Nosari, Ospedale Niguarda Ca'Granda, Milano, Italy – E. Pogliani, Ospedale di Monza, Monza, Italy – A. Porcellini, Department of Hematology, Pesaro, Italy – L. Resegotti, Ospedale Molinette, Torino, Italy – M. Rossi, Ospedale di Monza, Monza, Italy – G. Rosti & P. Ricci, Policlinico San Orsola, Bologna, Italy – G. Todeschini, Policlinico Borgo Roma, Verona, Italy – M.T. Van Lint, R. Rosso & C. Viscoli, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova, Italy – C. Viscoli, A. Garaventa, R. Giacchino & L. Massimo, Istituto Gianina Gaslini (Oncology), Genova, Italy – A. Porcellini, Azienda Istituti Ospitalieri Cremona, Cremona, Italy – R. Hemmer, Centre Hospitalier de Luxembourg, Luxembourg, Luxembourg – A. Padmos, King Faisal Specialist Hospital, Riyadh, Saudi Arabia – L. Drgona, National Cancer Institute, Bratislava, Slovak Republic – V. Krcmery & P. Pichna, St. Elisabeth's Hospital, Bratislava, Slovak Republic – D. Caballero, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, Spain – A. Julia, A. Estibalez & A. Lopez, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain – A. Martinez-Dalmau, Hospital Xeral de Vigo, Vigo, Spain – M. Sanz, Hospital Universitario La Fe, Valencia, Spain – T. Calandra, A. Cometta, O. Marchetti & G. Zanetti, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland – F. Follath, Universitätsspital Zürich, Zürich, Switzerland – F. Follath, University Hospital, Basel, Switzerland – F. Cavalli & P.L. Togni, Ospedale San Giovanni, Bellinzona, Switzerland – A. Schaffner F. & Follath, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland – **H. Akan, University of Ankara, Ibni Sina Hospital, Ankara, Turkey – M. Akova, Hacettepe University Hospital, Ankara, Turkey – V. Korten, Marmara University Hospital, Istanbul, Turkey – J.A. Child, Leeds General Infirmary, Leeds, United Kingdom – B. Gibson, Royal Hospital for Sick Children, Glasgow, United Kingdom – I. Hann, Hospital for Children NHS Trust, London, United Kingdom – C.C. Kibler & H.G. Prentice, Royal Free Hospital, London, United Kingdom – B. Oppenheim, Christie Hospital NHS Trust, Manchester, United Kingdom – R.L. Powles, The Royal Marsden NHS Trust, Sutton, United Kingdom – A.S. Cross, University of Maryland, Marlene Stewart Greenebaum Cancer Center, Baltimore, USA – J. Gallagher, Geisinger Clinic-Cancer Center, Danville, USA – A. Sugar, Providence Medical Center, Portland, USA – Sugar, Boston Medical Center, Boston, USA – S. Zinner, Mount Auburn Hospital, Cambridge, USA – S. Zinner, Brown Univ. R. Williams Med. Center, Providence, USA**

EORTC-IATG Çalışmalarının Katkıları

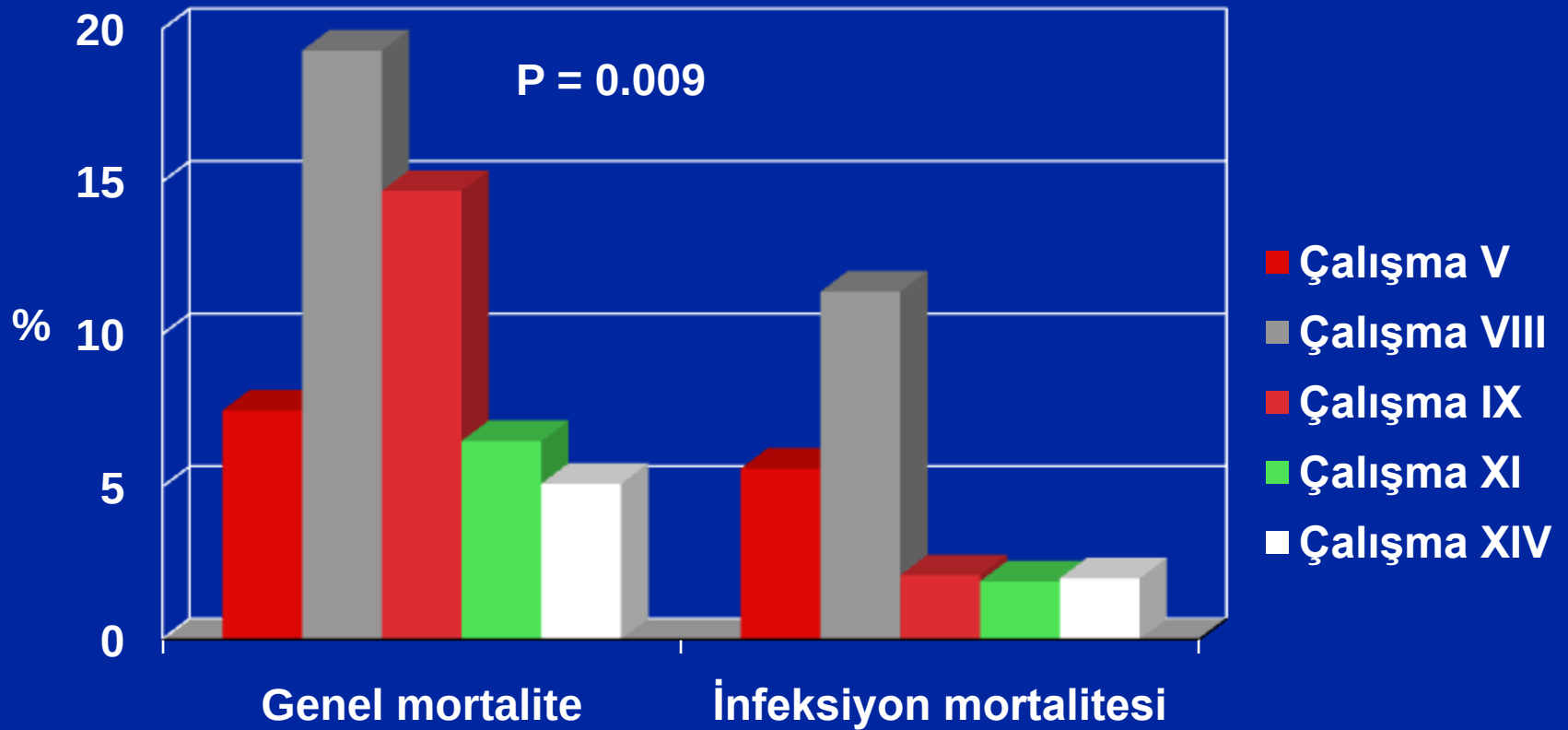
- **Febril nötropenik hastalarda mortalite**

IATG Çalışmalarında Randomize Edilen Hastalarda Mortalite (1985-2000)



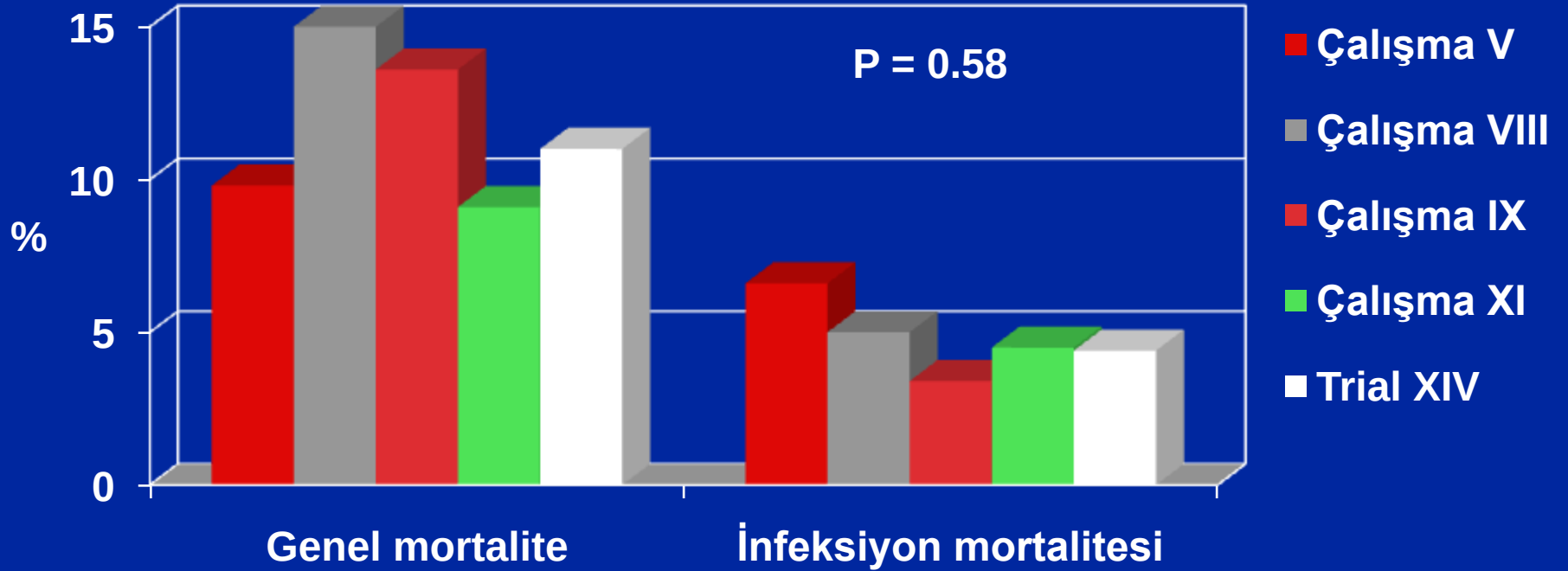
C. Viscoli'den alınmıştır

Gram-pozitif Bakteremili Hastalarda Mortalite



C. Viscoli'den alınmıştır

Gram-negatif Bakteremili Hastalarda Mortalite



C. Viscoli'den alınmıştır

EORTC-IATG Çalışmalarının Katkıları

- **Febril nötroopenik hastalarda mortalite**
- **Empirik tedavi seçenekleri**

Tek doz amikasin-seftriakson ile çoklu doz seftazidim-amikasin kıyaslanması

IATCG-EORTC Çalışma VIII

Protokol 46882 (1988-1990)

Ann. Intern. Med. 1993;119;584-93

**Piperasilin-tazobaktam + amikasin
ile
seftazidim + amikasin'in
febril nötroopenik hastalarda
kıyaslanması**

IATCG – EORTC Çalışma IX

Protokol 46911 (1991-1992)

Antimicrob Agents Chemother 39;445-52;1995

**Meropenem
ile
seftazidim + amikasin'in
febril nötroopenik hastalarda
kıyaslanması**

EORTC-IATG Çalışma IX ve GIMEMA

Protokol 46931 (1993-1994)

Antimicrob Agents Chemother 40;1108-15;1996

Empirik Tedavi Çalışmalarının Sonucu

- En az 6 farklı beta-laktam antibiyotiğin başlangıç empirik tedavide etkinliği gösterildi
- Başlangıçta anti-Gram-negative kapsama çok önemli, ancak artan direnç ve yeni antibiyotik olmaması önemli sorun
- Her merkez kendi epidemiyolojik verilerine göre başlangıç tedavisini saptamalı
- Hasta ile ilişkili faktörler tedavi belirleme açısından çok önemli

EORTC-IATG Çalışmalarının Katkıları

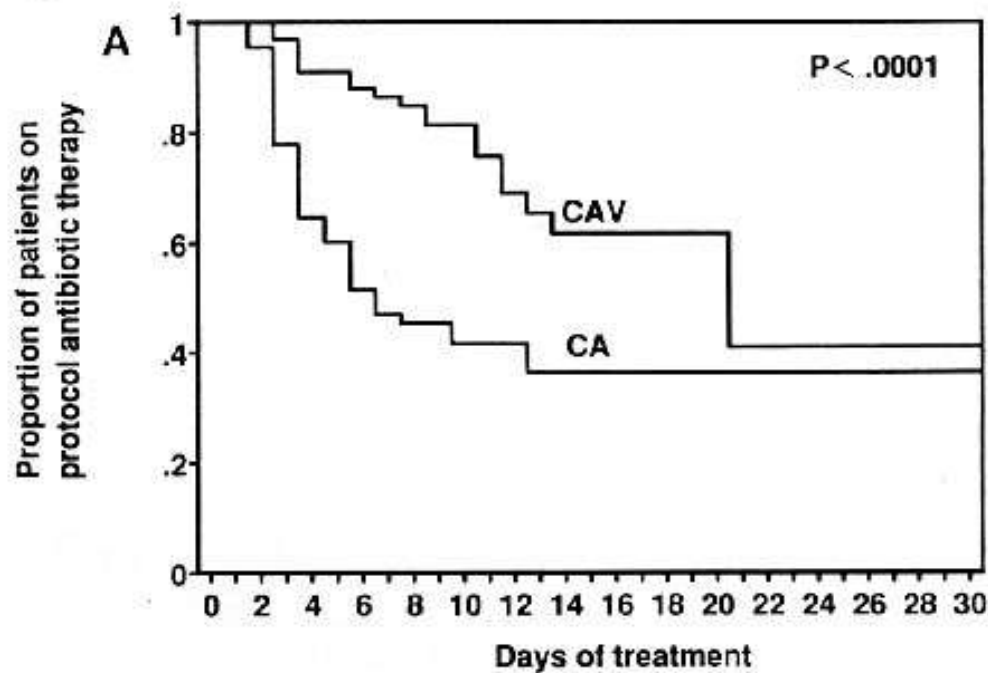
- Febril nötroopenik hastalarda mortalite
- Empirik tedavi seçenekleri
- Empirik glikopeptid kullanımı

Başlangıç empirik tedavisine vankomisin eklenmesinin etkinliği

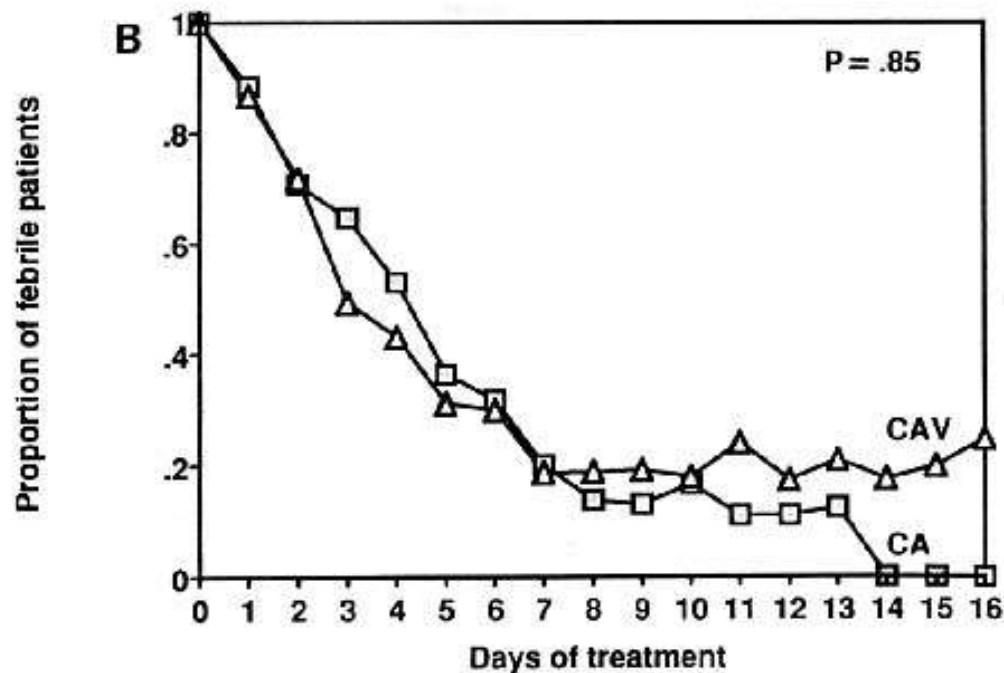
EORTC-IATG Çalışma V

Protocol 46851 (1985-1988)

J Infect Dis 1991,163: 951-958



CAV=
seftazidim
amikasin
vankomisin



CA=
seftazidim
amikasin

J Infect Dis 1991;
163; 951-958

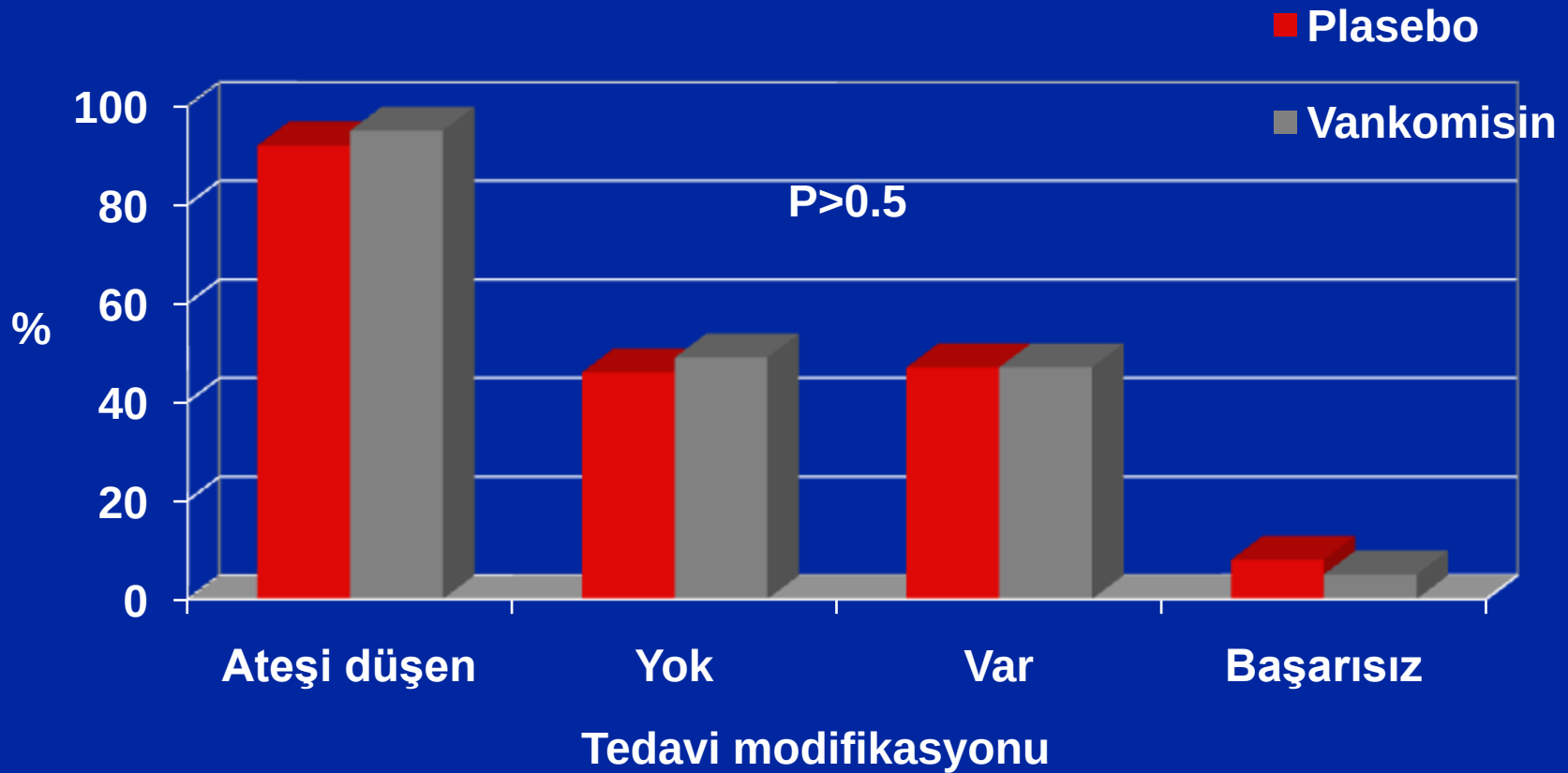
Başlangıçtaki empirik tedaviye 48-60. saatte empirik vankomisin eklenmesinin tedavi başarısına etkisi

EORTC-IATG Çalışma XIV

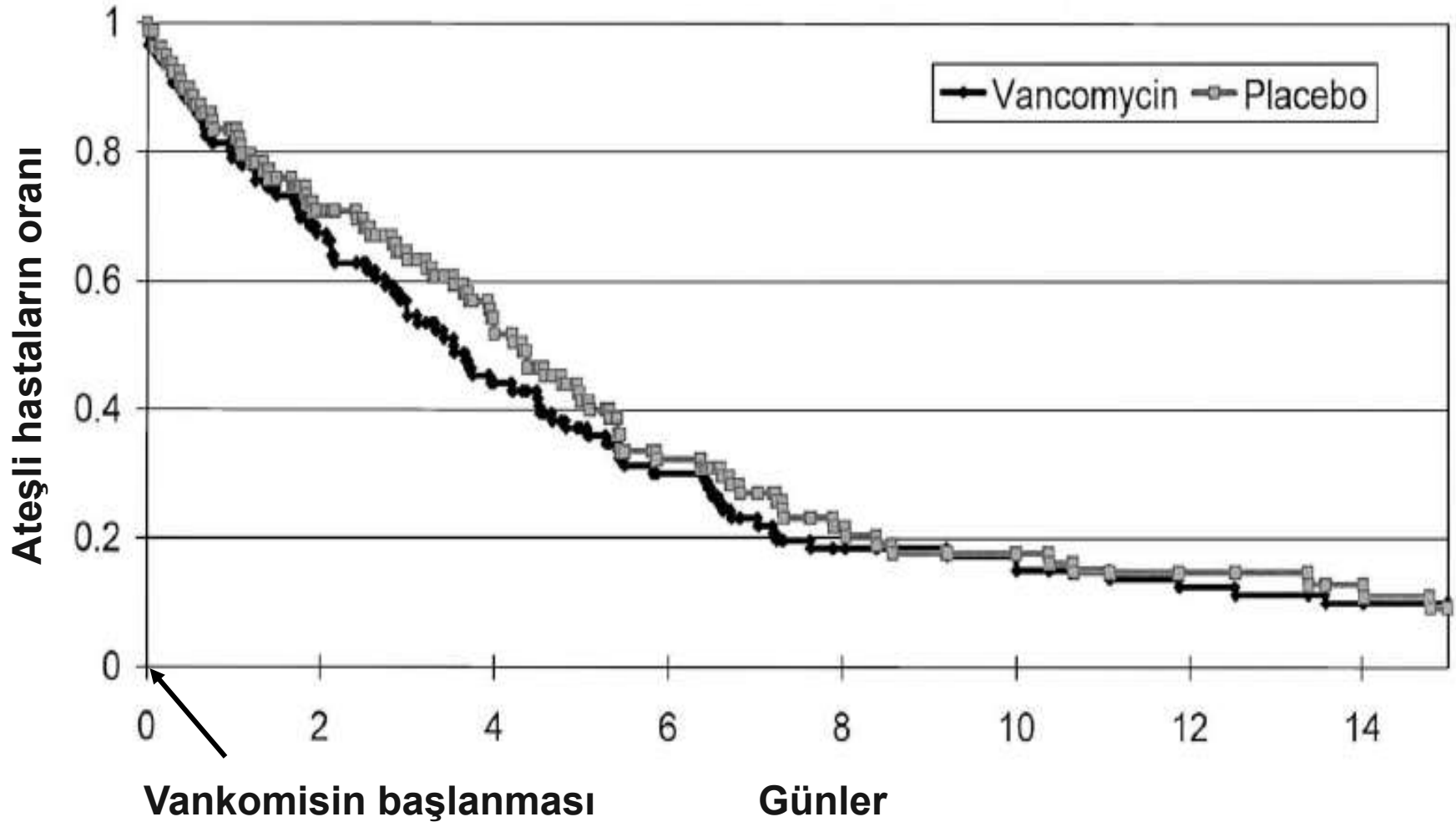
Protokol 46971 (1998-2000)

Clin Infect Dis 2003;37:382

Ateşı Süren Hastalarda Vankomisin ve Plasebo Kıyaslaması



Ateşin düşme zamanı



Gram-pozitif Tedavi Çalışmalarının Yorumu

- **Başlangıçtaki empirik tedavide glikopeptid uygulaması gereksiz**
- **Ateşi süren hastalarda empirik glikopeptid ilavesi yararsız**

EORTC-IATG Çalışmalarının Katkıları

- Febril nötroopenik hastalarda mortalite
- Empirik tedavi seçenekleri
- Empirik glikopeptid kullanımı
- Oral tedavi

Febril Nötropenik Hastalarda Empirik Tedavi Başarısını Belirleyen Faktörler

Amikasin + Seftazidim başarısızlığı

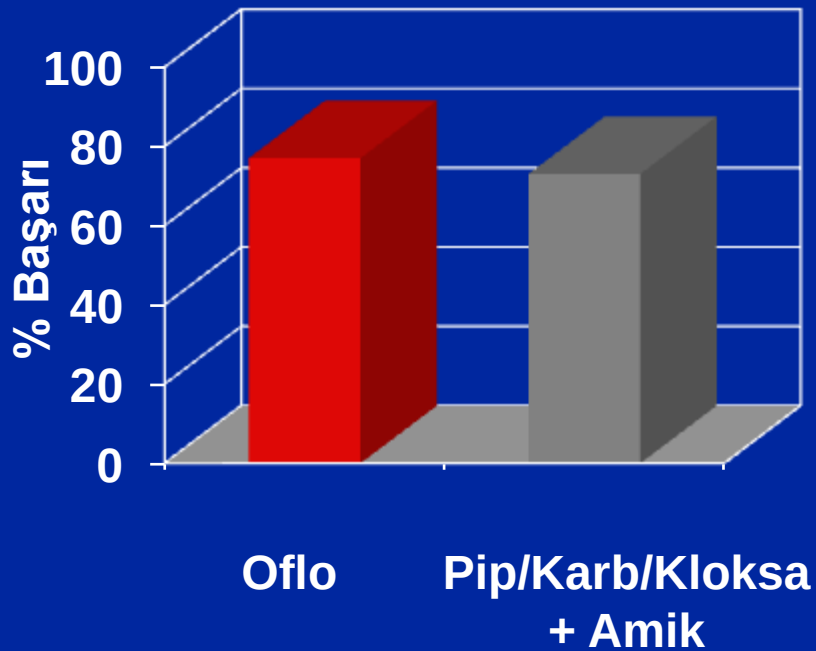
Univariate Multivariate

Değişken	OR	p	p
Yaş			0.01
Akut lösemi	1.04	0.8	0.04
Kalıcı nötropeni	4.5	0.00001	0.0001
Hipotansiyon	14.0	0.00001	0.0001
PNL <100/mm ³	1.39	0.05	0.09
Kanserin evresi	1.54	0.004	0.6
Nötropenik atak sayısı	1.71	0.01	0.13
I.v. kateter varlığı	1.99	0.07	0.12

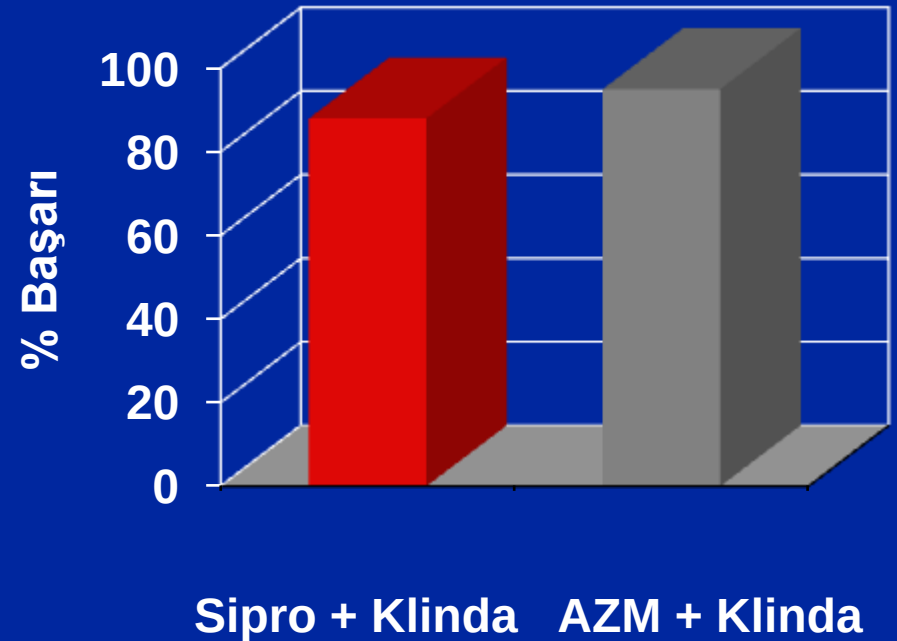
Akova ve ark. 35. ICAAC, Abst. J31, 1995

Düşük Riskli Hastalarda Oral Tedavinin Karşılaştırmalı Etkinliği

n=122



n=83



Malik, et al. Lancet 1992;339:1092

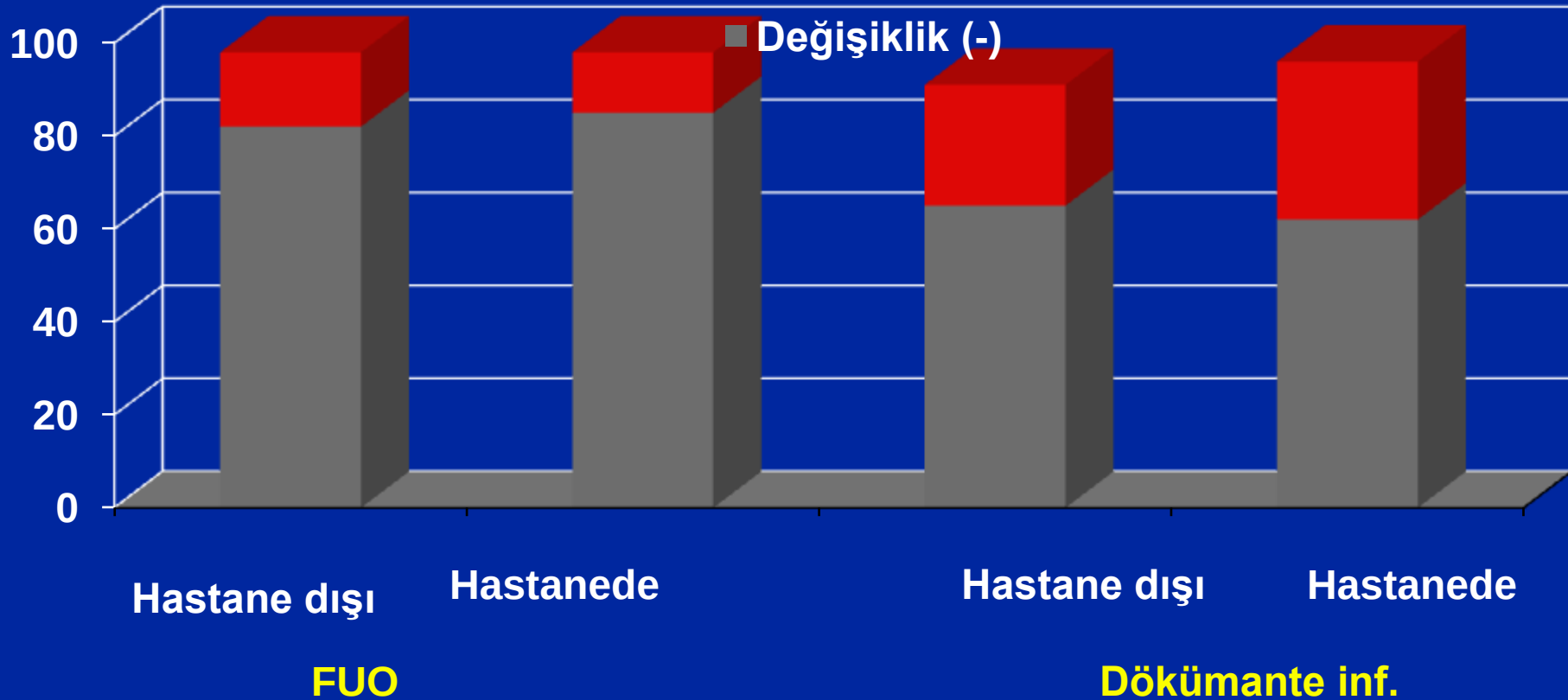
Rubinstein, et al. Cancer 1993;71:3640

Düşük Riskli Hastalarda Oral Tedavi

n= 182

■ Değişiklik (+)

■ Değişiklik (-)



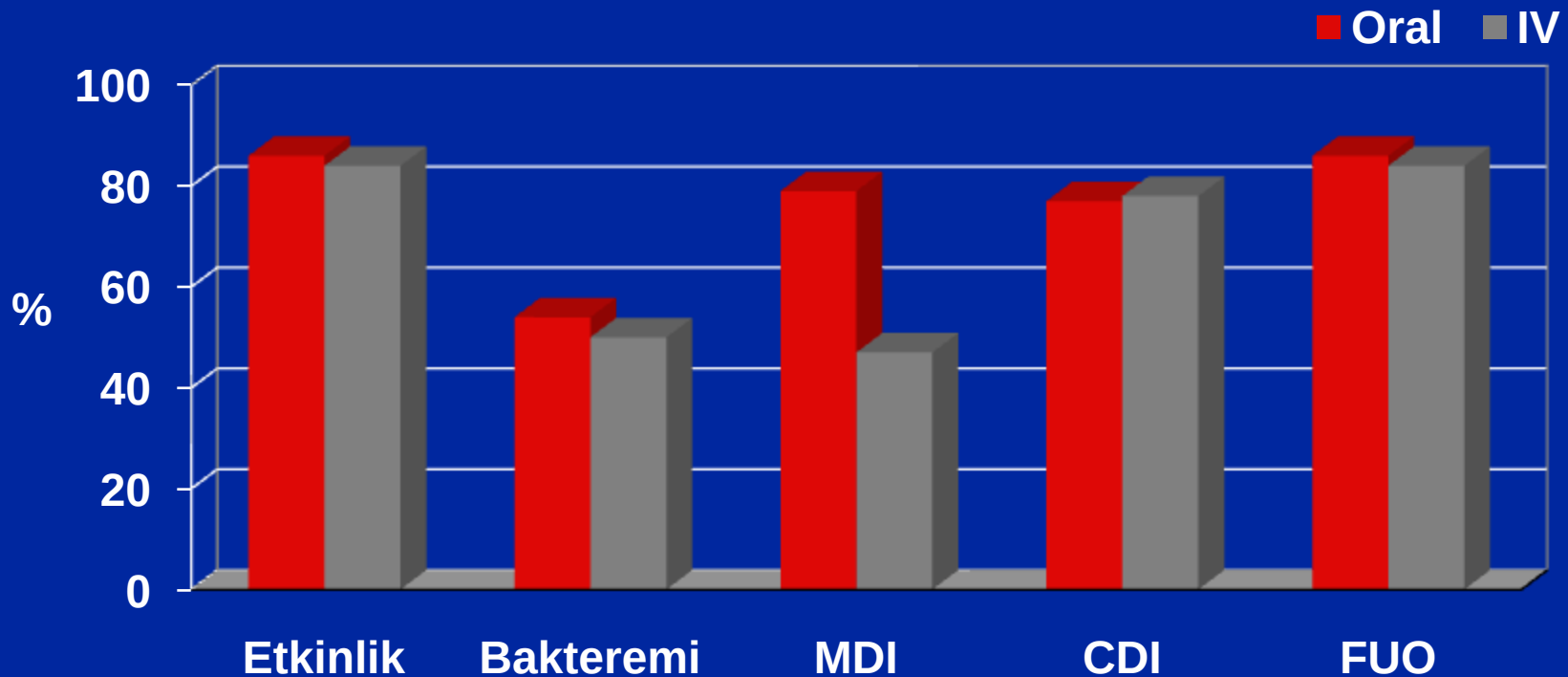
**Düşük riskli hastalarda oral
amoksisilin/klavulanat ve
siprofloksasin kombinasyonunun
iv seftriakson-amikasin ile
kıyaslanması**

EORTC-IATG Çalışma XII

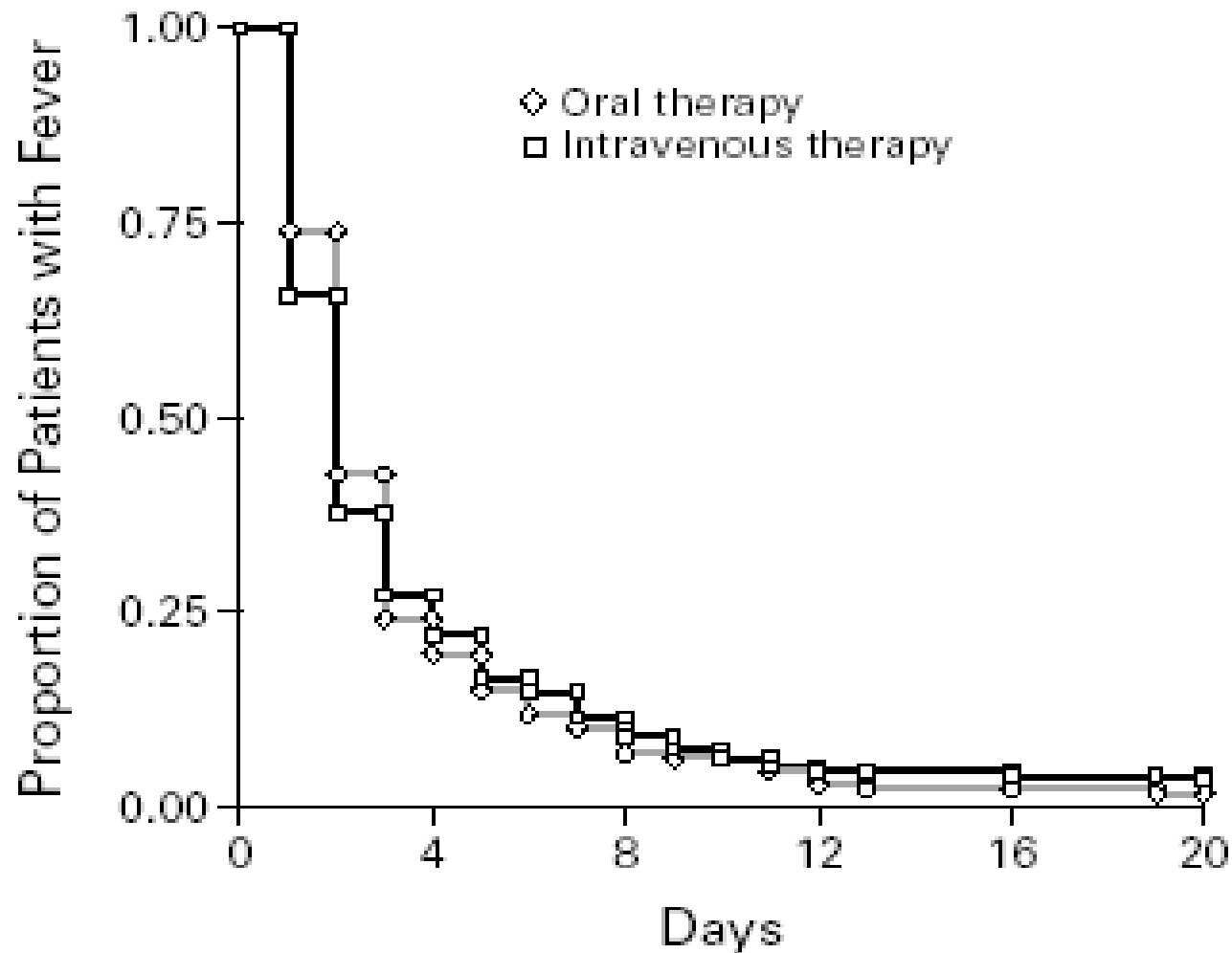
Protocol 46951 (1995-1997)

N Engl J Med 1999;341:312

Düşük Riskli Hastalarda Oral Tedavi ile IV Tedavinin Kıyaslanması



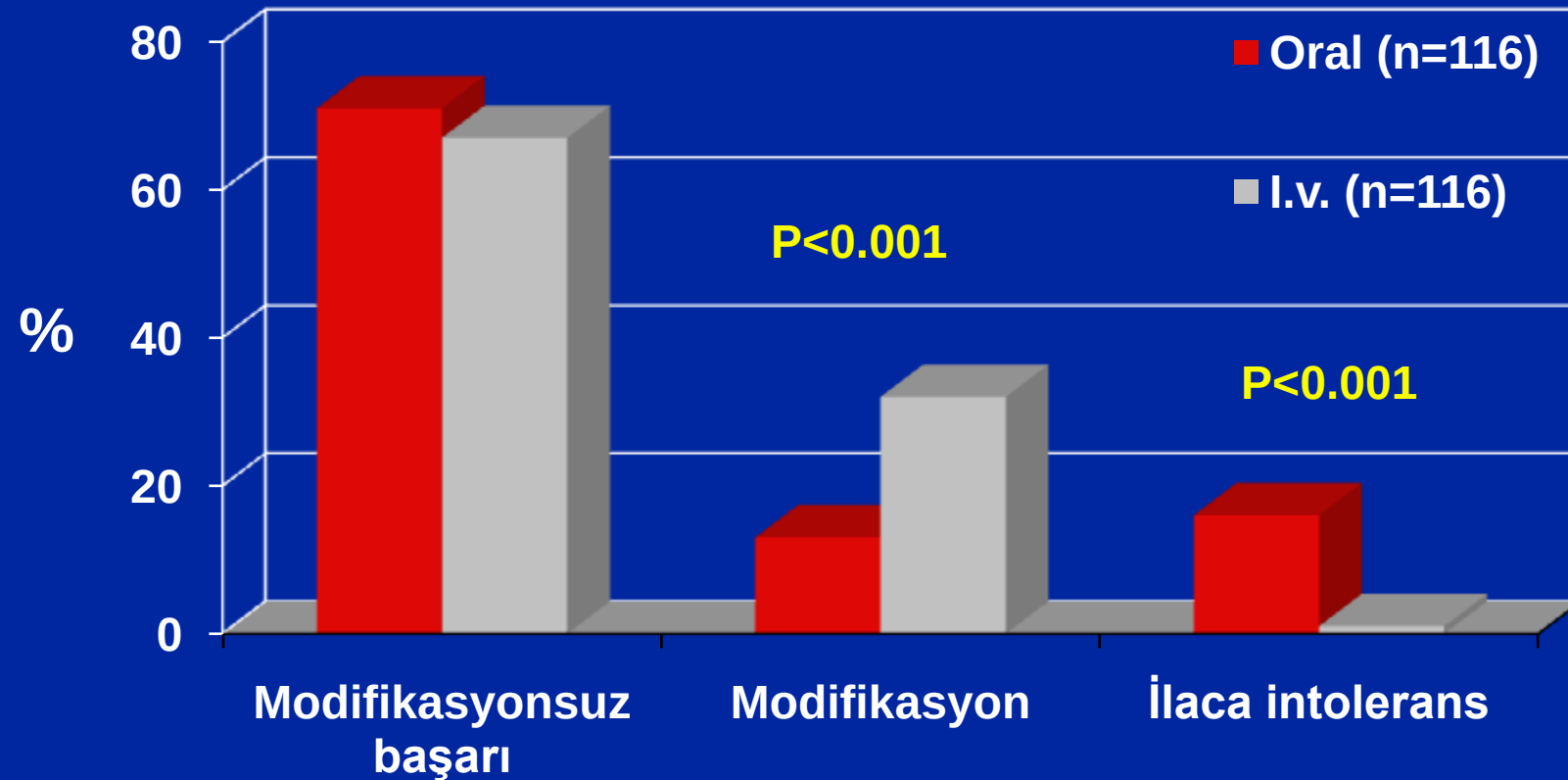
Ateşin Düşme Zamanı



No. AT Risk

Oral therapy	177	43	18	8	4	3
Intravenous therapy	176	48	20	9	8	7

Düşük Riskli Hastalarda Empirik Tedavi – NIH Çalışması

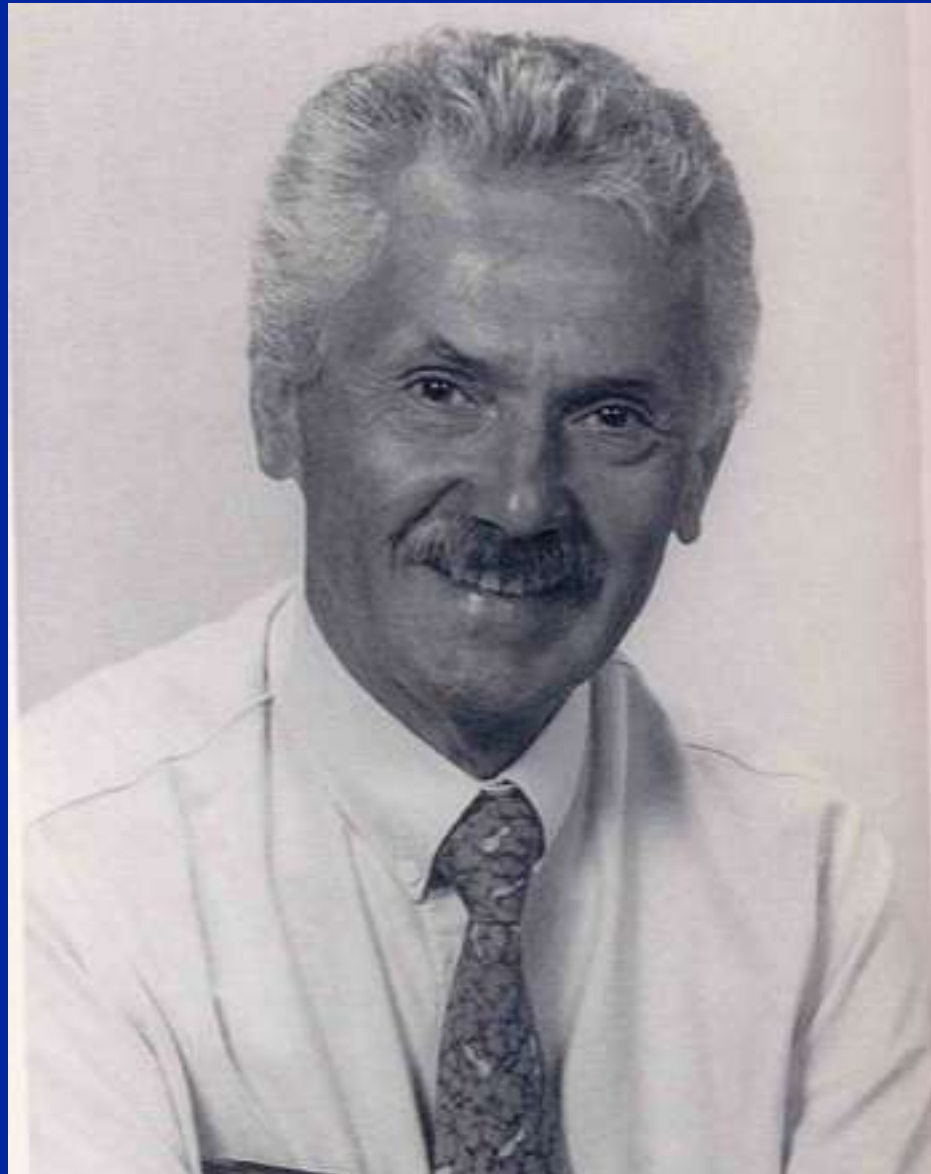


Freifeld A, et al. NEJM 1999;341:305

The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients

By Jean Klastersky, Marianne Paesmans, Edward B. Rubenstein, Michael Boyer, Linda Elting, Ronald Feld, James Gallagher, Jorn Herrstedt, Bernardo Rapoport, Kenneth Rolston, and James Talcott for the Study Section on Infections of Multinational Association for Supportive Care in Cancer

J Clin Oncol 2000;18:3038-3051



MASCC Skoru

KarakteristikPuan

Hastalığın ciddiyeti

Semptom yok 5

Orta şidette 5

Ciddi 3

Hipotansiyon yok5

KOAH yok 4

Solid tümör veya fungal inf. yok 4

Dehidrasyon yok 3

Hastane dışından başvuru 3

<60 yaş hasta 2

**Düşük riskli hastalarda oral
amoksisilin/klavulanat ve
siprofloksasin kombinasyonunun
oral moksifloksasin ile
kıyaslanması**

EORTC-IATG Çalışma XV

Protocol 46001 (2002-2004)

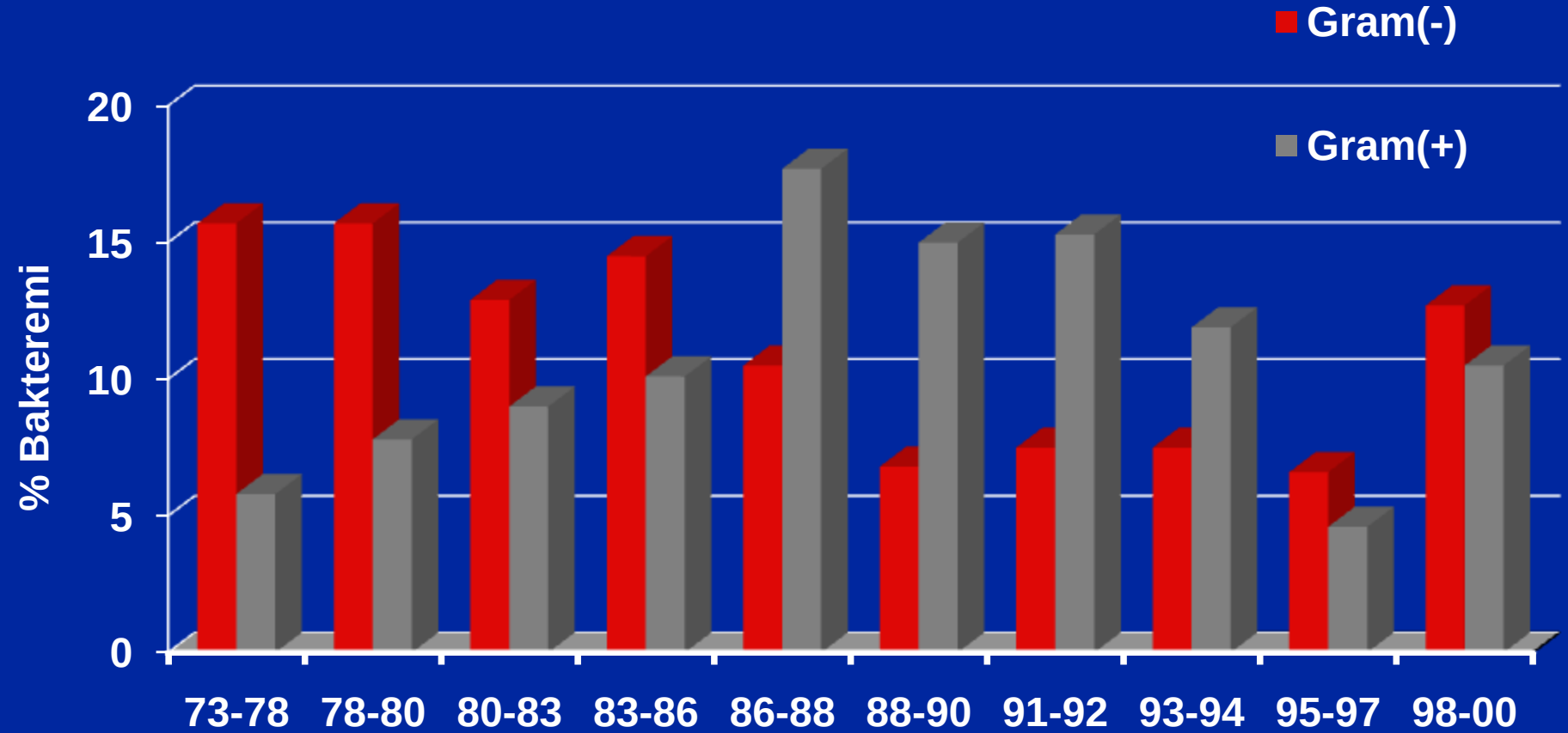
Oral Empirik Antibiyotik Tedavi Çalışmalarının Yorumu

- **Düşük riskli hastalar oral antibiyotik(ler)le etkin olarak tedavi edilebilirler**
- **Bu şekilde hastalar hastane dışında izlenebilirler**

EORTC-IATG Çalışmalarının Katkıları

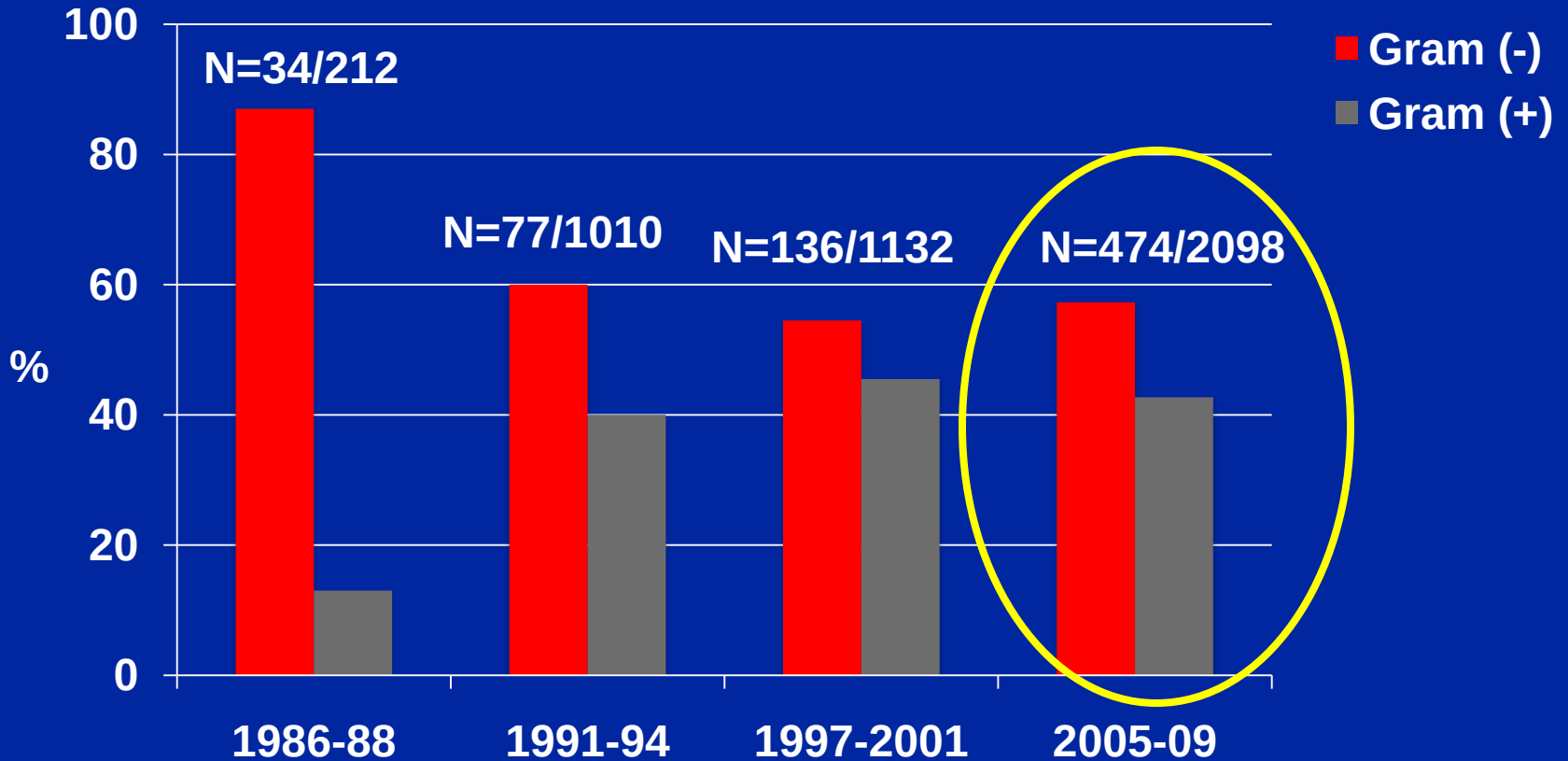
- Febril nütropenik hastalarda mortalite
- Empirik tedavi seçenekleri
- Empirik glikopeptid kullanımı
- Oral tedavi
- Profilaksi ve etkenlerde değişiklik

EORTC-IATG Çalışmalarında Bakteremi Etkenleri



EORTC Çalışmalarının yapıldığı yıllar

Nötropenik Kanserli Hastalarda İnfeksiyon Etkenleri

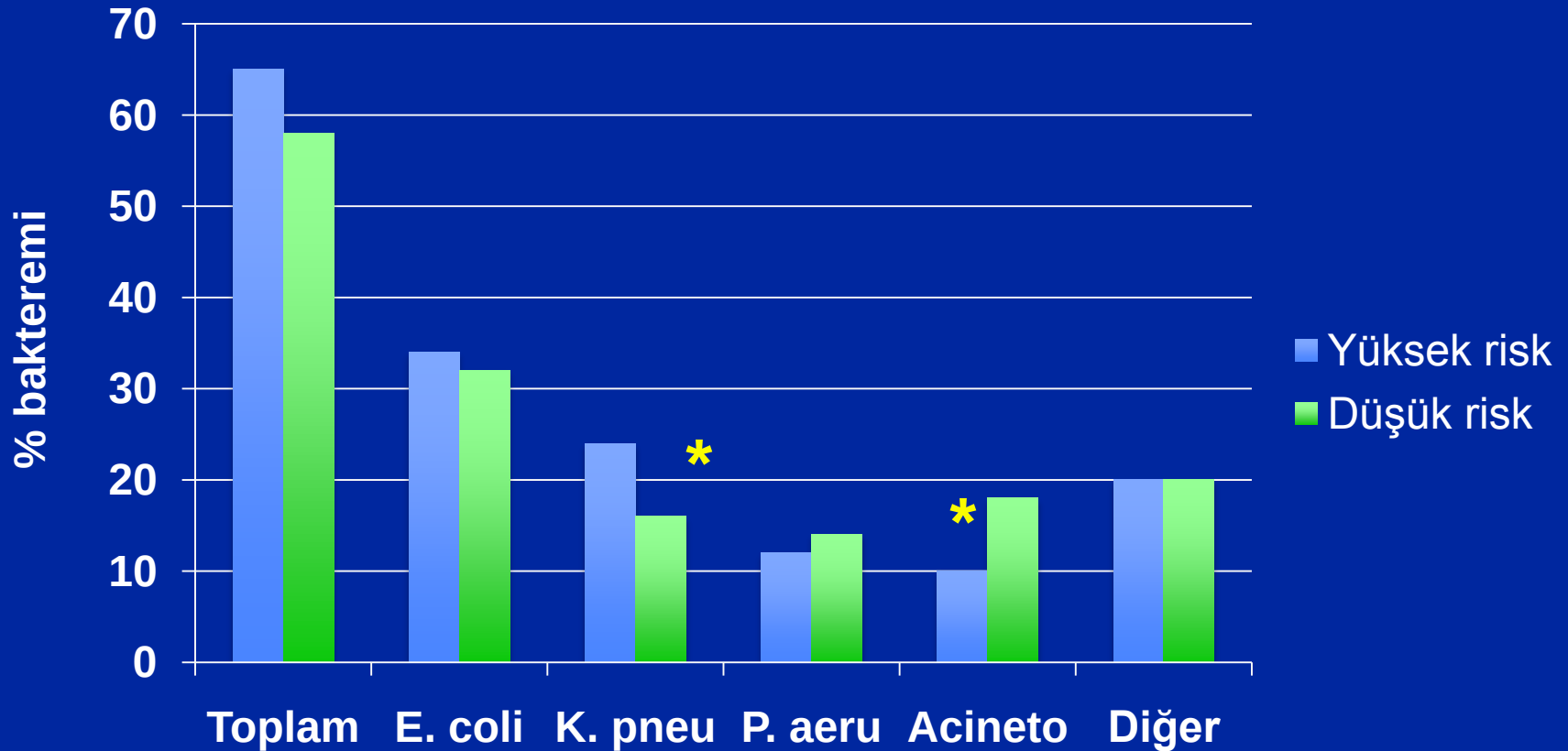


Kanserli Hastalarda Bakteremi

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

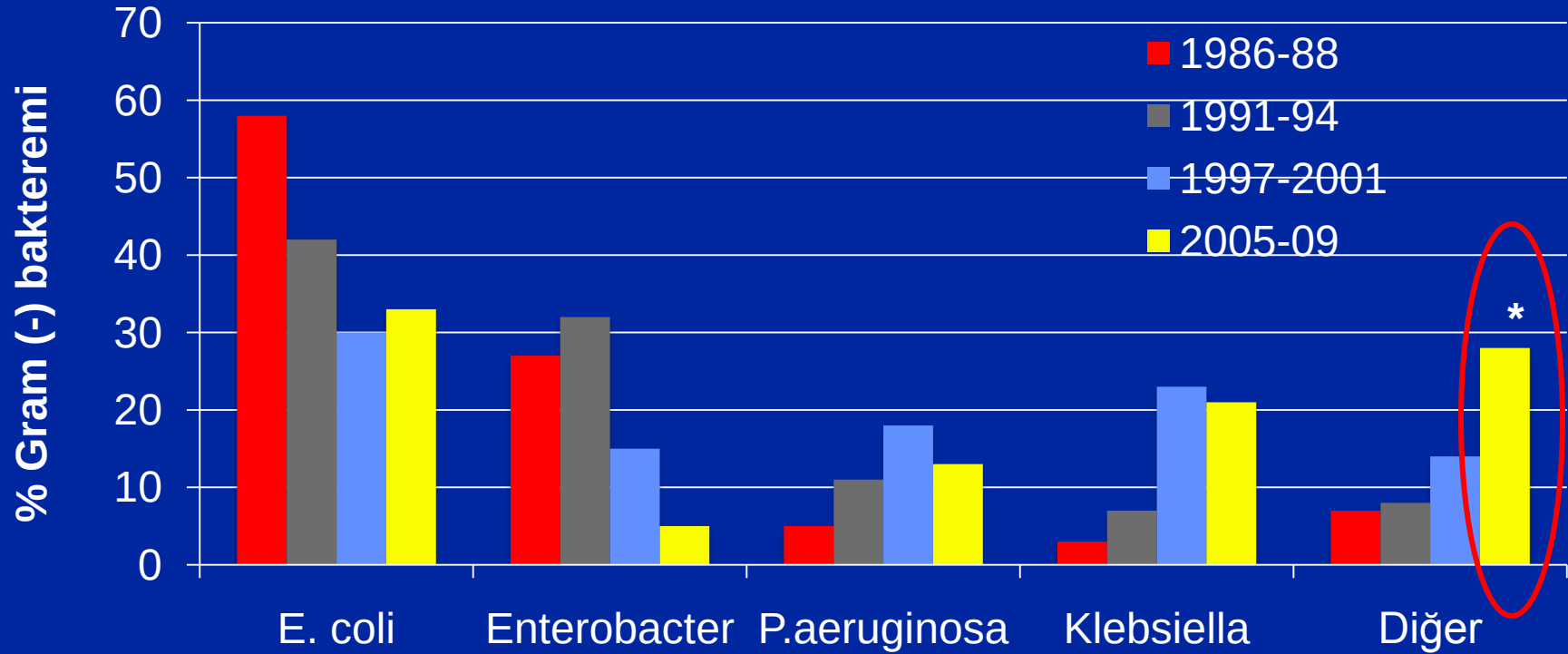
- **Ocak 2005-Ekim 2009**
 - **1000 yataklı, 3. basamak üniversite hastanesi**
- **2098 hastada 3703 febril nötropenik atak**
 - **239 yüksek riskli hastada 272 bakteremi**
 - **AML, ALL, MDS, kök hücre alıcıları**
 - **189 düşük riskli hastada 202 bakteremi**
 - **Aplastik anemi, lenfoma, KML, KLL, MM**

Düşük ve Yüksek Riskli Hastalarda Gram-negatif Bakteremi



Kara Ö, ve ark. ICAAC 2010

Gram (-) Bakteremi Etkenlerinin Dağılımı

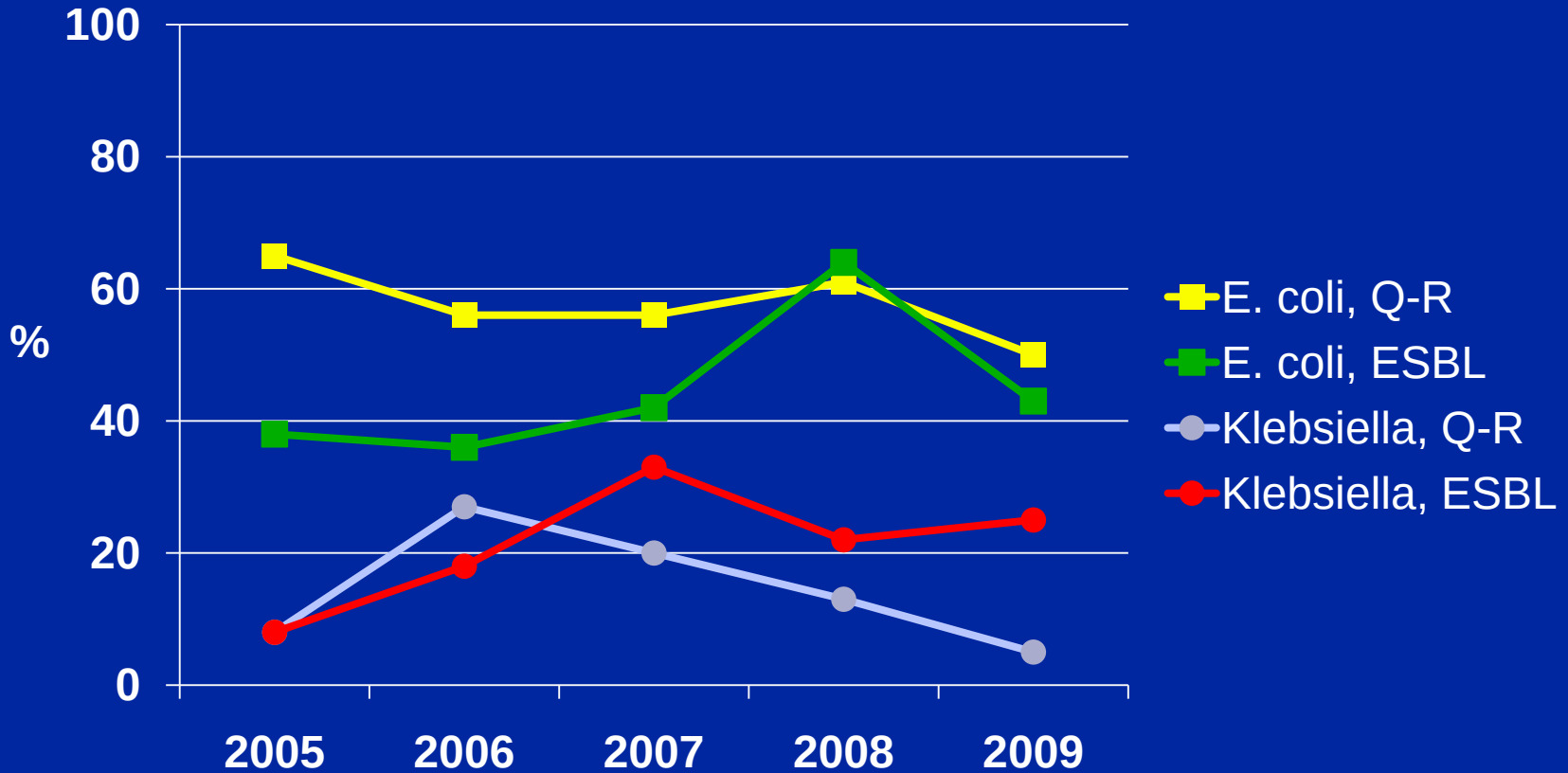


* % 47,5 Acinetobacter spp.

Kara Ö, ve ark. ICAAC 2010

Direnç Dağılımı

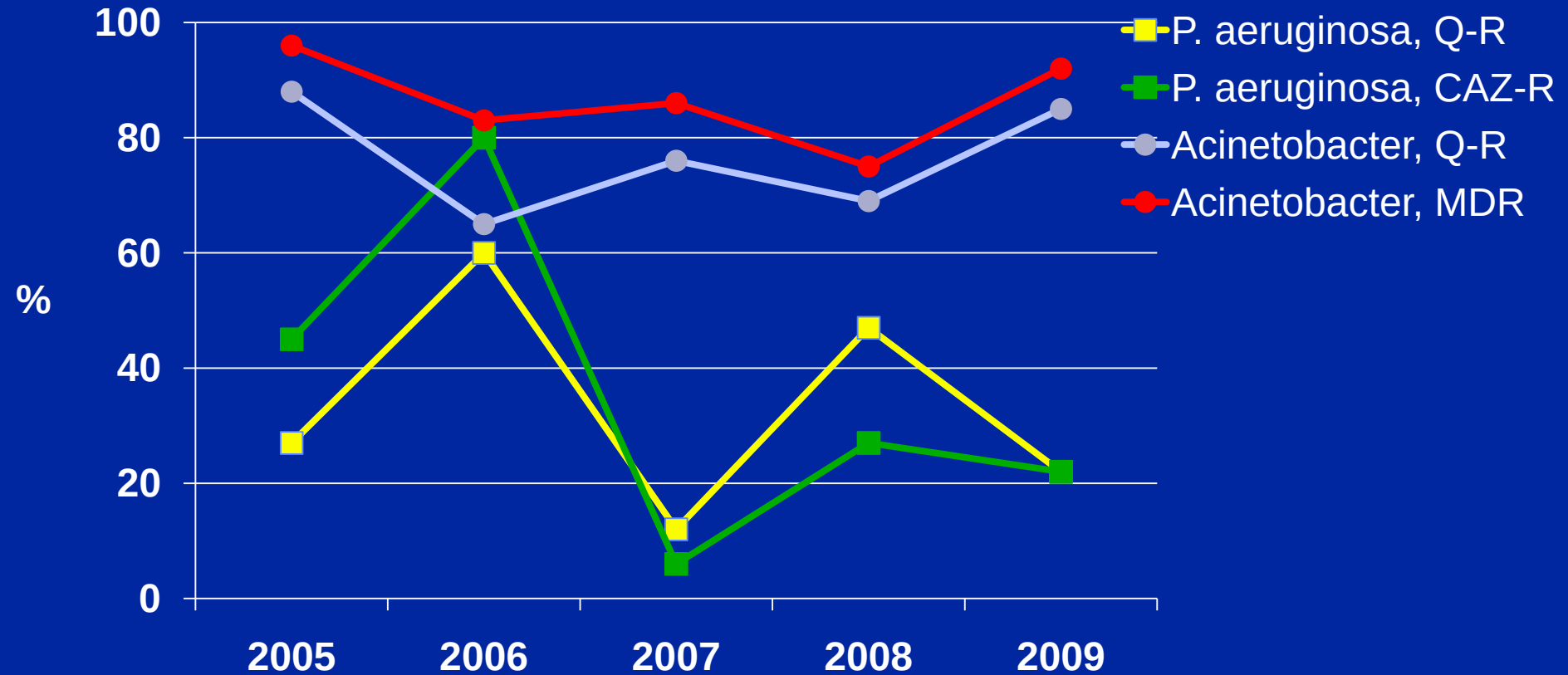
E. coli ve *Klebsiella* spp.



Kara Ö, ve ark. ICAAC 2010

Direnç Dağılımı

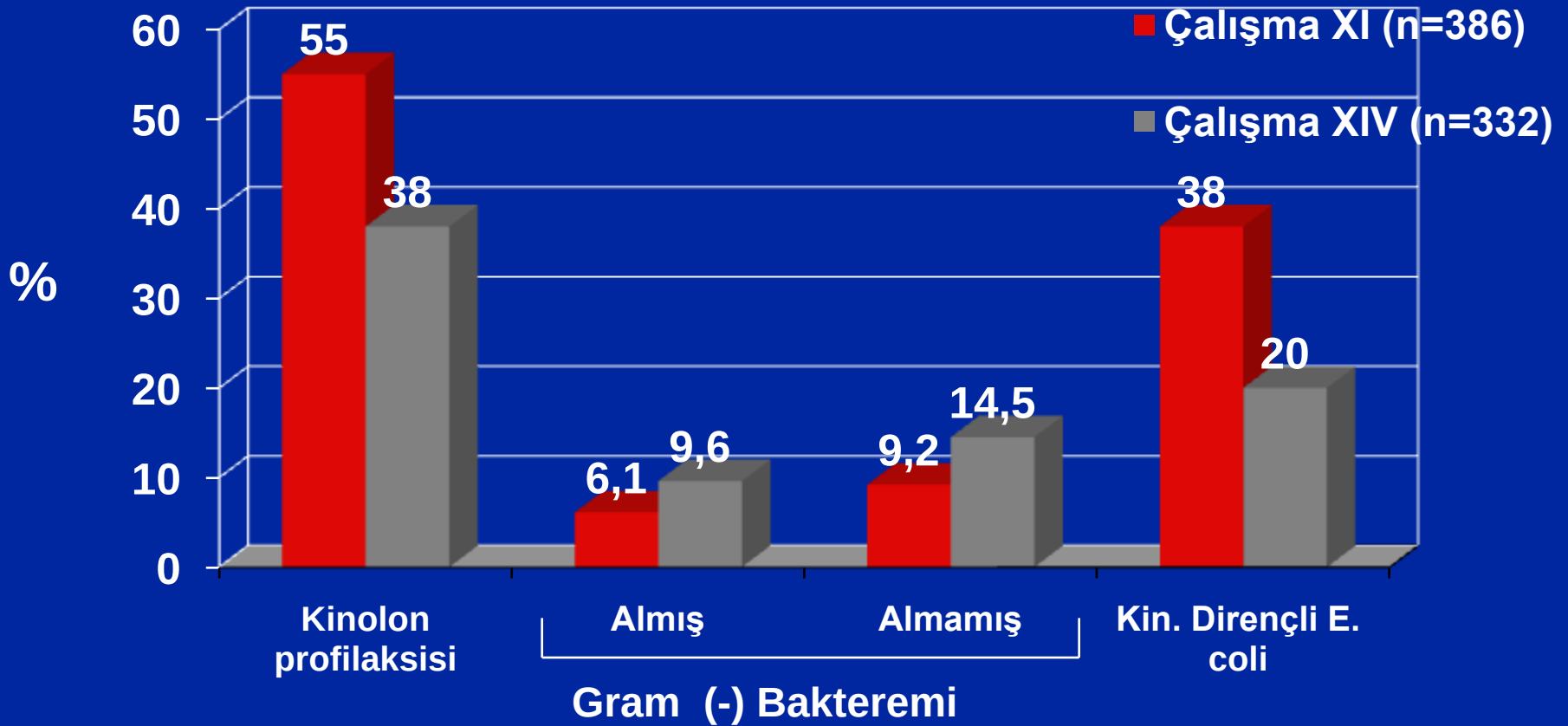
P. aeruginosa ve *Acinetobacter* spp.



Kara Ö, et al. Hacettepe University, unpublished

EORTC-IATG

Kinolon Profilaksisi ve Gram-negatif Bakteremi*



* Her iki çalışmaya da katılan 14 merkezin verileri

Epidemiyoloji Çalışmalarının Yorumu

- **Gram-negatif bakteriler yeniden baskın bakteri olmaya başlıyor**
 - **Merkezler arası farklılık var**
 - **Kinolon profilaksisi ile direnç arasında ilişki var**
- **Empirik tedavi seçimi giderek daha sorunlu olacak**

Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Profilaksi CDC-EBMT 2009 Önerileri

- **El temizliği (AIII)**
- **>7 gün süreli nötropenisi beklenen hastalara kinolon profilaksisi (B1)**
 - Kök hücre infüzyonu sırasında başlanır
 - Nötropeni düzelince sonlandırılır
 - Lokal direnç epidemiyolojisi dikkate alınmalı ve profilaksi süresince direnç gelişimi izlenmeli
- **Anti-gram (+) ajan eklemek gereksiz (DIII)**
 - Özellikle glikopeptidler bu amaçla kullanılmamalı

EORTC-IATG Çalışmalarının Katkıları

- Febril nötroopenik hastalarda mortalite
- Empirik tedavi seçenekleri
- Empirik glikopeptid kullanımı
- Oral tedavi
- Profilaksi ve etkenlerde değişiklik
- Sekonder infeksiyonlar

Sekonder İnfeksiyonlar Tanım

- **Başlangıç değerlendirmesinde olmayan**
 - Ya antibiyotik tedavisi sırasında
 - Ya da antibiyotiklerin kesilmesini takiben bir hafta içinde gelişen ateş atağı veya infeksiyon

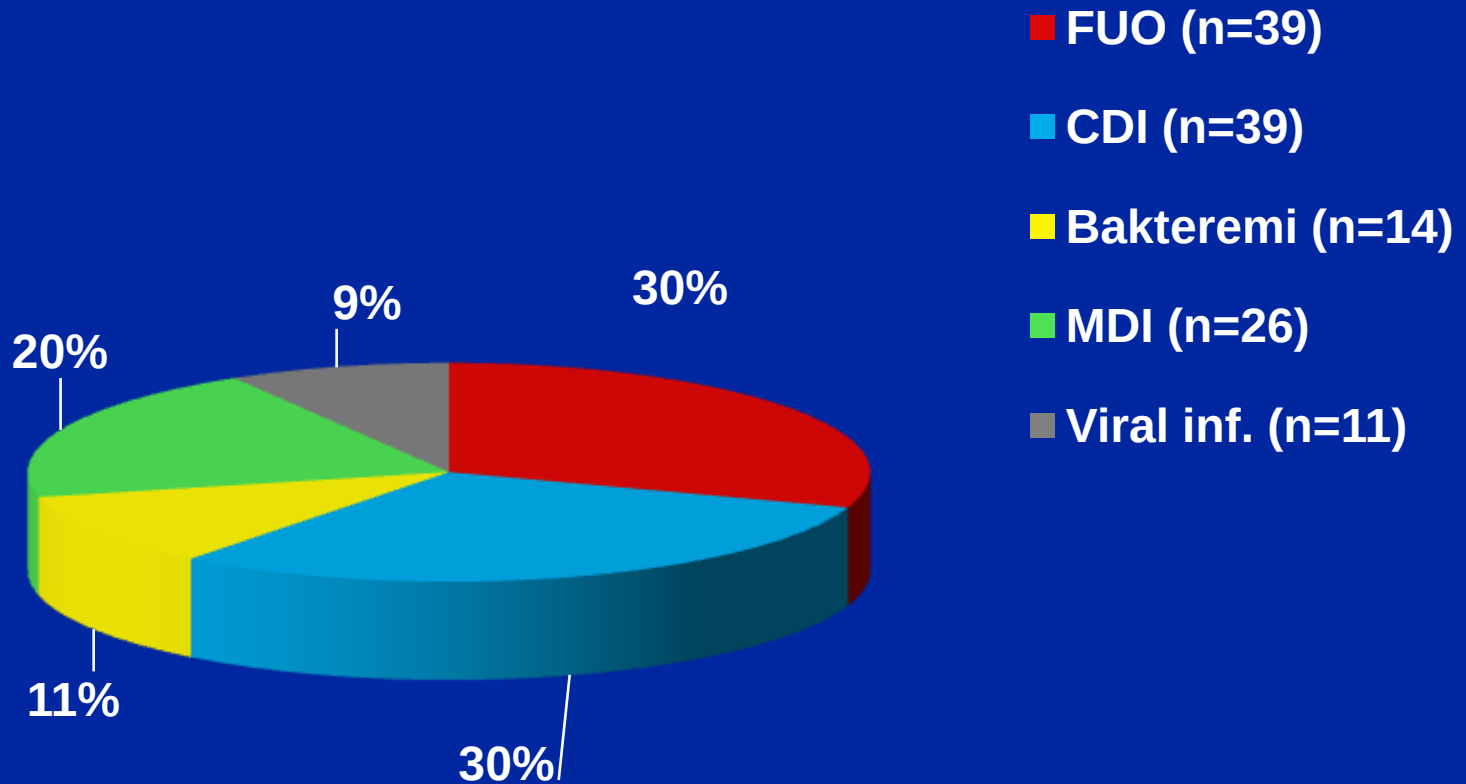
Sekonder İnfeksiyonlar

IATG-EORTC

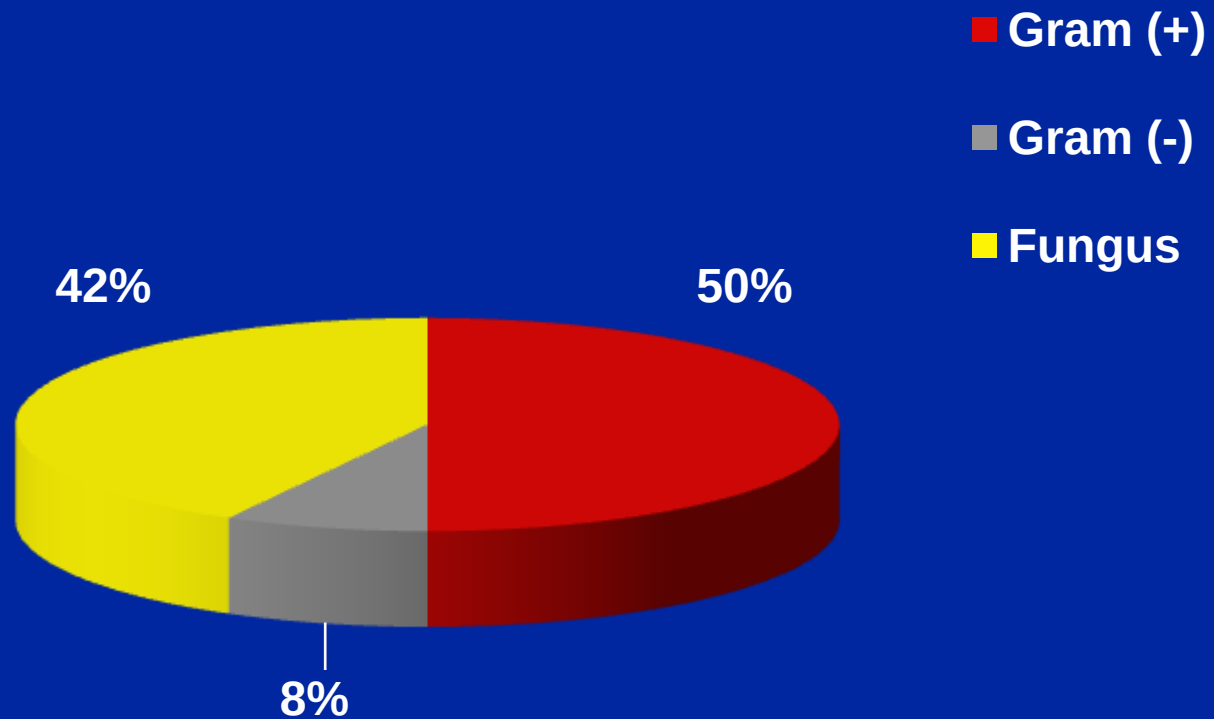
- Çalışma popülasyonu

- IX ve XI no.lu çalışmalar
- Randomize hasta sayısı 1971
- İlk FEN atağı 1720
- Empirik tedaviye yanıt 836
- Sekonder infeksiyon 129 (%15)
- FUO dışı sekonder inf. 90 (%11)

Sekonder İnfeksiyonların Dağılımı



İzole Edilen Mikroorganizmalar (n=50)



“Multivariate” Risk Faktörleri

Değişken	OR	p
Randomizasyonda (n=836)		
>16 yaş	3.13	<.001
Akut lösemi, 1. indüksiyon	3.62	<.001
İ.v. kateter	2.38	.003
4. günde (n=822)		
>16 yaş	3.46	<.001
Akut lösemi, 1. indüksiyon	3.62	<.001
İ.v. kateter	2.38	.04
Nötrofil <100 mm ³	2.72	<.001
MDI veya FUO tanısı	2.56	.001

Sekonder İnfeksiyon Gelişme Zamanı

30. Günde Mortalite

Sekonder İnfeksiyon

Var

Yok

n=129

n=707

30. günde sağkalım	122	697
İnfeksiyona bağlı ölüm	4	2
Diğer nedenle ölüm	3	8
Ölüm oranı (%)	5.4	1.4

p <.01

Sonuç

- **>16 yaş hastalarda aşağıdaki durumların varlığında sekonder infeksiyon gelişme riski yüksek:**
 - Akut lösemi
 - i.v. kateter
 - Ciddi ve kalıcı (<100) nötropeni
 - 4. günde FUO veya MDI tanısı
- **Gram (+) bakteriler ve funguslar en sık etkenler**
- **Risk faktörlerini taşıyan hastalara daha yakın izlem gerekebilir**

THE AMERICAN JOURNAL *of* MEDICINE.

Official Journal of the Association of Professors of Medicine

Volume 72, Issue 1, Pages 101-111 (January 1982)

Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia

Philip A. Pizzo, M.D.¹, K.J. Robichaud, R.N.¹, Fred A. Gill, M.D.¹, Frank G. Witebsky, M.D.¹

Accepted 17 August 1981.

Abstract

Since early diagnosis of even a disseminated fungal infection is difficult and treatment often ineffective in a patient with persistent granulocytopenia, empiric antibiotic and antifungal therapy is often initiated. This study evaluated empiric antibiotic and antifungal therapy in patients with prolonged fever and granulocytopenia. Between November 1975 and December 1979, all patients with fever (oral temperature $\geq 38.3^\circ\text{C}$), leukocytes $< 500/\text{mm}^3$, were evaluated and began an empiric antibiotic regimen consisting of Keflin[®], gentamicin and carbenicillin (KGC). In 323 (49.5 percent) of the patients, an infectious etiology was demonstrated. In 50 of the patients in whom initial evaluation did not demonstrate an infectious etiology, fever and granulocytopenia persisted. These patients were randomized to either discontinue receiving KGC (Group 1); continue receiving KGC (Group 2); or receive KGC plus amphotericin B (Group 3). Duration of granulocytopenia was comparable in the three groups (median 24 days, range 8 to 51 days). Clinically or microbiologically demonstrable infections occurred in 16 patients in Group 1, 6 in Group 2, and 1 in Group 3. Clinically experienced shock, $p < 0.01$ compared with six of 16 patients who continued the KGC regimen (Group 2) (five in whom fungal infection developed). The incidence of infections was less for patients receiving KGC plus amphotericin B than for patients who discontinued the KGC regimen ($p = 0.05$).

Empiric amphotericin B therapy was also evaluated for its effectiveness in patients whose initial evaluation revealed an infectious etiology but who remained febrile despite at least seven days of therapy with appropriate antibiotics. In addition, the postmortem records of all patients dying between January 1975 and December 1979 were reviewed to determine if patients had received prior to death. Only one death due to fungal invasion occurred, when therapy with amphotericin B was instituted after one week of empiric therapy.

Collectively, these data suggest that continuing antibiotic therapy reduces early bacterial infections in patients with persistent fever and granulocytopenia, reduces the incidence of superinfections and to control clinically undetected fungal invasion.

Volume 86, Issue 1, Pages 668-672 (1989)

Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients

EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group*

Received 14 October 1987; accepted 2 March 1989.

Abstract

PURPOSE: The optimal management of fever in granulocytopenic patients remains controversial. Invasive fungal infections are common and life-threatening but are difficult to diagnose early. In this randomized study, we investigated the value of empiric administration of amphotericin B (versus no empiric antifungal therapy) in 132 patients remaining febrile and granulocytopenic despite broad-spectrum antibiotic therapy for four days.

PATIENTS AND METHODS: The patients were divided into two groups: 68 who were randomly assigned to receive empiric amphotericin B, and 64 who were randomly assigned to continued only the protocol antibiotics that they were already receiving. Amphotericin B was administered intravenously as follows: every other day at a dose of 1.2 mg/kg body weight or daily at a dose of 0.6 mg/kg body weight. Clinical response was evaluated as success or failure, depending upon the fever after randomization.

RESULTS: Based on the evolution of fever, the response rate was 6.9% in the group of patients receiving empiric amphotericin B and 53% for the other group ($p = 0.09$). There were six documented (four severe) fungal infections in 64 patients randomized not to receive the antifungal therapy as compared to only one fungemia among 68 patients treated empirically with amphotericin B ($p = 0.1$). No deaths due to fungal infection occurred among the patients receiving empiric amphotericin B compared to four in the other group ($p = 0.05$). However, this study did not demonstrate a difference in survival between the two groups of patients (with or without empiric amphotericin B). The benefit of empiric administration of amphotericin B was primarily observed in specific subgroups of patients, such as those who did not receive any antifungal prophylaxis (78% versus 45%, $p = 0.04$), those who were severely granulocytopenic (69% versus 46%, $p = 0.03$), and patients with a clinically documented infection (75% versus 41%, $p = 0.03$), and patients older than 15 years of age (67% versus 47%, $p = 0.06$).

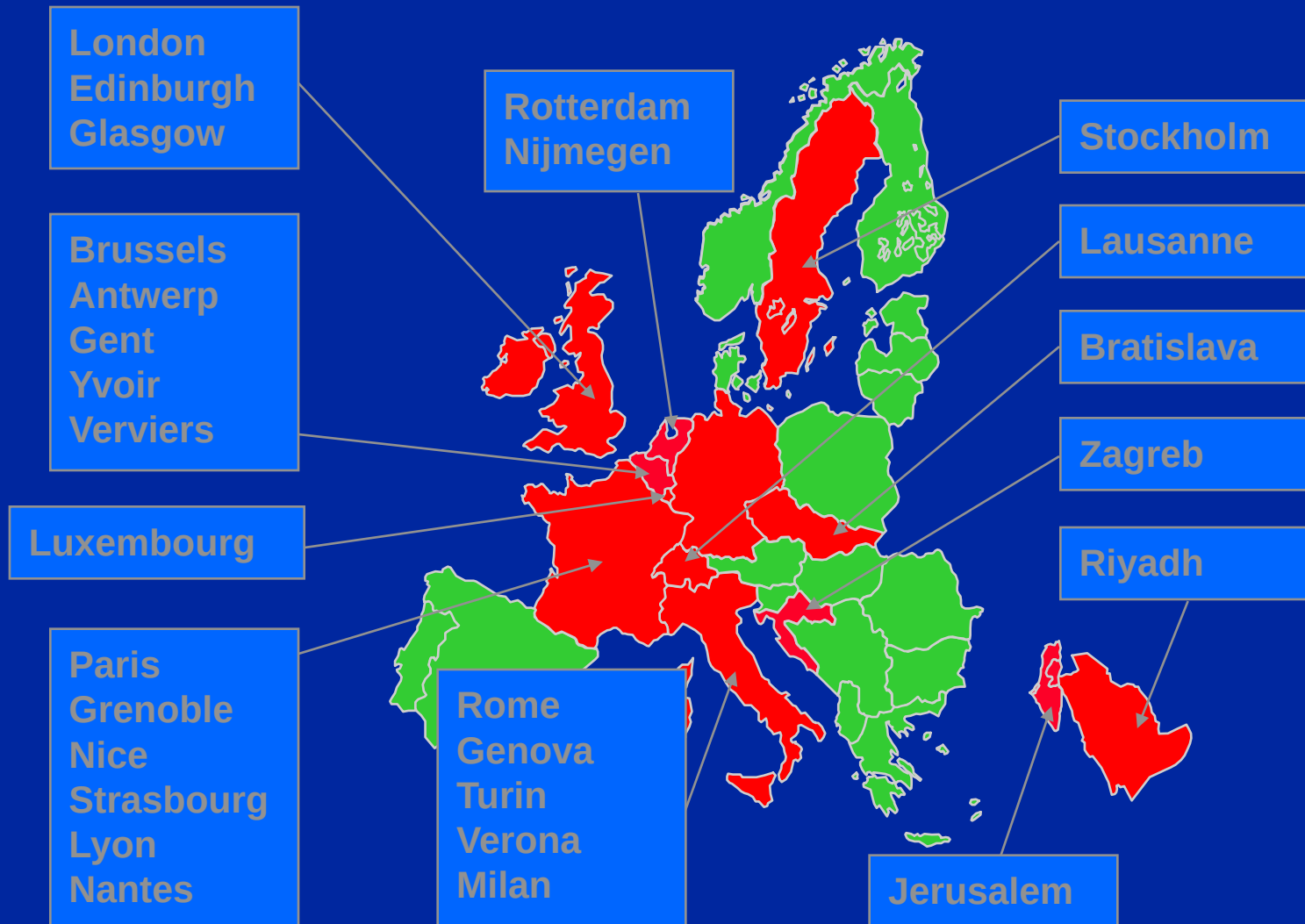
CONCLUSION: These data suggest a benefit for early amphotericin B treatment in granulocytopenic patients with continued fever despite antibiotic therapy.

EORTC-IFIG Çalışmalarının Katkıları

- Kandidemi etkenlerinde değişim

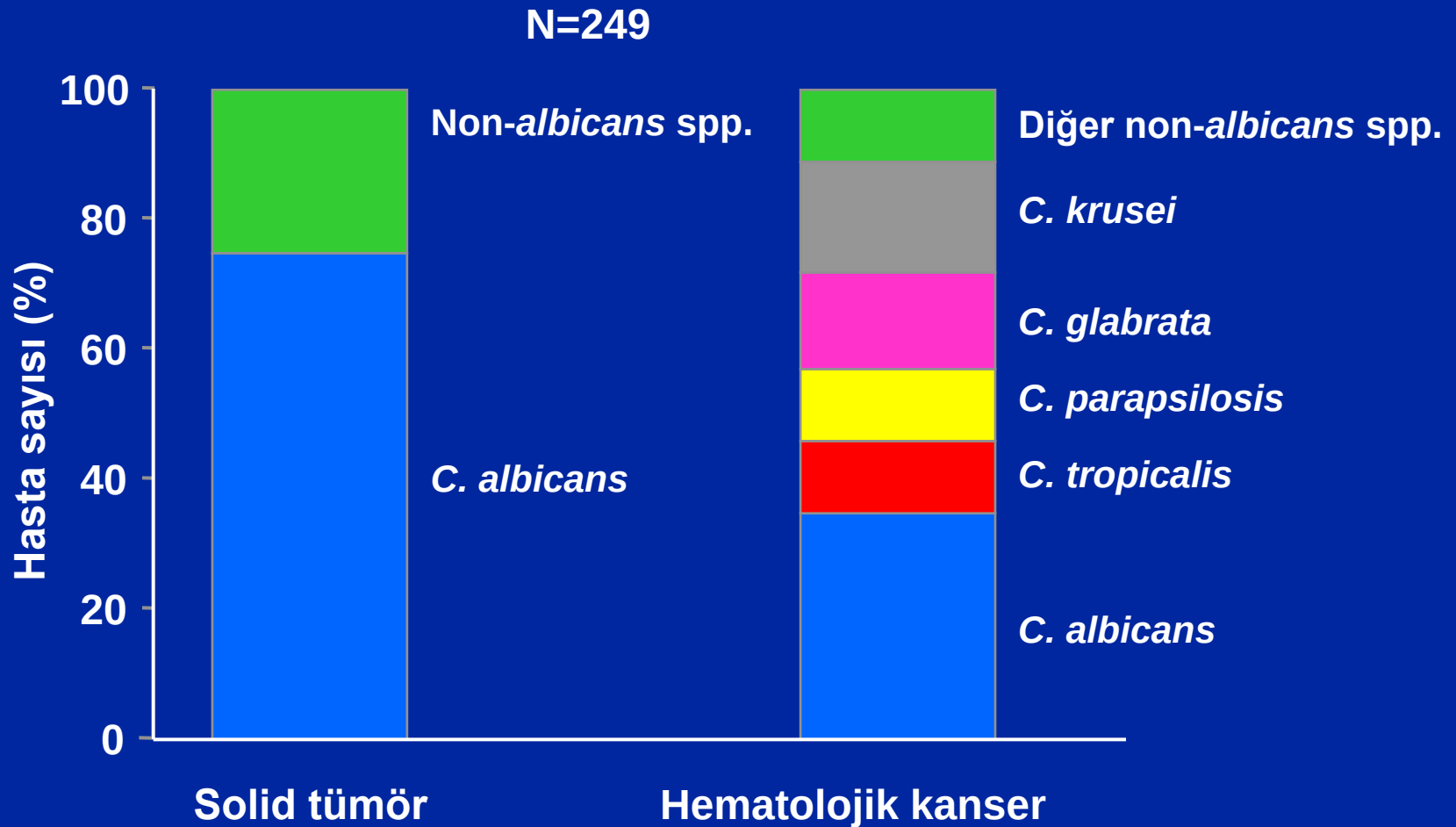
EORTC/IFICG

Kandidemi Sürveyansı-1996

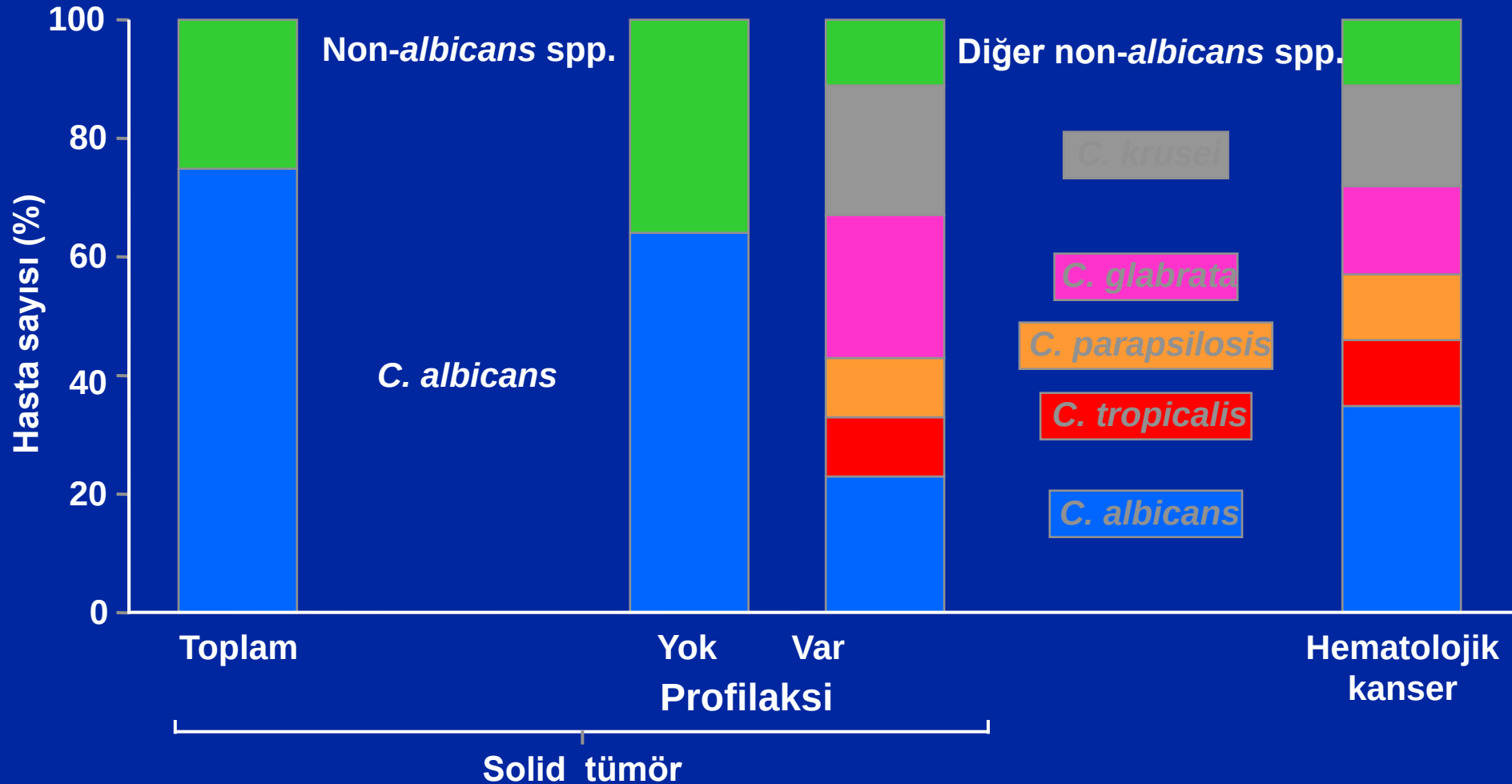


Nötropeni Sırasında Kandidemi

Altta yatan hastalığa göre dağılım



Nötropeni Sırasında Kandidemi Profilaksinin etkisi

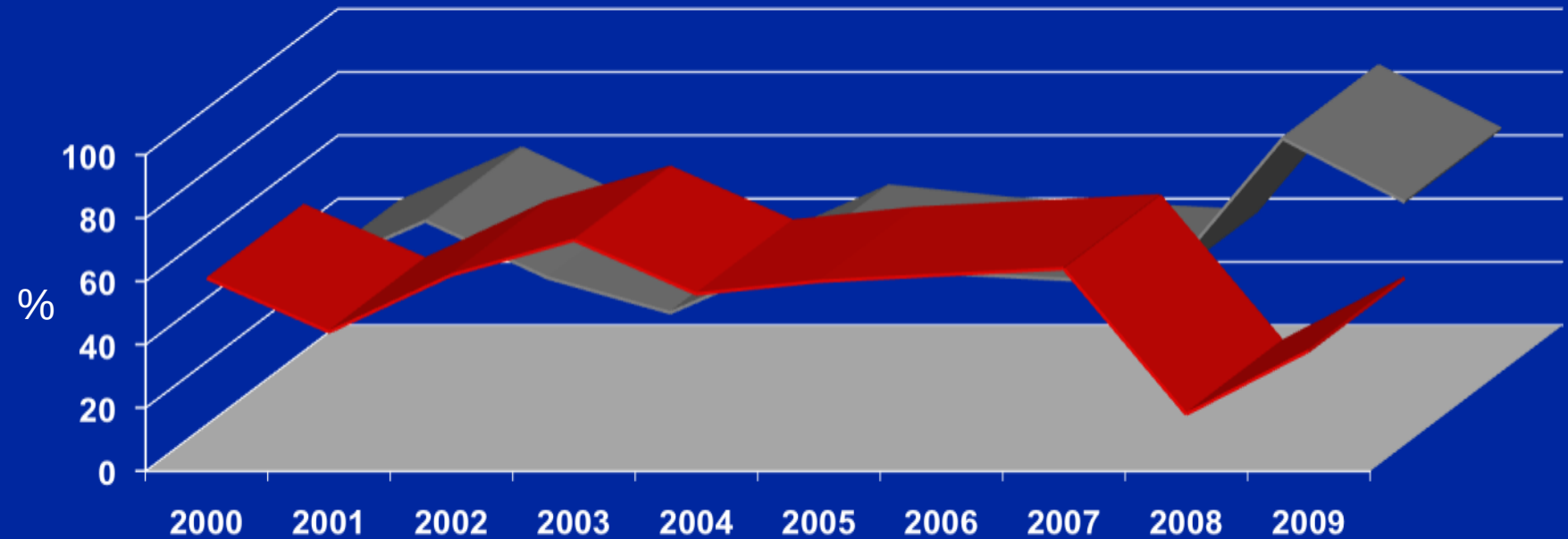


Hacettepe 2000 - 2009

Kandidemi Etkenleri

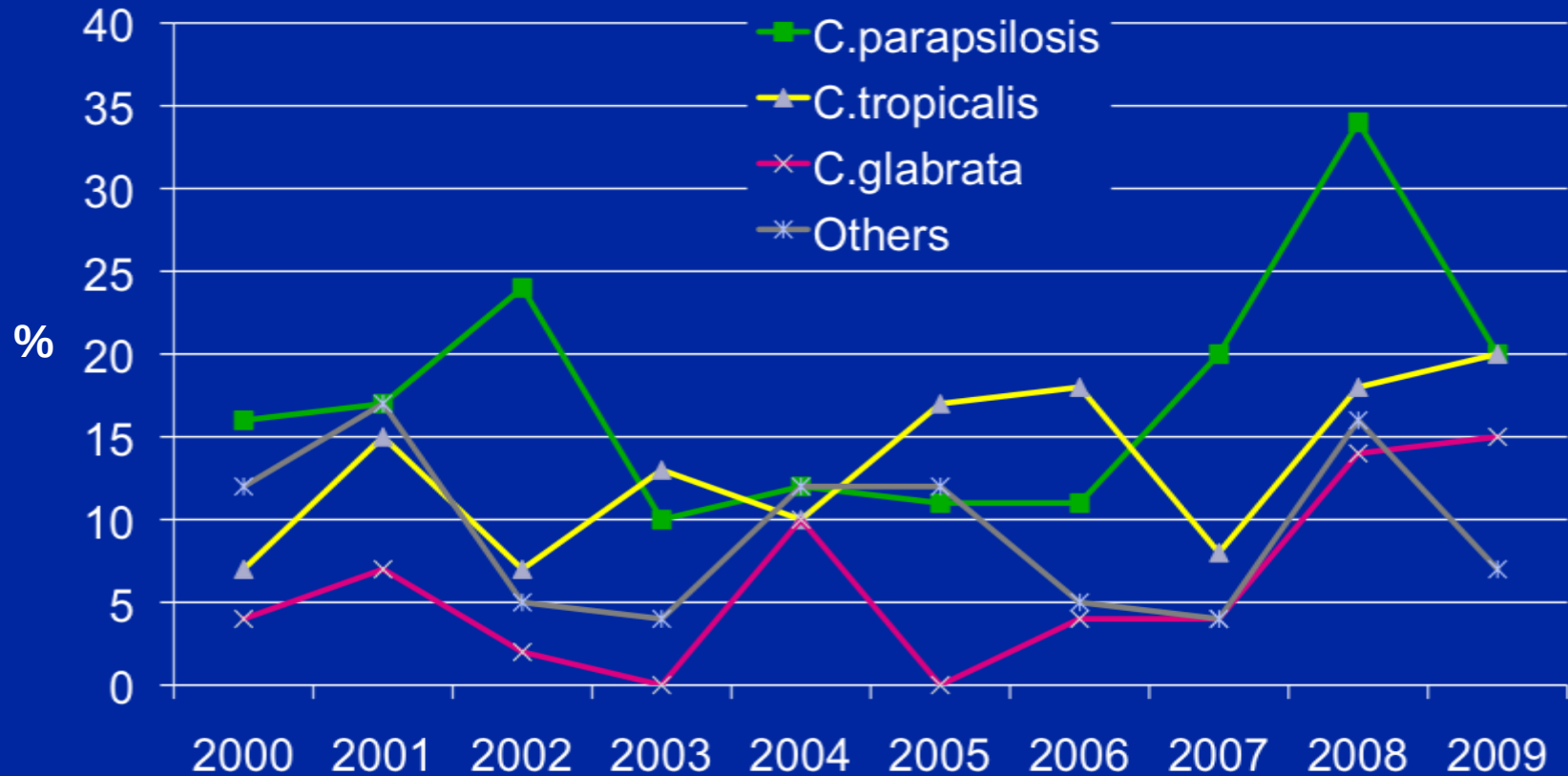
n=530

■ C. albicans
■ non-albicans Candida



S. Arıkan'dan alınmıştır

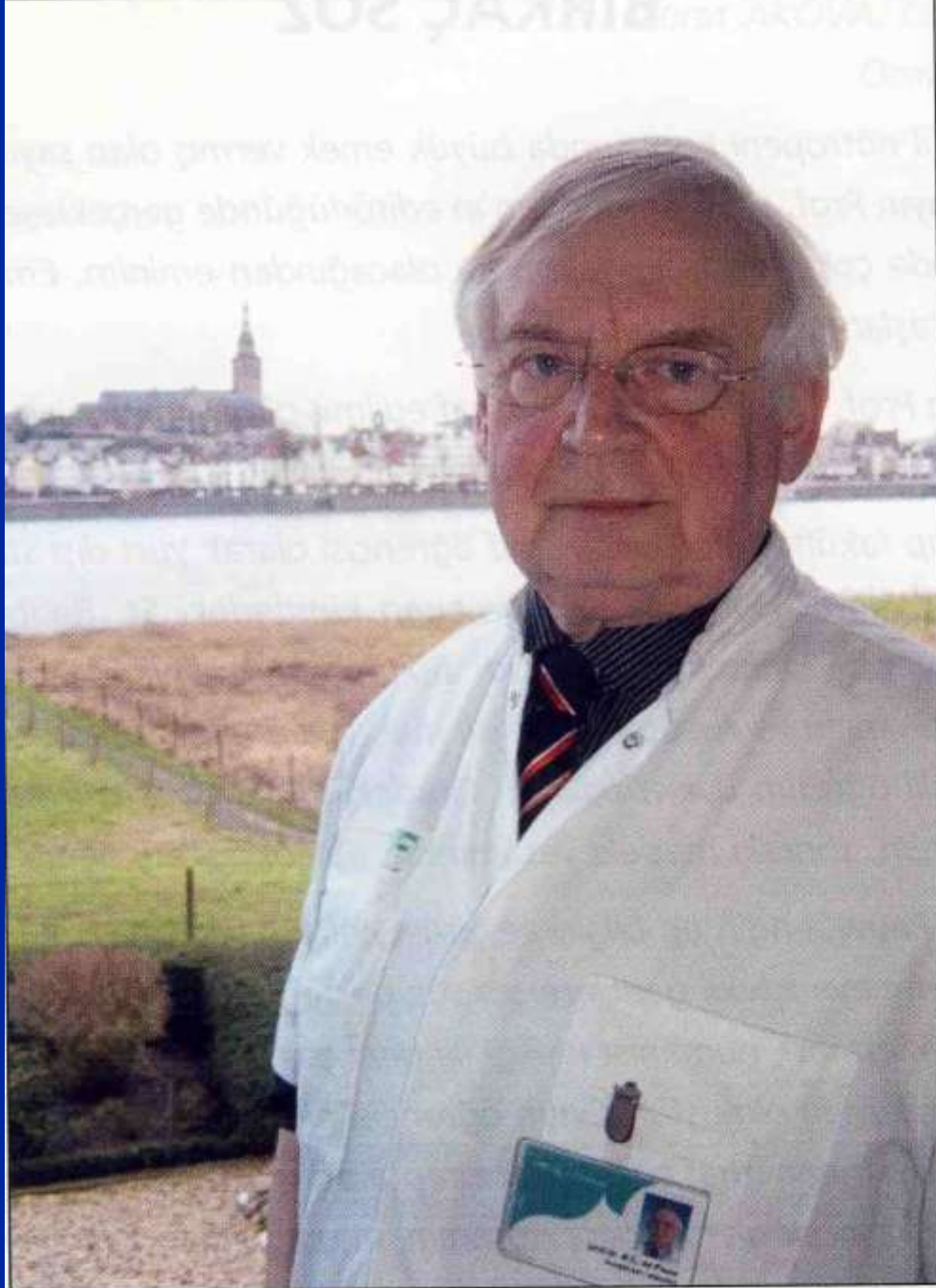
Non-albicans *Candida* Türlerinin Dağılımı Hacettepe 2000-2009



S. Arıkan'dan alınmıştır

EORTC-IFIG Çalışmalarının Katkıları

- Kandidemi etkenlerinde değişim
- Kanser hastalarında fungal infeksiyonların tanımı



Prof. Ben E. de Pauw

Defining Opportunistic Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplants: An International Consensus

S. Ascioglu,¹ J. H. Rex,² B. de Pauw,¹ J. E. Bennett,² J. Bille,¹ F. Crokaert,¹ D. W. Denning,¹ J. P. Donnelly,¹ J. E. Edwards,² Z. Erjavec,¹ D. Fiere,¹ O. Lortholary,¹ J. Maertens,¹ J. F. Meis,¹ T. F. Patterson,² J. Ritter,¹ D. Selleslag,¹ P. M. Shah,¹ D. A. Stevens,² and T. J. Walsh,² on behalf of the Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases

¹European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group, Brussels; and ²National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Fungal İnfeksiyon Tanımı

**Konak
faktörleri**

**Klinik
bulgular**

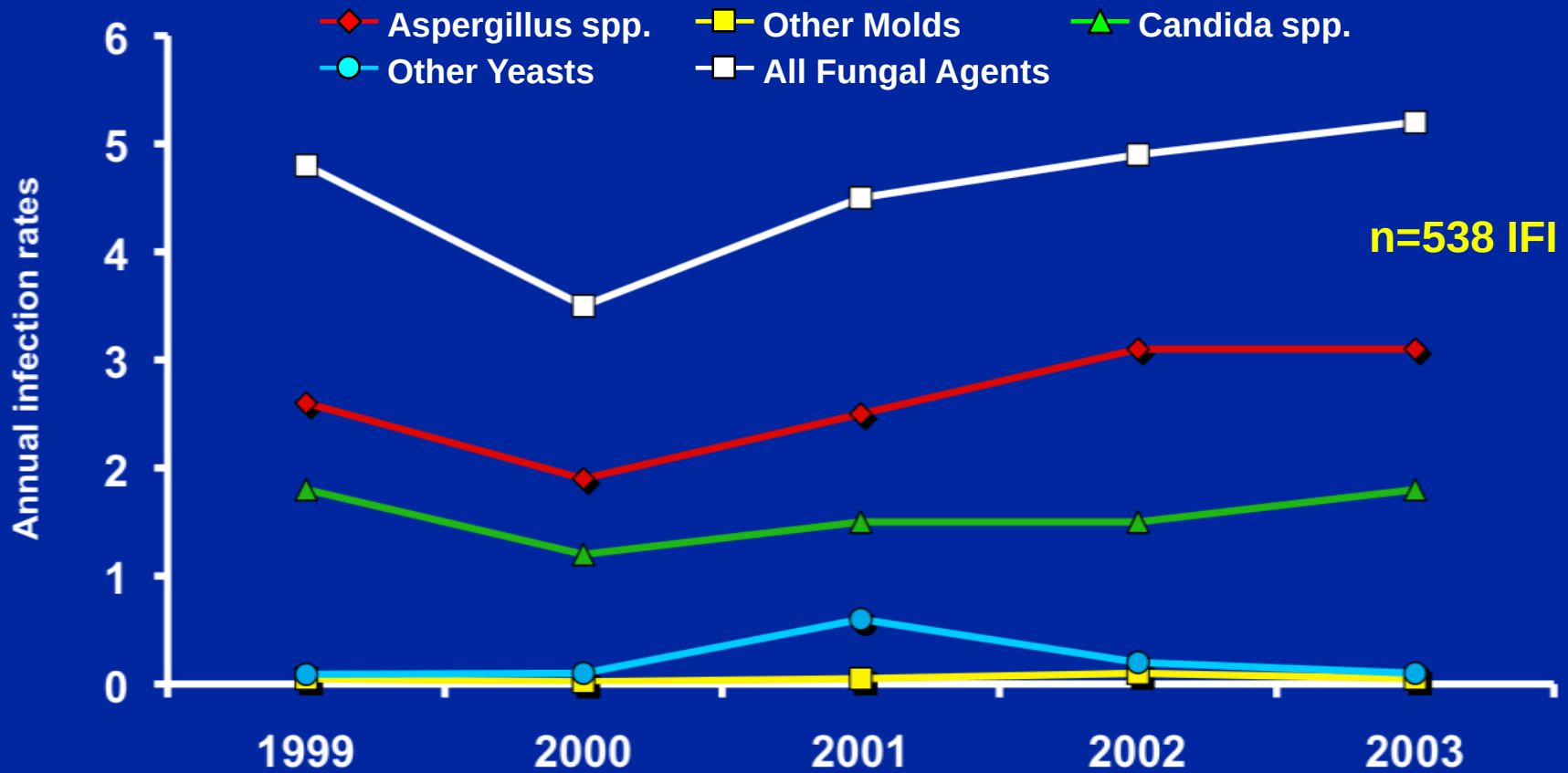
**Mikoloji
Histoloji**

Ascioglu S, et al. Clin Infect Dis 2002; Dis 34; 7-14

EORTC-IFIG Çalışmalarının Katkıları

- Kandidemi etkenlerinde değişim
- Kanser hastalarında fungal infeksiyonların tanımı
- İnvaziv fungal infeksiyonların tedavisi

Hematolojik Kanserli Hastalarda İnvaziv Fungal İnfeksiyonların Sıklığı



İnvaziv Aspergillozun Primer Tedavisinde Vorikonazol ile Amphoteterisin B'nin Kıyaslanması



ve

Global
Aspergillus
Study Group



LIPOSOMAL AMPHOTERICIN B FOR EMPIRICAL THERAPY IN PATIENTS WITH PERSISTENT FEVER AND NEUTROPENIA

THOMAS J. WALSH, M.D., ROBERT W. FINBERG, M.D., CAROLA ARNDT, M.D., JOHN HIEMENZ, M.D.,
CINDY SCHWARTZ, M.D., DAVID BODENSTEINER, M.D., PETER PAPPAS, M.D., NITA SEIBEL, M.D.,
RICHARD N. GREENBERG, M.D., STEPHEN DUMMER, M.D., MINDY SCHUSTER, M.D., AND JOHN S. HOLCENBERG, M.D.,
FOR THE NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES MYCOSES STUDY GROUP*

N Engl J Med 1999;340:764-771

The New England Journal of Medicine

Copyright © 2002 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 346

JANUARY 24, 2002

NUMBER 4



VORICONAZOLE COMPARED WITH LIPOSOMAL AMPHOTERICIN B FOR EMPIRICAL ANTIFUNGAL THERAPY IN PATIENTS WITH NEUTROPENIA AND PERSISTENT FEVER

THOMAS J. WALSH, M.D., PETER PAPPAS, M.D., DREW J. WINSTON, M.D., HILLARD M. LAZARUS, M.D.,
FINN PETERSEN, M.D., JOHN RAFFALLI, M.D., SAUL YANOVICH, M.D., PATRICK STIFF, M.D.,
RICHARD GREENBERG, M.D., GERALD DONOWITZ, M.D., AND JEANETTE LEE, Ph.D.,
FOR THE NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES MYCOSES STUDY GROUP*

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 30, 2004

VOL. 351 NO. 14

Caspofungin versus Liposomal Amphotericin B for Empirical Antifungal Therapy in Patients with Persistent Fever and Neutropenia

Thomas J. Walsh, M.D., Hedy Teppler, M.D., Gerald R. Donowitz, M.D., Johan A. Maertens, M.D.,
Lindsey R. Baden, M.D., Anna Dmoszynska, M.D., Ph.D., Oliver A. Cornely, M.D., Michael R. Bourque, M.S.,
Robert J. Lupinacci, M.S., Carole A. Sable, M.D., and Ben E. dePauw, M.D., Ph.D.

Empirical versus Preemptive Antifungal Therapy for High-Risk, Febrile, Neutropenic Patients: A Randomized, Controlled Trial

Catherine Cordonnier,¹ Cécile Pautas,¹ Sébastien Maury,¹ Anne Vekhoff,⁴ Hassan Farhat,¹¹ Felipe Suarez,⁵ Nathalie Dhédin,⁶ Françoise Isnard,⁷ Lionel Ades,¹² Frédérique Kuhnowski,⁸ Françoise Foulet,² Mathieu Kuentz,¹ Patrick Maison,³ Stéphane Bretagne,² and Michaël Schwarzeninger^{9,10}

¹Hematology and ²Parasitology-Mycology Departments, and ³Unité de Recherche Clinique, Henri Mondor Teaching Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) and Paris 12 University, Créteil, ⁴Hematology Department, Hotel Dieu Teaching Hospital, ⁵Hematology Department, Necker Teaching Hospital, ⁶Hematology Department, Pitié-Salpêtrière Teaching Hospital, ⁷Hematology Department, Saint-Antoine Teaching Hospital, and ⁸Hematology Department, Cochin Teaching Hospital, AP-HP, and ⁹INSERM, Unité Mixte de Recherche en Santé (UMR-S) 707, and ¹⁰Université Pierre et Marie Curie, Université Paris 6, UMR-S 707, Paris, ¹¹Hematology Department, André Mignot Hospital, Le Chesnay, and ¹²Hematology Department, Avicenne Teaching Hospital, Bobigny, France

Clinical Infectious Diseases 2009;48:1042–51

© 2009 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.
1058-4838/2009/4808-0003\$15.00

DOI: 10.1093/cid/cip395

Kılavuzlar ve Gnlk Uygulama



Ben de Pauw'dan alınmıştır.

2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer

Walter T. Hughes,¹ Donald Armstrong,² Gerald P. Bodey,³ Eric J. Bow,⁷ Arthur E. Brown,² Thierry Calandra,⁹ Ronald Feld,⁸ Philip A. Pizzo,^{4,5} Kenneth V. I. Rolston,³ Jerry L. Shenep,¹ and Lowell S. Young⁶

¹St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee; ²Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York; ³University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston; ⁴Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; ⁵Stanford University School of Medicine, Palo Alto, and ⁶Kuzell Institute for Arthritis, San Francisco, California; ⁷University of Manitoba, Winnipeg, and ⁸Princess Margaret Hospital, Toronto, Canada; and ⁹Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland

Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America

Thomas J. Walsh,^{1,a} Elias J. Anaissie,² David W. Denning,¹³ Raoul Herbrecht,¹⁴ Dimitrios P. Kontoyiannis,³ Kieren A. Marr,⁵ Vicki A. Morrison,^{6,7} Brahm H Segal,⁸ William J. Steinbach,⁹ David A. Stevens,^{10,11} Jo-Anne van Burik,⁷ John R. Wingard,¹² and Thomas F. Patterson^{4,a}

¹Pediatric Oncology Branch, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland; ²University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock;

³The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, and ⁴The University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio;

⁵Oregon Health and Sciences University, Portland; ⁶Veterans Affairs Medical Center and ⁷University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota;

⁸Roswell Park Cancer Institute, Buffalo, New York; ⁹Duke University Medical Center, Durham, North Carolina; ¹⁰Santa Clara Valley Medical Center, San Jose, and ¹¹Stanford University, Palo Alto, California;

¹²University of Florida, College of Medicine, Gainesville, Florida;

¹³University of Manchester, Manchester, United Kingdom; and ¹⁴University Hospital of Strasbourg, Strasbourg, France

Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America

Peter G. Pappas,¹ Carol A. Kauffman,² David Andes,⁴ Daniel K. Benjamin, Jr.,⁵ Thierry F. Calandra,¹¹ John E. Edwards, Jr.,⁶ Scott G. Filler,⁶ John F. Fisher,⁷ Bart-Jan Kullberg,¹² Luis Ostrosky-Zeichner,⁸ Annette C. Reboli,⁹ John H. Rex,¹³ Thomas J. Walsh,¹⁰ and Jack D. Sobel³

¹University of Alabama at Birmingham, Birmingham; ²University of Michigan and Ann Arbor Veterans Administration Health Care System, Ann Arbor, and ³Wayne State University, Detroit, Michigan; ⁴University of Wisconsin, Madison; ⁵Duke University Medical Center, Durham, North Carolina; ⁶Harbor–University of California at Los Angeles Medical Center, Torrance; ⁷Medical College of Georgia, Augusta; ⁸University of Texas at Houston, Houston; ⁹Cooper Hospital, Camden, New Jersey; ¹⁰National Cancer Institute, Bethesda, Maryland; ¹¹Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland; ¹²Nijmegen University Centre for Infectious Diseases, Nijmegen, The Netherlands; and ¹³Astra Zeneca Pharmaceuticals, Manchester, United Kingdom

GUIDELINES

Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Global Perspective

Marcie Tomblyn, Tom Chiller, Hermann Einsele, Ronald Gress, Kent Sepkowitz, Jan Storek,
John R. Wingard, Jo-Anne H. Young, Michael A. Boeckh

Biol Blood Marrow Transplant 15: 1143-1238 (2009) © 2009 American Society for Blood and Marrow Transplantation

Bone Marrow Transplantation (2009) 44, 467-470

© 2009 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 0268-3369/09 \$32.00

www.nature.com/bmt



GUIDELINES

Bacterial infection prevention after hematopoietic cell transplantation

D Engelhard¹, M Akova², MJ Boeckh³, A Freifeld⁴, K Sepkowitz⁵, C Viscoli⁶, J Wade⁷ and I Raad⁸

¹Hadassah Medical Center, Jerusalem, Israel; ²Infeksiyon Hastalıkları, Hacettepe University School of Medicine, Ankara, Turkey;

³Department of Medicine, University of Washington Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA, USA; ⁴Nebraska Medical Center, Omaha, NE, USA; ⁵Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA; ⁶Ospedale San Martino, Genoa, Italy; ⁷Division of Neoplastic Diseases and Related Disorders, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI, USA and

⁸MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA



**1st
European
Conference on
Infections in
Leukemia**

ECIL 1

Introduction

Sept. 30th / Oct. 1st 2005 Juan-les-Pins - France



Sept. 30th / Oct. 1st 2005 Juan-les-Pins - France



- 30 Eylül-1 Ekim 2005, Nice
- 24 ülke, 56 merkezden davetli temsilci
- Kılavuz başlıkları
 - Aminoglikozid kullanımı
 - Glikopeptid kullanımı
 - Kinolon profilaksisi
 - Empirik antifungal tedavi
 - Antifungal profilaksi
 - İnvaziv aspergillus ve kandidiyazis tedavisi





**2nd
European
Conference on
Infections in
Leukemia**

**2007 update of the ECIL-1 guidelines for
Antifungal prophylaxis in leukemia patients,
including allogeneic HSCT recipients**

Johan Maertens (B, chair), Pascale Frère (B), Cornelia
Lass-Flörl (Au), Werner Heinz (D), Oliver Cornely (D, co-chair)

September 28 - 29 2007, Juan-les-Pins - France







3rd European Conference on Infections in Leukemia

Antifungal prophylaxis in leukemia patients 2009 update of the ECIL-1 and 2 guidelines

Johan Maertens (B, chair), Pascale Frère (B), Cornelia Lass-Flörl (Au), Werner Heinz (D), Oliver Cornely (D, co-chair)

September 25 - 26 2009, Juan-les-Pins - France

LE PARADIS



3rd European Conference on Infections in Leukemia

September 25th - 26th, 2009
Juan-Les-Pins, France

ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH)

- Kasım 2010'da kuruldu
 - 11 Avrupa ülkesinden 50 kurucu üye
- Başkan: Claudio Viscoli, İtalya
- Başkan yrd.: Jose M. Aguado, İspanya
- Sekreter: Murat Akova, Türkiye
- Muhasip: Oriol Manuel, İsviçre

2. Febril Nötropeni

16 - 17 Mart 1996, Çeşme



Simpozyumu

TALYA

Febril Nötropeni Çalışma Grubu
4. Febril Nötropeni Simpozyumu



22-25 Şubat 2001
Talya Kongre Merkezi
Antalya

Organizasyon: Dr. Mehmet Akif Öner
Yürütme Kurulu: Dr. Mehmet Akif Öner, Dr. Mustafa Öner, Dr. Mustafa Öner, Dr. Mustafa Öner
Sponsorlar: ...

Yayın: ...
Baskı: ...
Tiraj: ...

Winfried KERN

Gerald P. BODEY

Jayesh MEHTA

Haluk KOÇ

4. Febril Nötropeni Simpozyumu

22 - 25 Şubat 2001

9. FEBRİL NÖTROPENİ SİMPOZYUMU

25-28 Şubat 2010
Bilkent Otel ve Konferans Merkezi, ANKARA

Febril Nötropeni Çalışma Grubu*
www.febrilnotropeni.net

FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA TANI ve TEDAVİ KILAVUZU

* Kılavuzun hazırlanmasında görev alanların isim listesi, soyadına göre alfabetik sırayla metin sonunda verilmiştir.

ÖNEMLİ NOT: Bu metin içeriği henüz taslak halinde olup, 20-23 Şubat 2003 tarihleri arasında Antalya'da yapılacak olan 5. Febril Nötropeni Simyozumu sırasında, Pediatrik Febril Nötropeni Kılavuzu'nu hazırlayan grup ile ortak tartışma sonrası son biçimine dönüştürülecektir. Bu nedenle, bu metin bu haliyle kaynak olarak kullanılamaz.







FEBRİL NÖTROPENİ

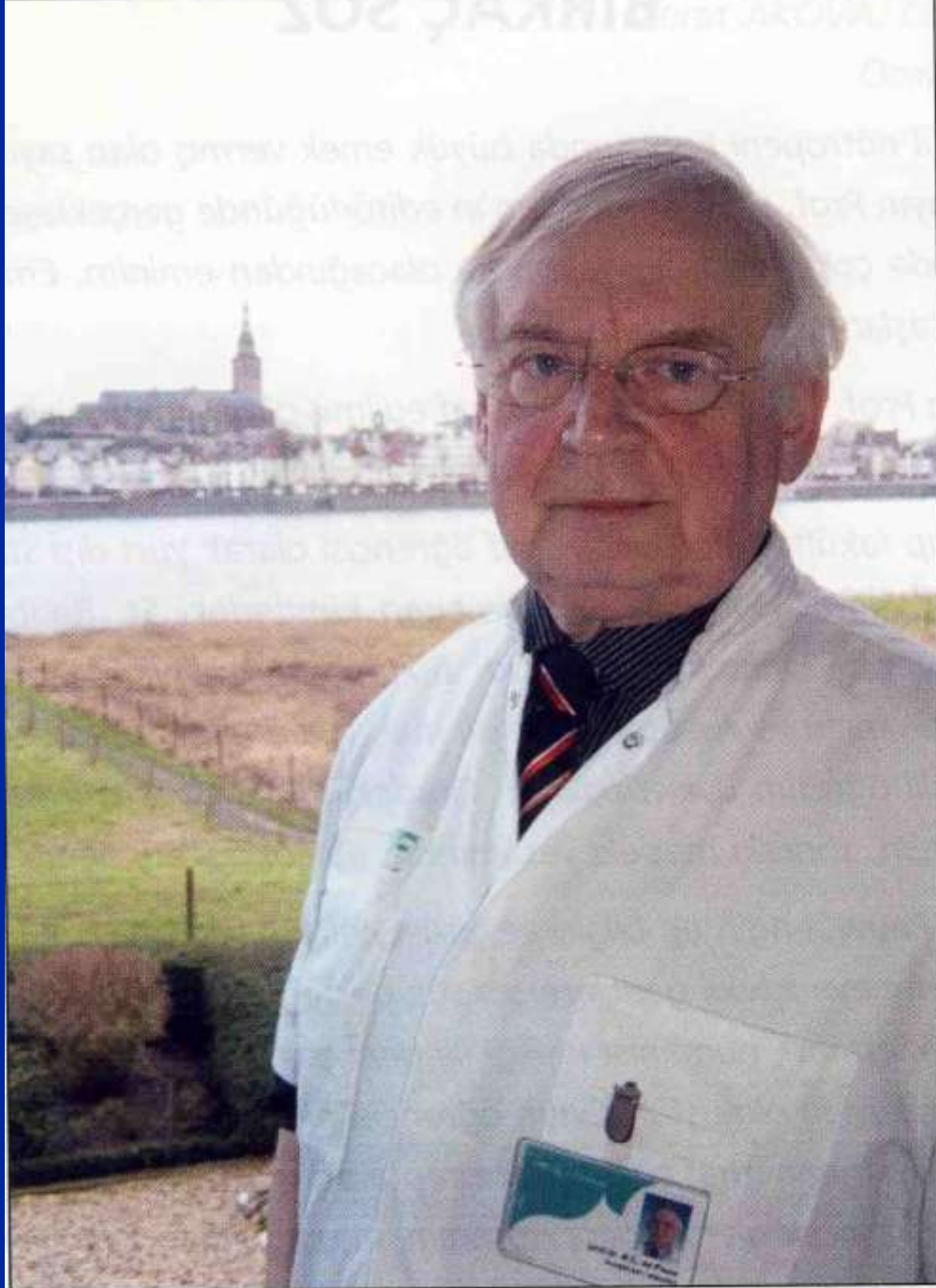
Editörler

Prof. Dr. Murat AKOVA

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara

Prof. Dr. Hamdi AKAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Hematoloji Bilim Dalı, Ankara



Prof. Ben E. de Pauw

50 Yılda Çok Şey Değişti...



1960



1966



2010