



NÖTROPENİK HASTAYA YAKLAŞIM

Ömrüm Uzun

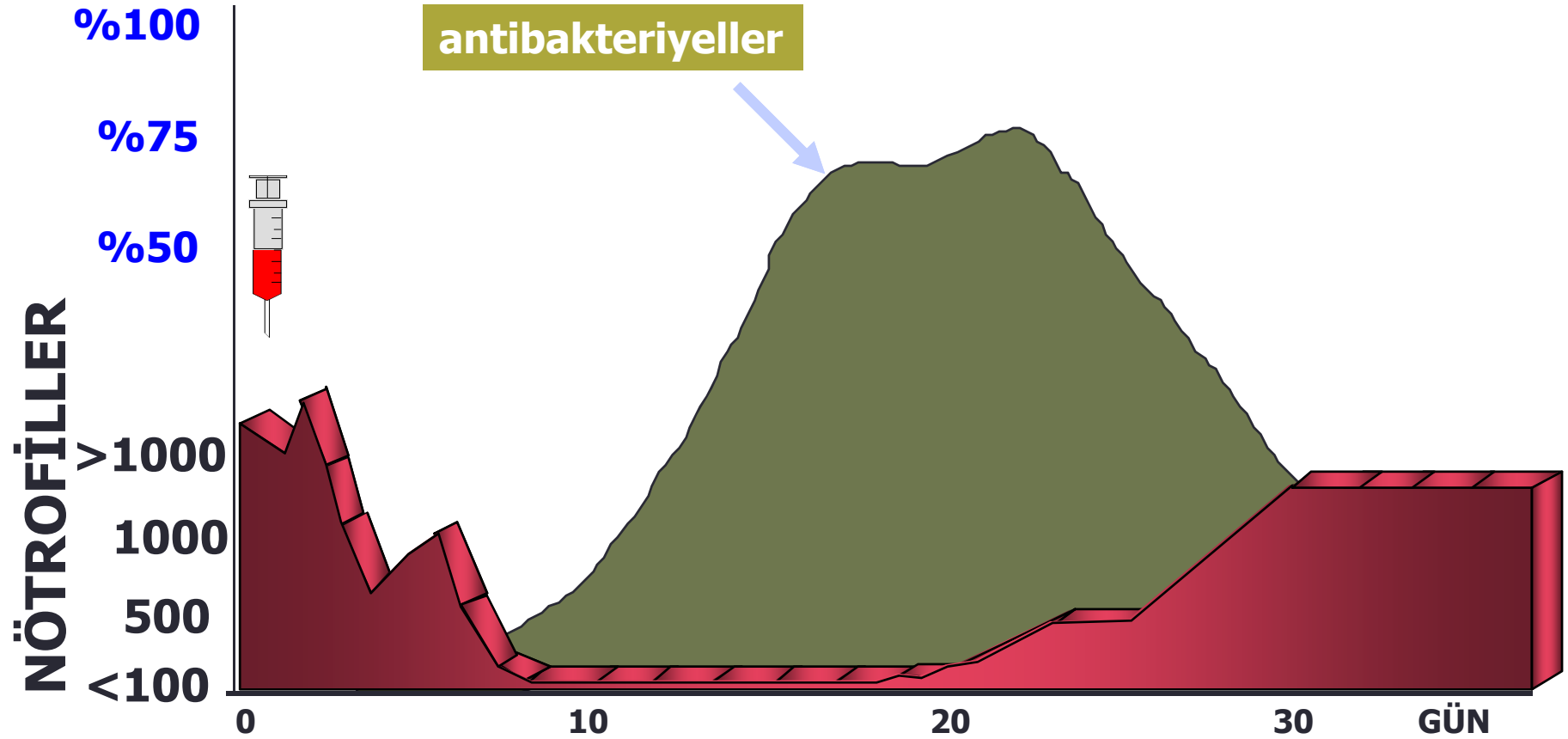
Hacettepe Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
İnfeksiyon Hastalıkları
Ünitesi



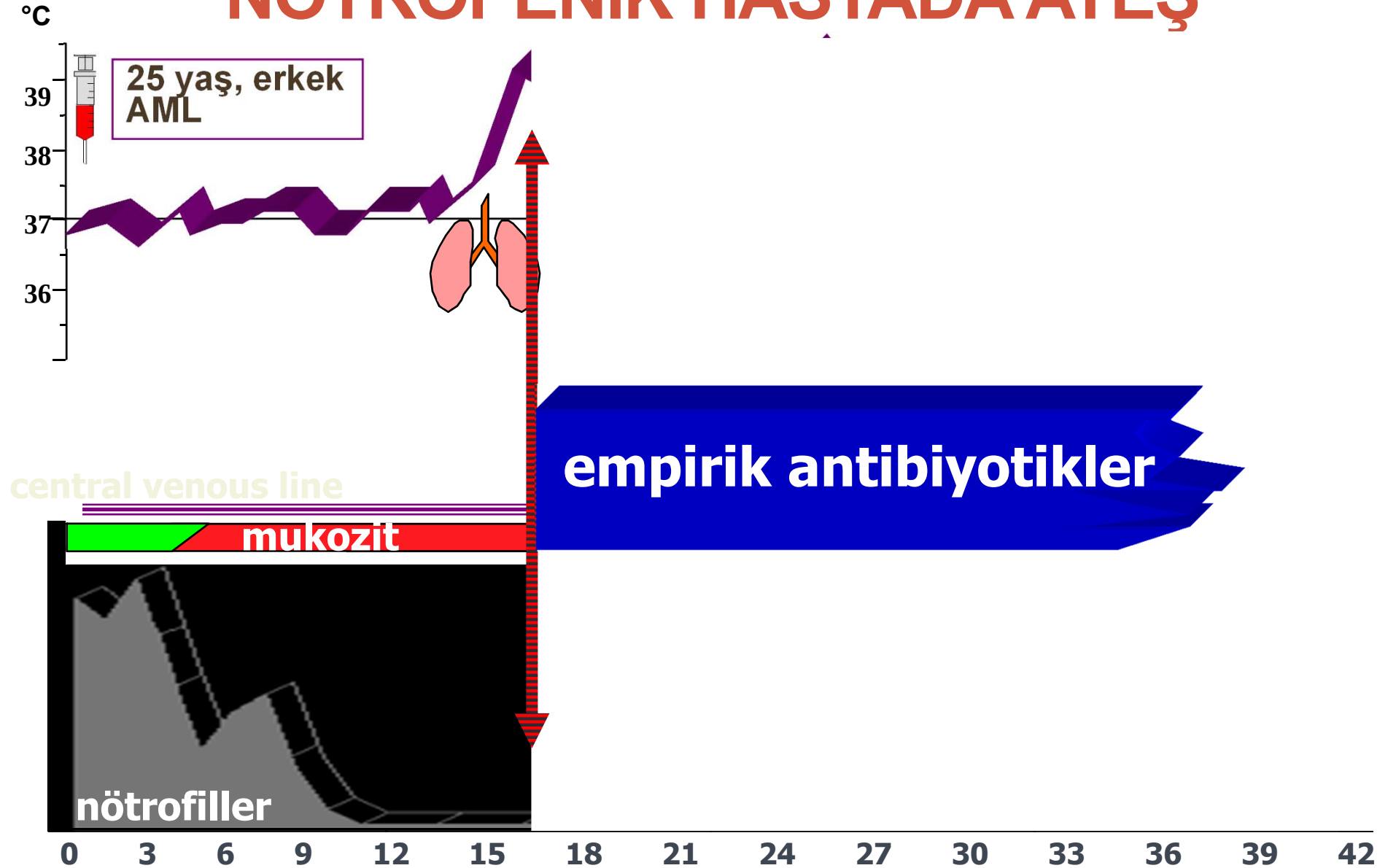
DEVAM EDEN ATEŞ VE NÖTROPENİ:

DÜN
BUGÜN
YARIN?

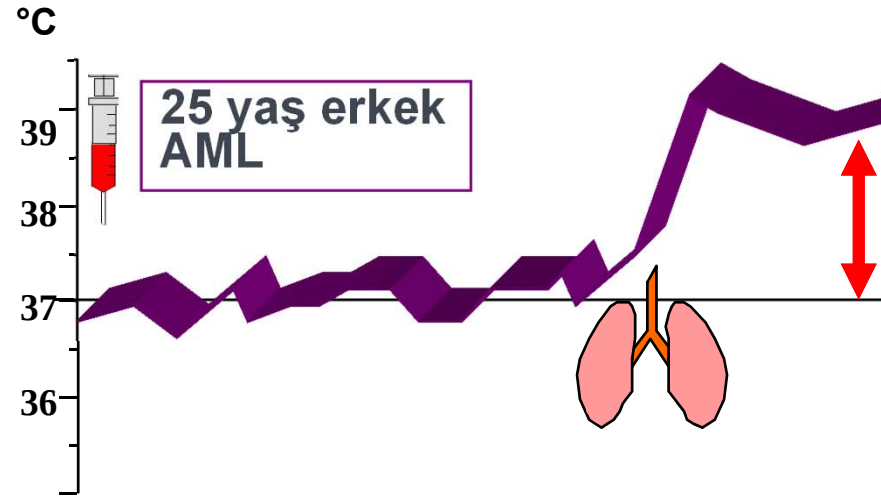
NÖTROPENİ SIRASINDA ANTİMİKROBİYAL TEDAVİ



NÖTROPENİK HASTADA ATEŞ



3-5 GÜN SONRA



ATEŞ DEVAM EDİYOR!!

NE YAPMALI?

central venous line

mukozit

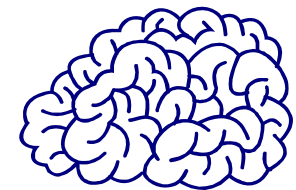
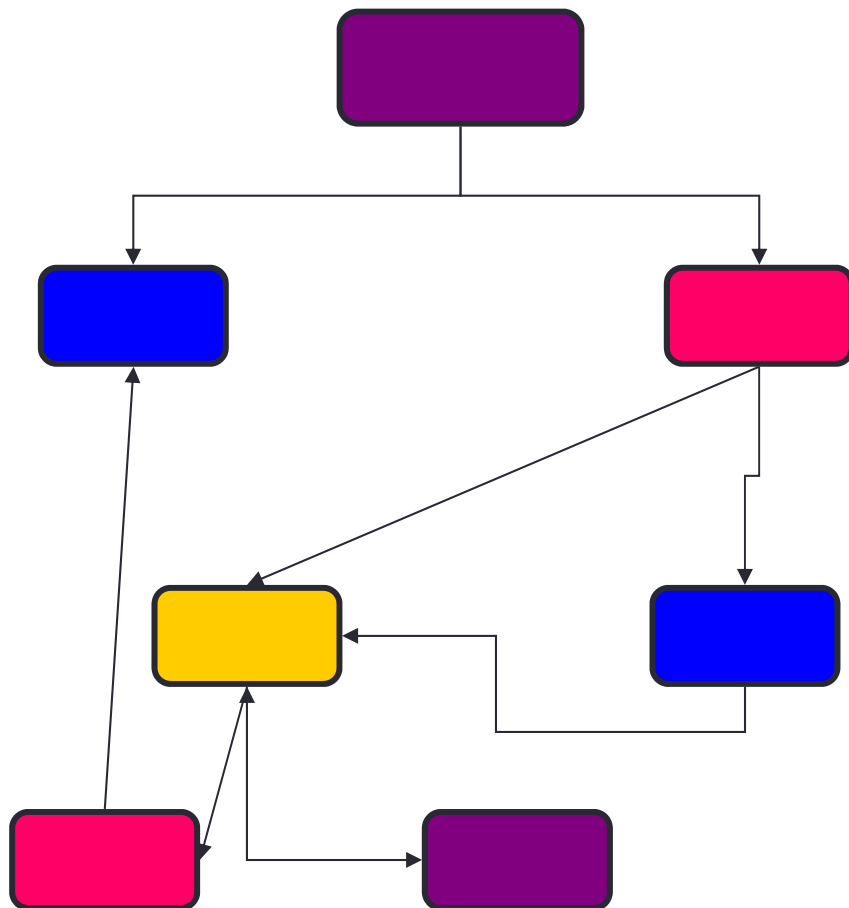
emp

nötrofiller

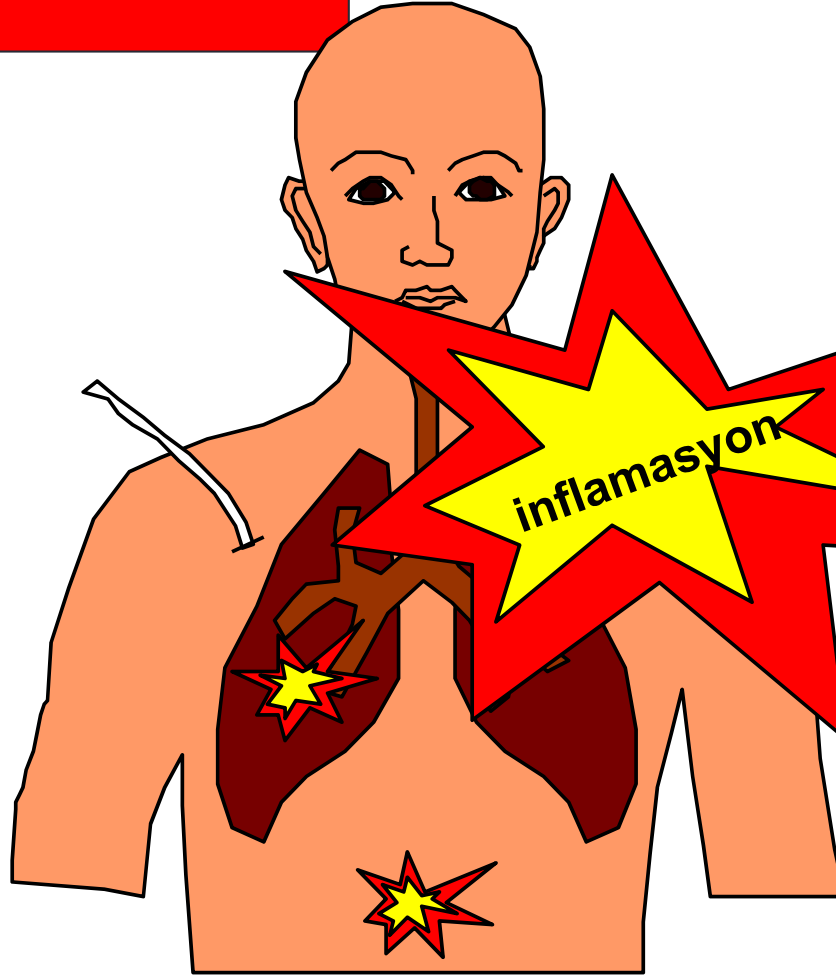
0 3 6 9 12 15 18

MANUALS FOR DUMMY'S?

ALGORITHMALAR.....



İNFEKSİYON

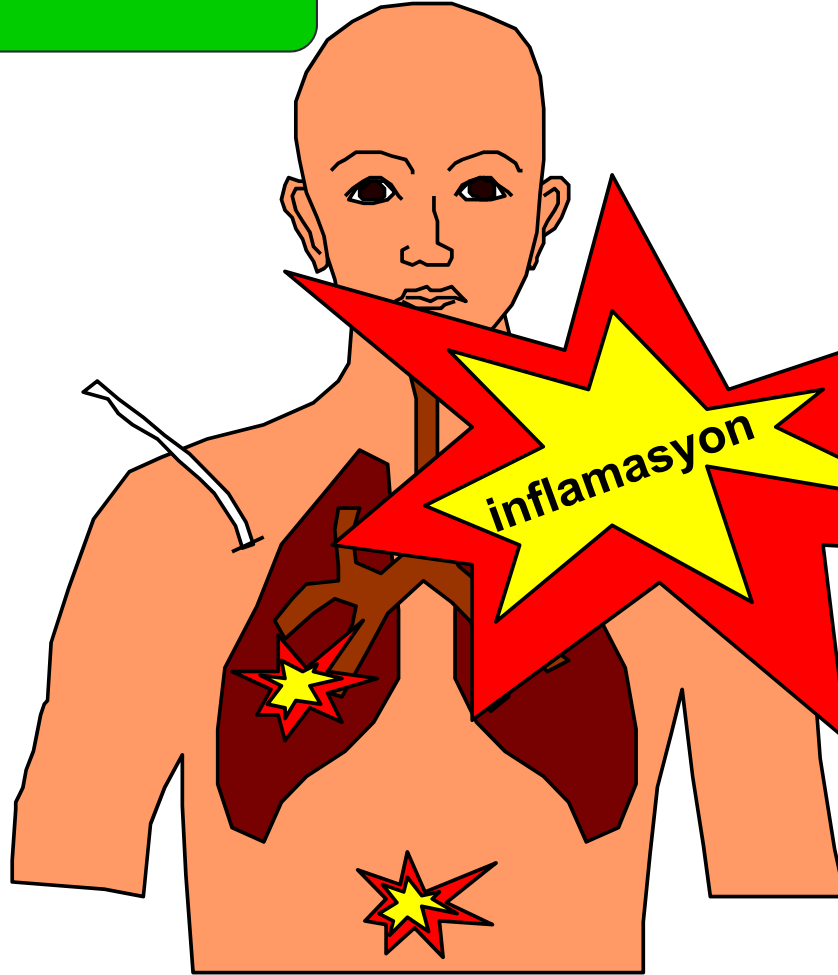


mediatörler
(sitokinler)
+
ekzotoksinler

ATEŞ

HASTA

TEDAVİ

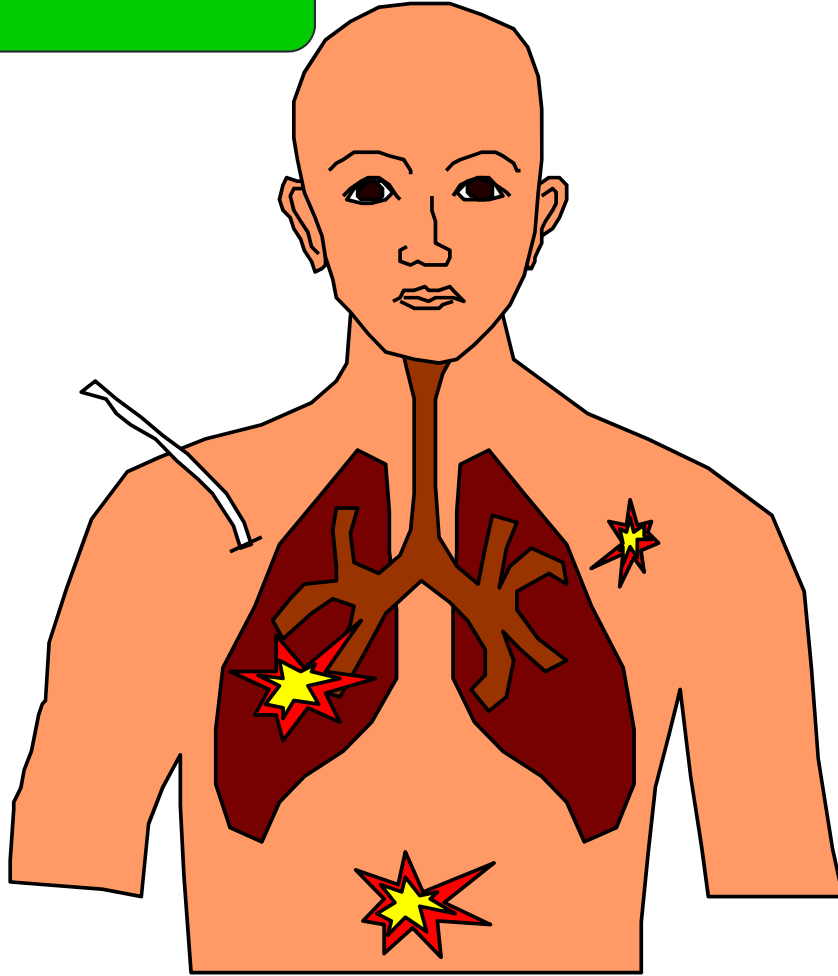


mediatörler
(sitokinler)
+
ekzotoksinler

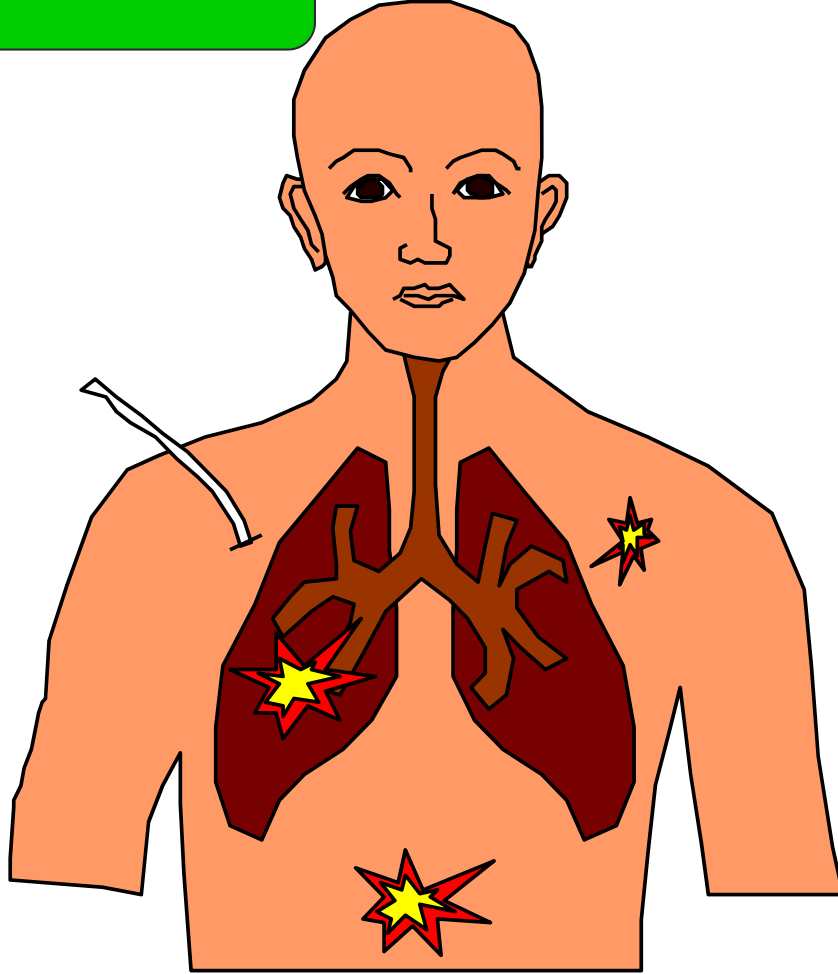
ATEŞ

HASTA

TEDAVİ



TEDAVİ



ATEŞ

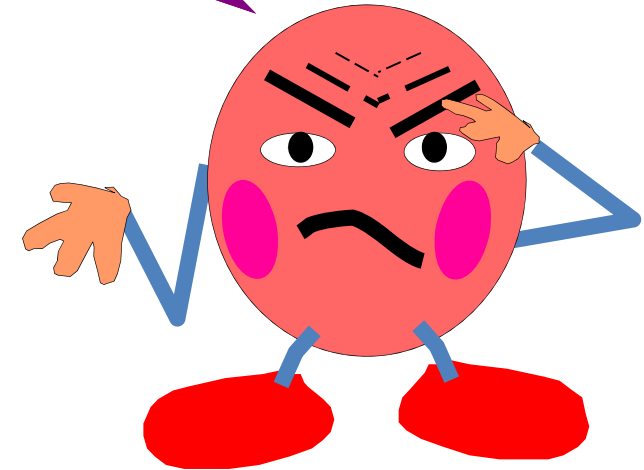
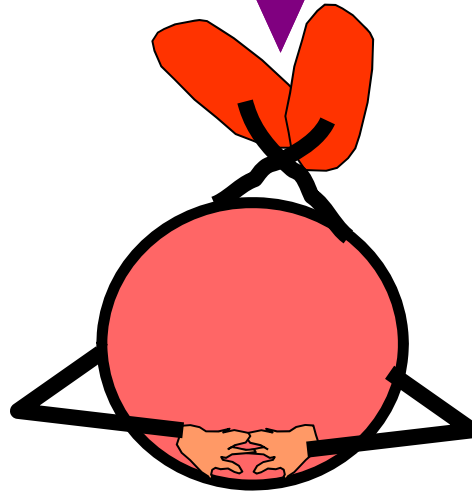
HASTA



**Hastanın durumu, tedaviyi
değerlendirmede bir
parametre olabilir mi?**

DOKTORUN TEPKİSİ

EMİRİK ANTİBAKTERİYEL TEDAVİ
72 SAAT SONRA YANIT YOK



NÖTROPENİDE ATEŞİN İNFEKSİYON-DIŞI NEDENLERİ

***Pirojenik maddeler**

- Sitokinler
- (Oto)immün reaksiyonlar
- Kan ürünleri – antijenler
- Toksinler
- İlaçlar
- Doku (tümör) ürünleri

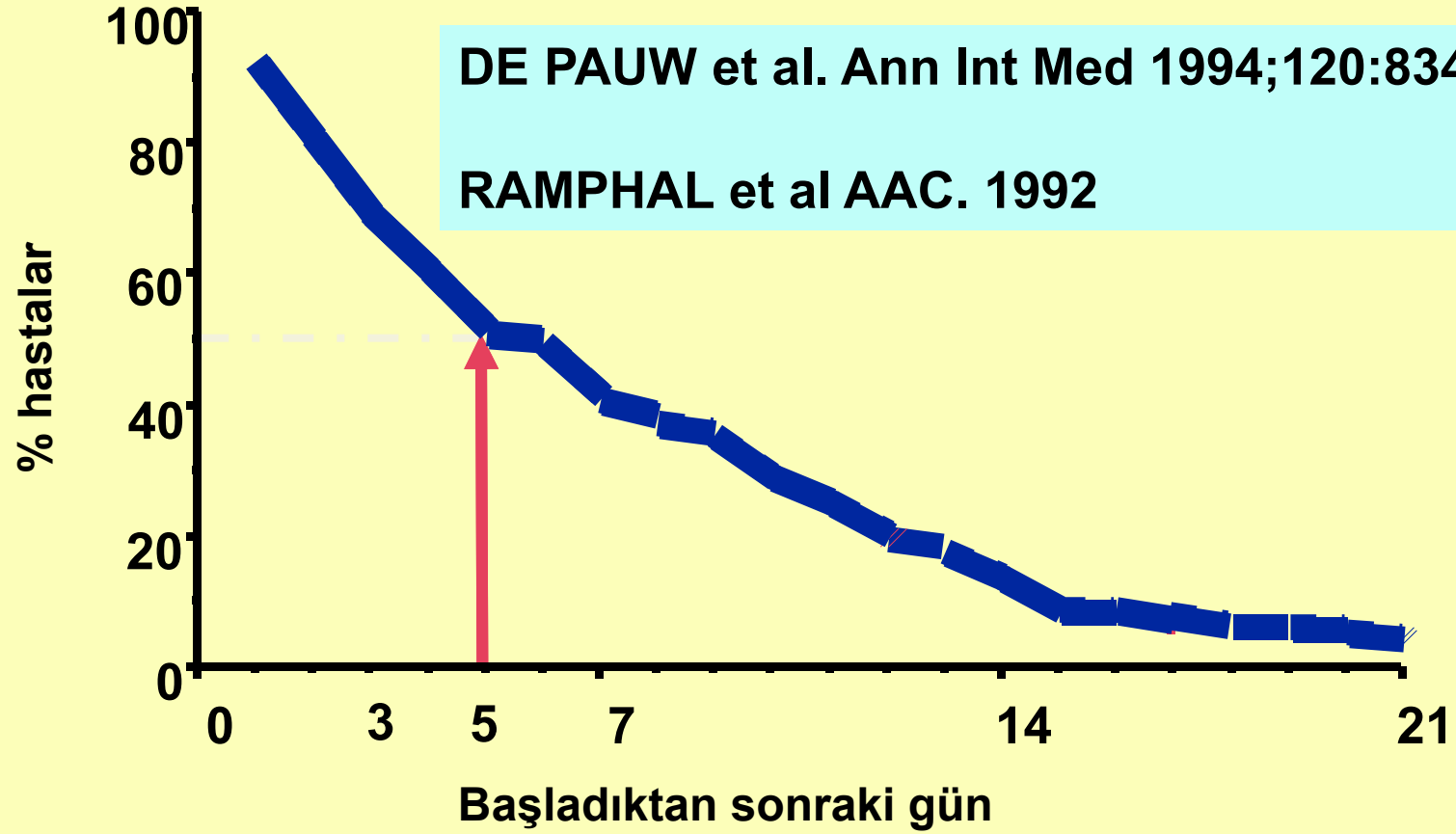
ATEŞ OBJEKTİF BİR PARAMETRE Mİ?

ANTİPİRETİKLERDEN ETKİLENİR
İNFEKSİYONA ÖZGÜ DEĞİLDİR
HIZLA DÜŞMEZ?

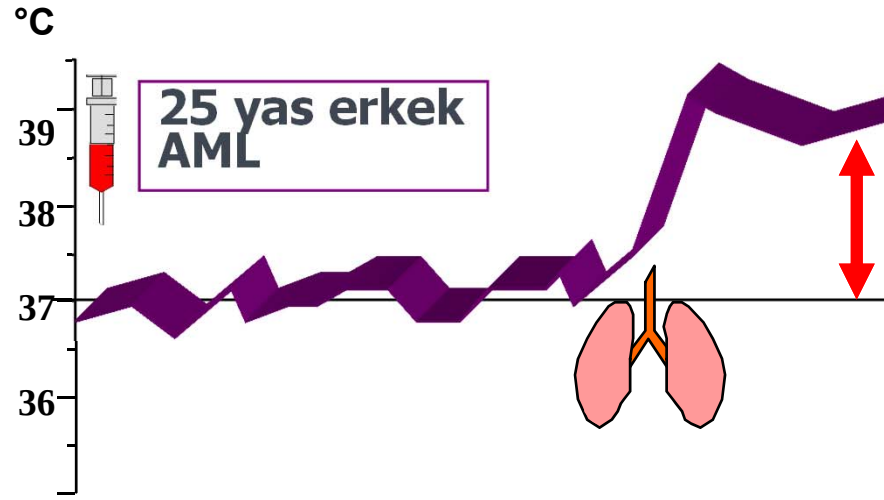
ATEŞ



NÖTROPENİK HASTADA AB RX SONRASI ATEŞİN SEYRİ



3-5 GÜN SONRA



central venous line

mukozit

emp

nötrofiller

0 3 6 9 12 15 18

MODİFİYE ETMELİ

NASIL??

Empirik Antifungal Tedavi:

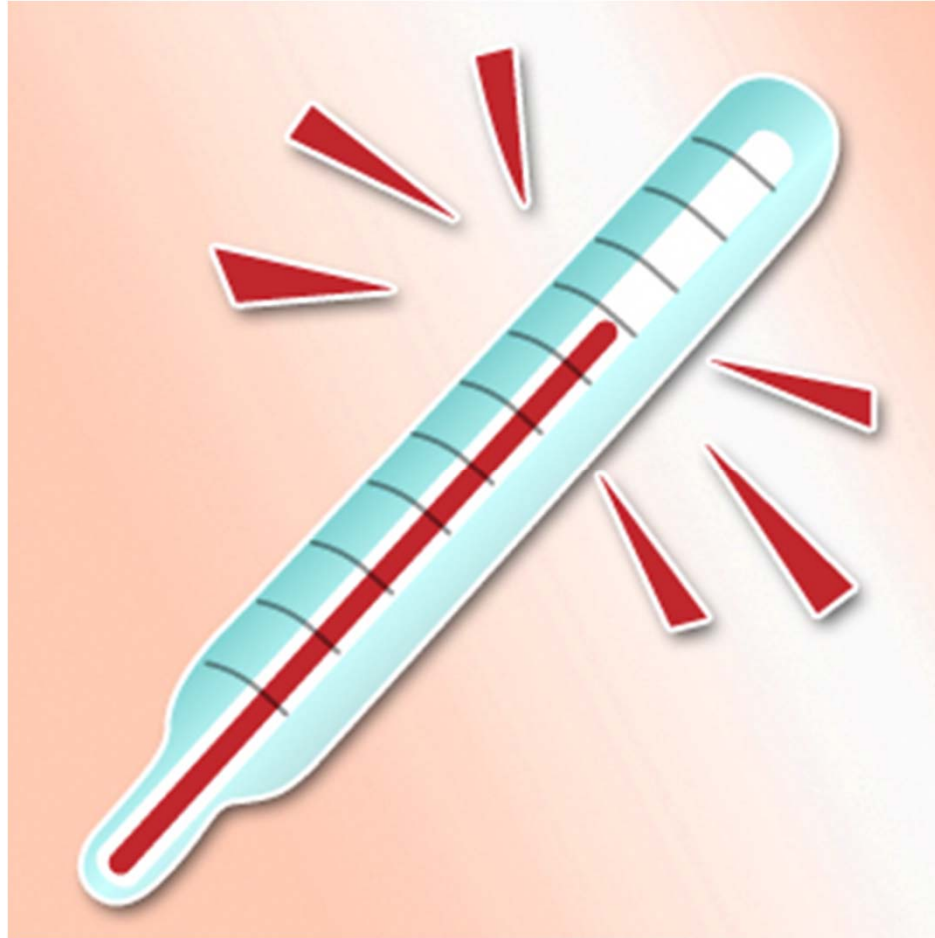
Klinik Gerekçe

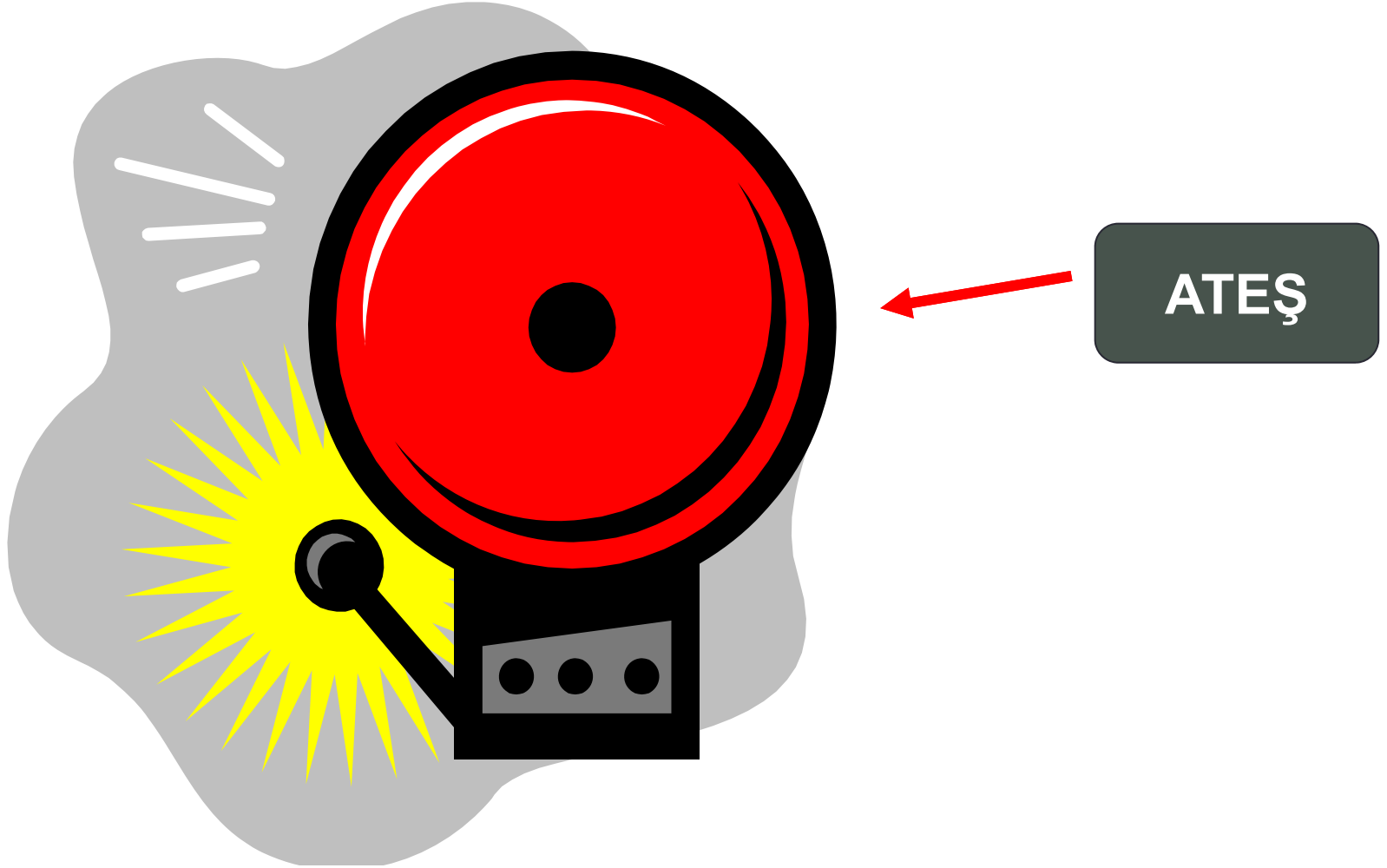
- Yüksek İFH insidansı.

Allo-HSCT (%5–30) > Akut lösemi %(5-15) > Oto-SCT ~ %4

- Antineoplastik tedaviye daha iyi yanıt ve yüksek sağkalım oranı.
- Güç veya geç tanı.
- Enfeksiyon saptandığında yüksek mortalite ve morbidite.

EMPIRİK TEDAVİ (Ateşe-Dayalı Yaklaşım)

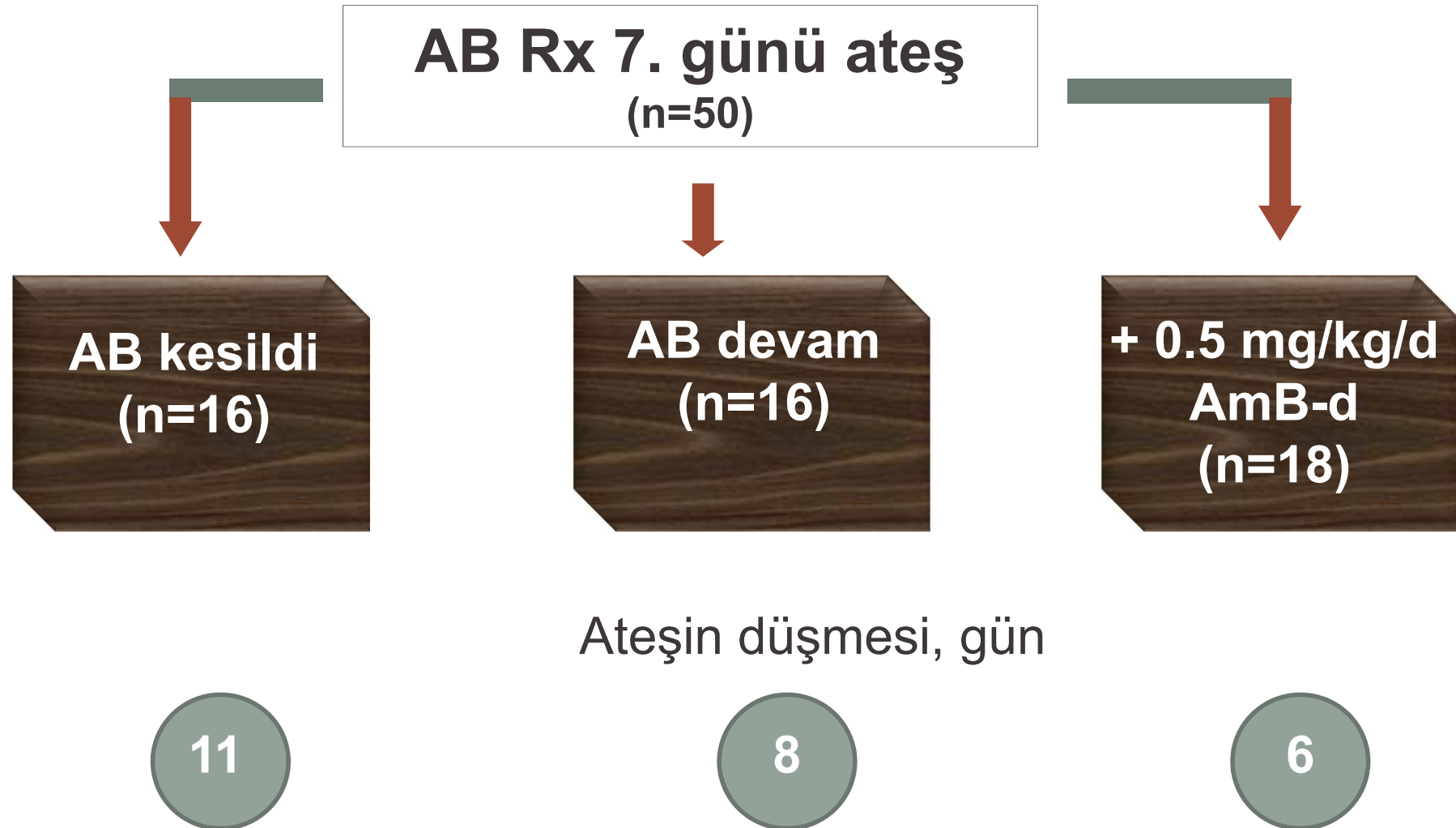




B. de Pauw'dan

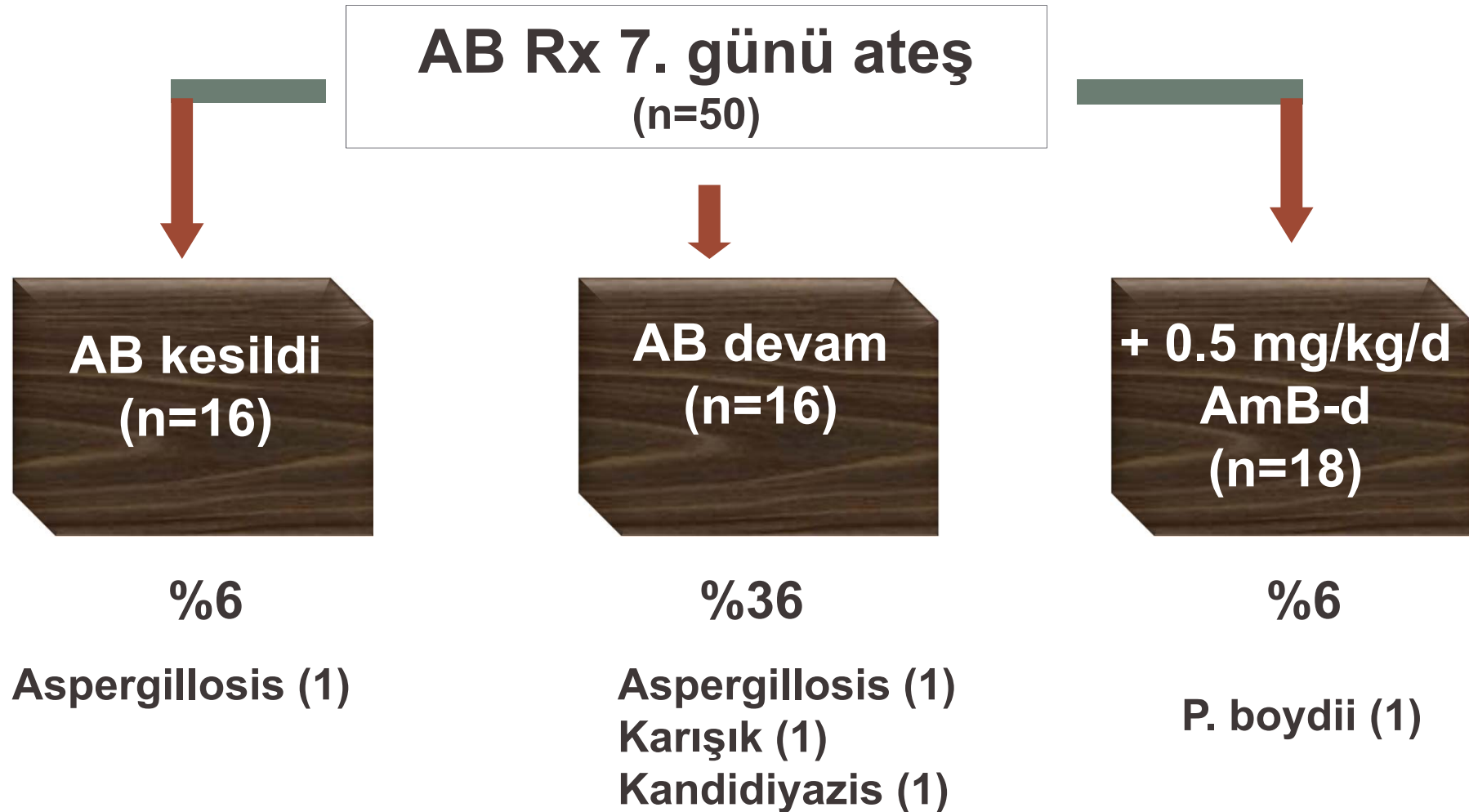
Empirik Antifungal Tedavi: NCI çalışması

Pizzo et al. Am J Med 1982;72:101



Empirik Antifungal Tedavi: NCI çalışması

Pizzo et al. Am J Med 1982;72:101



Empirik Antifungal Rx: EORTC Çalışması

Meunier F. Am J Med 1989; 86: 668

	AmB-d* (n=68)	Kontrol (n=64)	P değeri
Yanıt, %	69	53	.09

**Membran
Fonksiyonu**

Polienler

AmB-d

L-AmB

ABLC

ABCD

Azoller

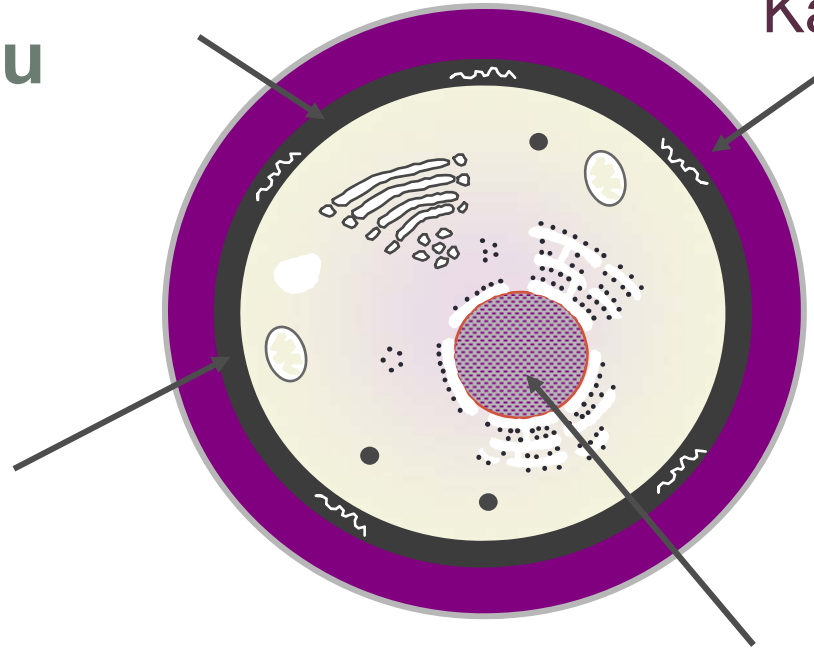
Itrakonazol

Vorikonazol

Hücre duvarı sentezi

Kandinler

Kaspofungin



Nükleik Asit Sentezi

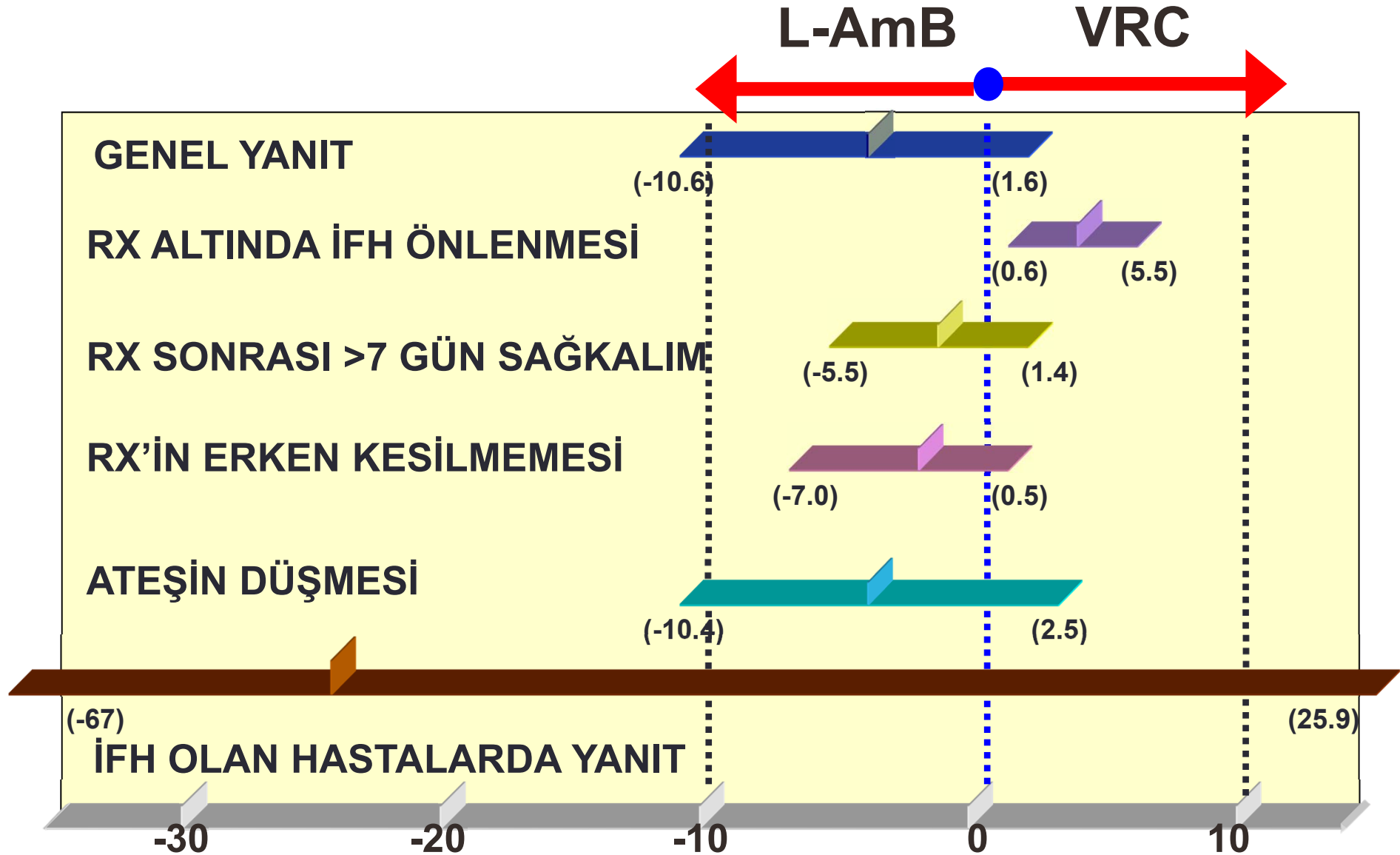
Pirimidin analogu

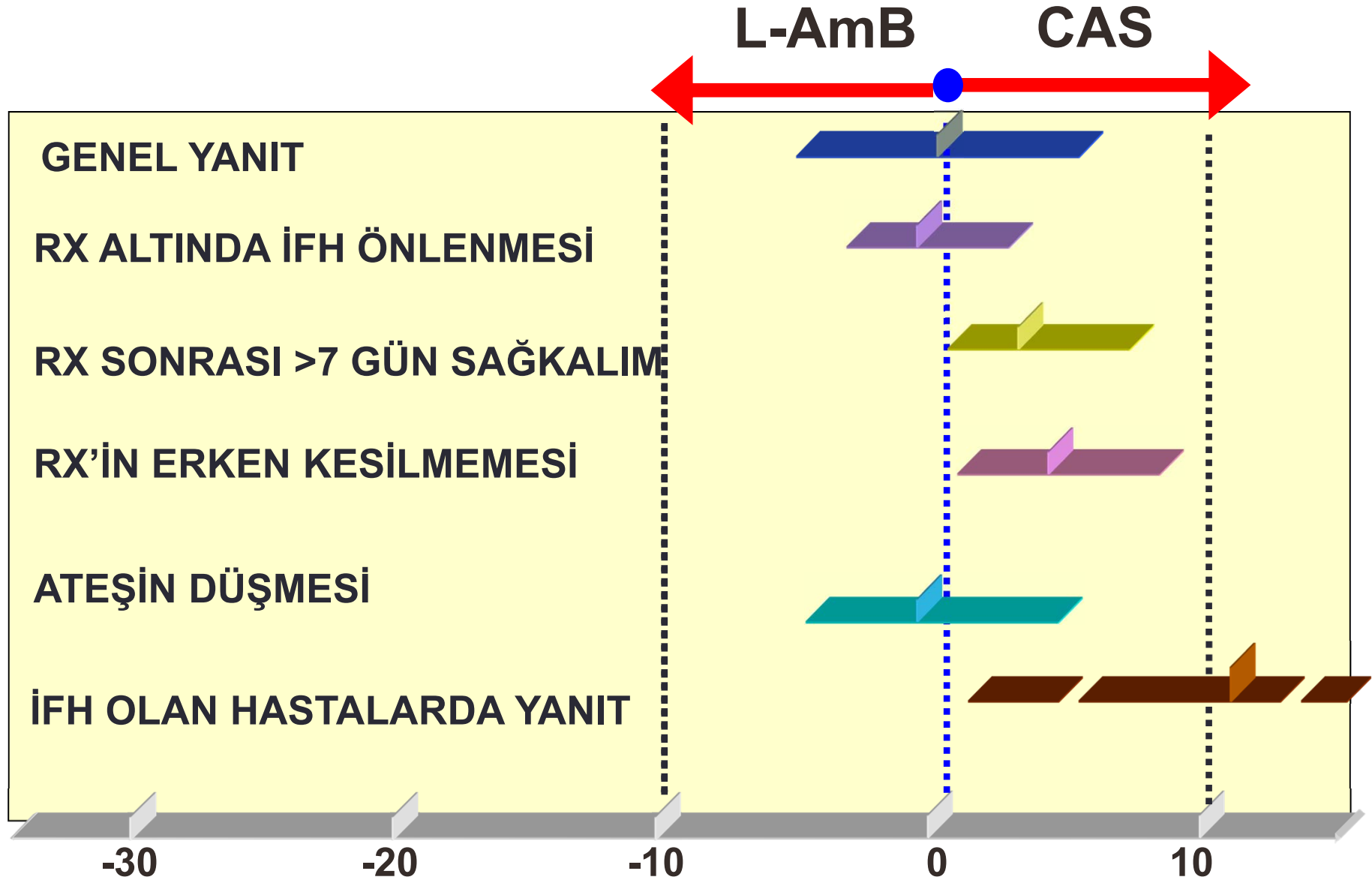
MSG 1999

The New England Journal of Medicine

**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*





Empirik Antifungal Rx: EORTC Çalışması

Meunier F. Am J Med 1989 ;86: 668

	AmB-d* (n=68)	Kontrol (n=64)	P değeri
Yanıt, %	69	53	.09



Antibiyotik tedavisi altında ateşi
devam eden bütün nötroopenik
hastalar aynı değil!

RİSK KATEGORİSİNİ BELİRLEYİN

Empirik yaklaşım: RİSK KATEGORİSİNİ BELİRLEYİN

- TEMAS
 - IA öyküsü
 - Çevresel maruziyet
 - Kolonizasyon (?)
- IMMUNOSUPRESYON DURUMU
 - Temel bağışıklık
 - Kemoterapi
 - Kanserin durumu
 - CD4 sayısı
 - İnfüze edilen kök hücre sayısı

Empirik yaklaşım: RİSK KATEGORİSİNİ BELİRLEYİN

- ORGAN DİSFONKSİYONU
 - Böbrek yetmezliği
 - Solunum fonksiyon bozukluğu
 - GVHH
- DİĞER
 - Yaş
 - Eşlik eden hastalık
 - Küflere-etkili profilaksi

“ATEŞE-DAYALI” TEDAVİ





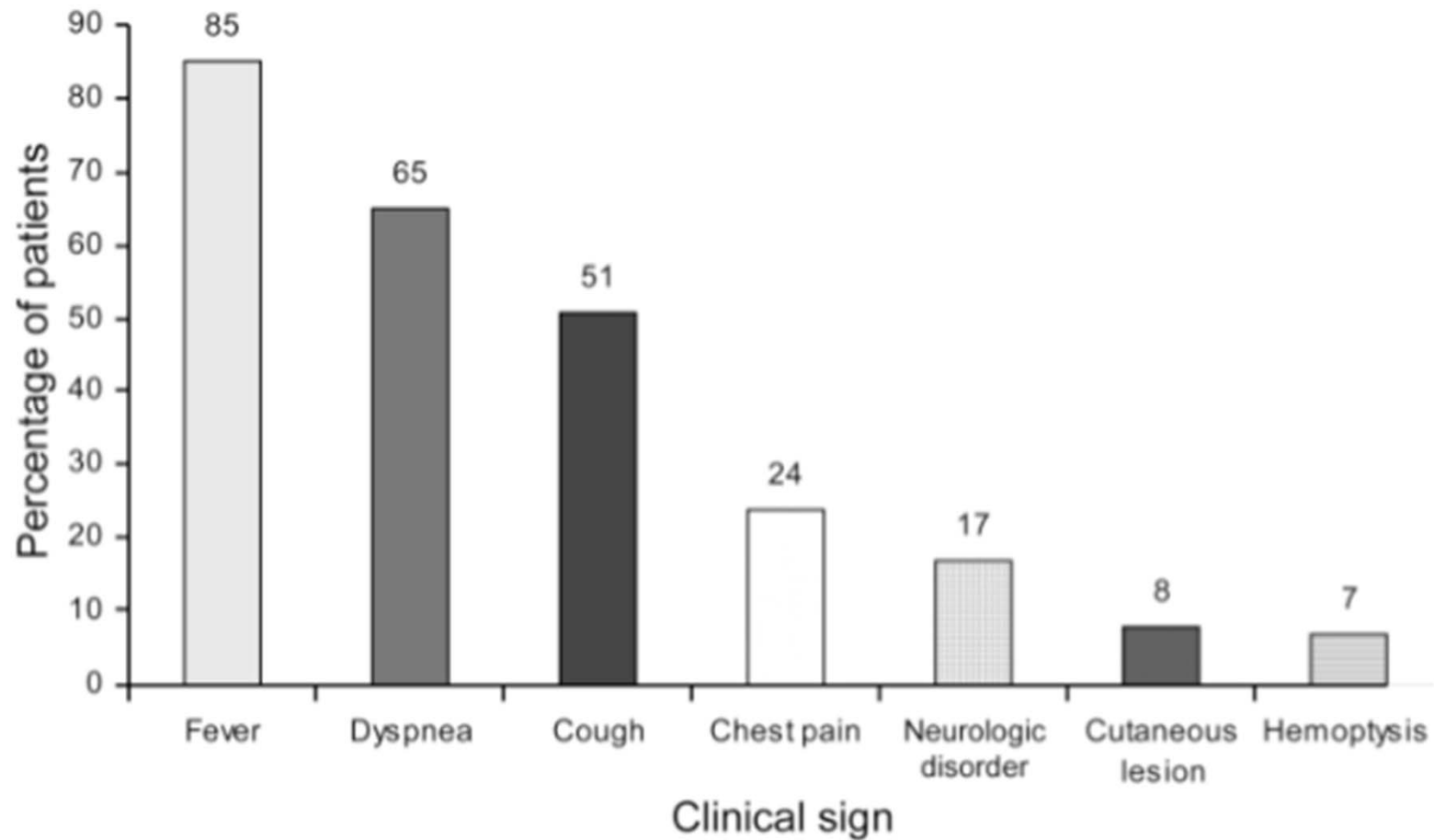
IA İÇİN İPUÇLARI

- Klinik
- Radyolojik
- Kültüre dayalı olmayan mikrobiyolojik

KLİNİK İPUÇLARI



IA'NİN KLİNİK BELİRTİLERİ



Cornillet A, et al. CID 2006;43:577

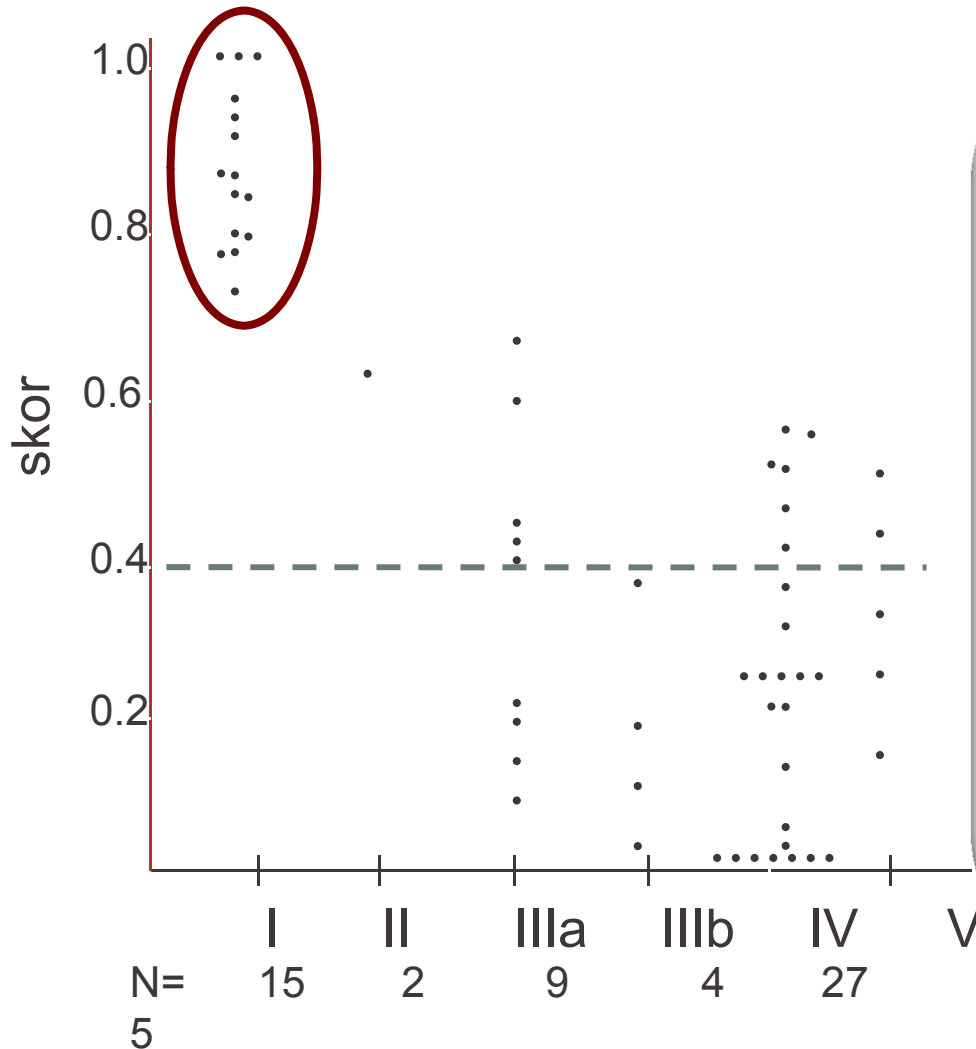
Lösemili Hastalarda IPA Skorlaması

Gerson et al. Am J Med 1985;79:57.

	Kontrol (Skor=0)	Olgu (Skor=1)
Febril nötropeni gün sayısı	<22	≥30
FUO gün sayısı	0	≥ 2
Ateşli gün sayısı	< 6	≥14
Antibiotik Rx altında ateşli gün	<13	≥19
Yatışta vücut ısı (° F)	<100	>100
Hipervolemi olmadan raller	var	yok
FM'de nazal/sinus bulguları	yok	var
Plöretik göğüs ağrısı	yok	var
Akciğer gr. infiltratlar	yok/ bir lob	multilober
İnfiltratın saptandığı gün	7. günden önce	14. günden sonra
Akciğer gr.de kavite/nodül	yok	var

Lösemili Hastalarda IPA Skorlaması

Gerson et al. Am J Med 1985;79:57.



I: kesin (histopat. +)

II: “yüksek olası” olgu

(infiltrat + nazal/balgam kültürü
nazal ülser (nekroz + histopat/
kültür)

IIIa: “bilinmeyen”

(pulmoner infiltrat)

IIIb: “bilinmeyen”

(>7 gün ateşli /nazal kültür)

IV: “yüksek olası ” kontrol

(1-IIIb kriterlerinin hiçbirisi yok)

V: kontrol

(testler ve otopsi negatif)

Validasyon (retrospektif)

I: kesin (histopat. +)

II: “yüksek olası” olgu

(infiltrat + nazal/balgam kültürü
nazal ülser (nekroz + histopat/
kültür)

IIIa: “bilinmeyen”

(pulmoner infiltrat)

IIIb: “bilinmeyen”

(>7 gün ateşli /nazal kültür)

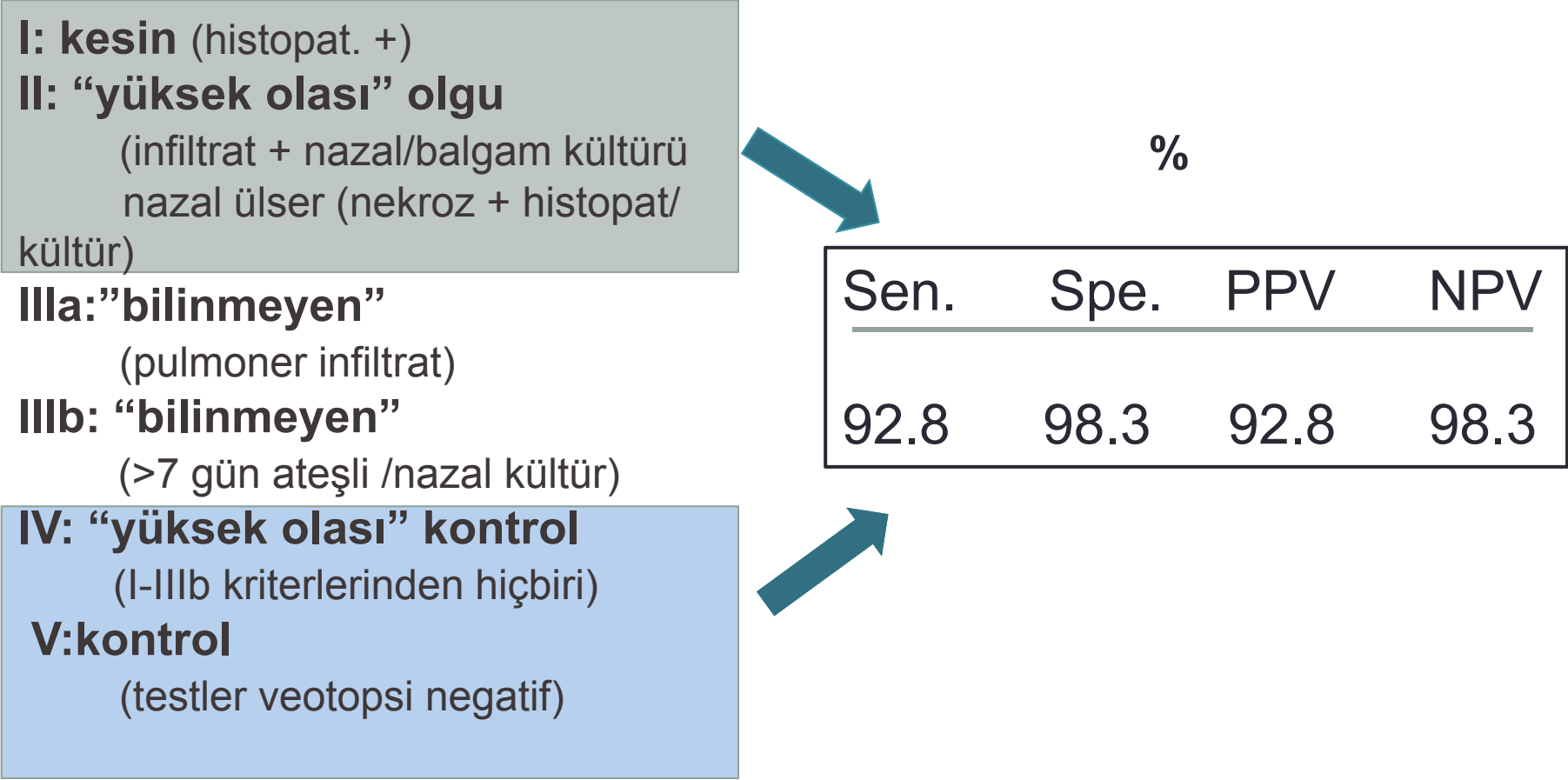
IV: “yüksek olası” kontrol

(I-IIIb kriterlerinden hiçbiri)

V: kontrol

(testler veotopsi negatif)

%



Sen.	Spe.	PPV	NPV
92.8	98.3	92.8	98.3

Validasyon (retrospektif)

I: kesin(histopat. +)

II: “yüksek olası” olgu

(infiltrat + nazal/balgam kültürü
nazal ülser (nekroz + histopat/
kültür)

IIIa: “bilinmeyen”

(pulmoner infiltrat)

IIIb: “bilinmeyen”

(>7 gün ateşli /nazal kültür)

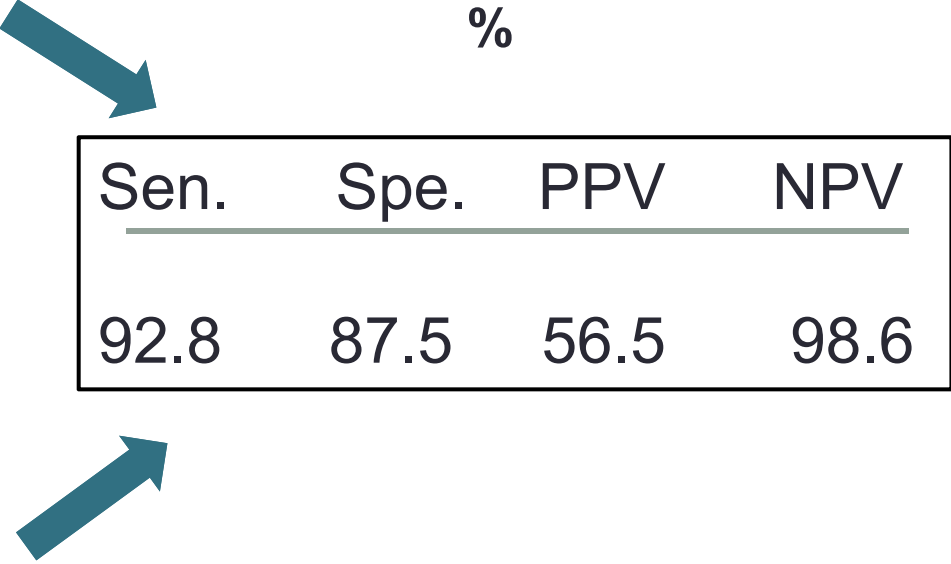
IV: “yüksek olası” kontrol

(I-IIIb kriterlerinden hiçbiri)

V: kontrol

(testler veotopsi negatif)

%



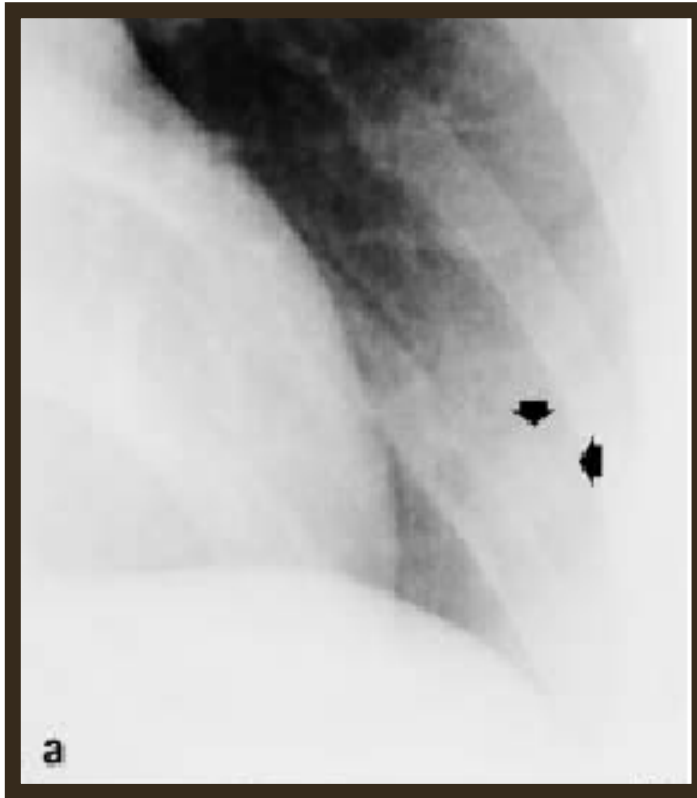
<u>Sen.</u>	<u>Spe.</u>	<u>PPV</u>	<u>NPV</u>
92.8	87.5	56.5	98.6

GÖRÜNTÜLEME İPUÇLARI



IPA'DA AKCİĞER GRAFİSİ VE ERKEN BT

Hauggaard A et al. Acta Radiol 2002;43:292.



IPA'DA AKCİĞER GRAFİSİ VE ERKEN BT

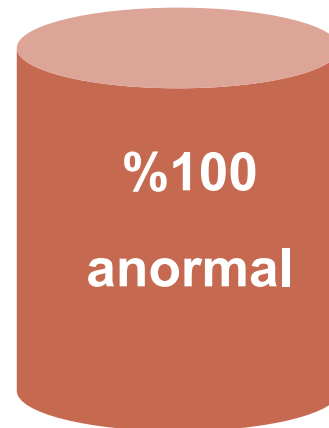
Hauggaard A et al. Acta Radiol 2002;43:292.

53 ateşı devam eden nütropenik hasta
21 daha sonra IPA tanısı.

- Halo işareti (20)
- Daha sonra kaviteleşen nodül (5)
- Buzlu cam görünümüyle çevrili segmental konsolidasyon (1)

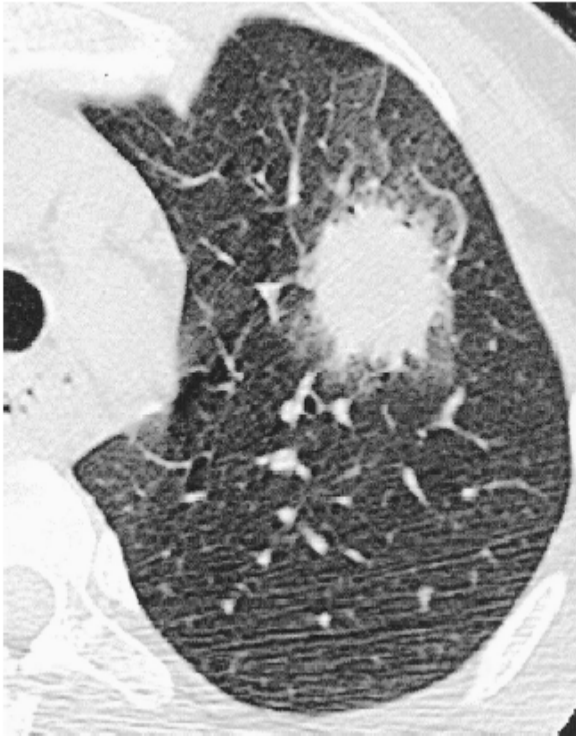


Akciğer grafisi



BT

IPA'DA BT BULGULARI



Gün 0



Gün 4

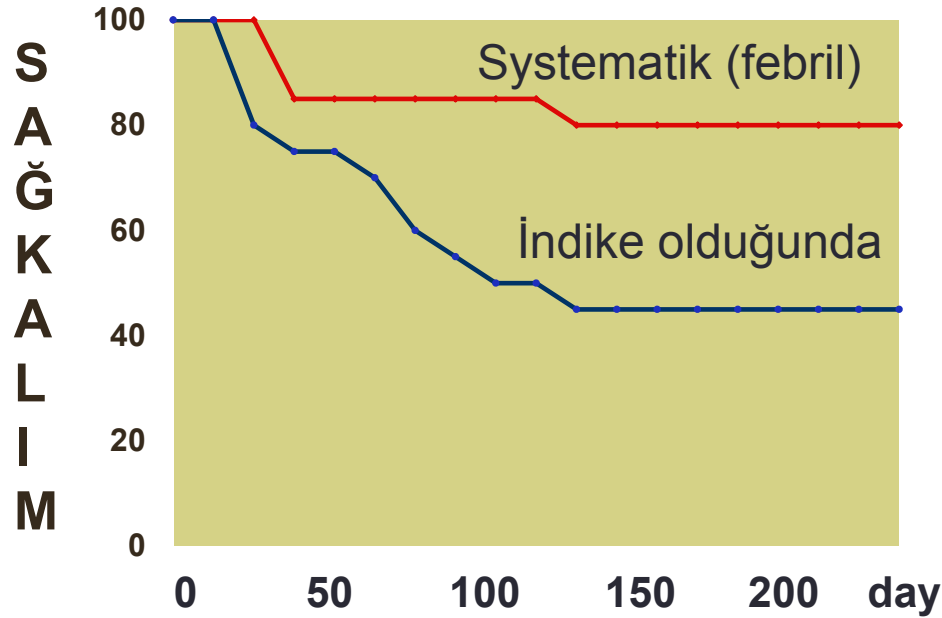


Gün 10

Caillot et al. J Clin Oncol 2001,19:253.

IPA Tanısında Sistemik BT

Caillot et al. J Clin Oncol 1997;15:139.



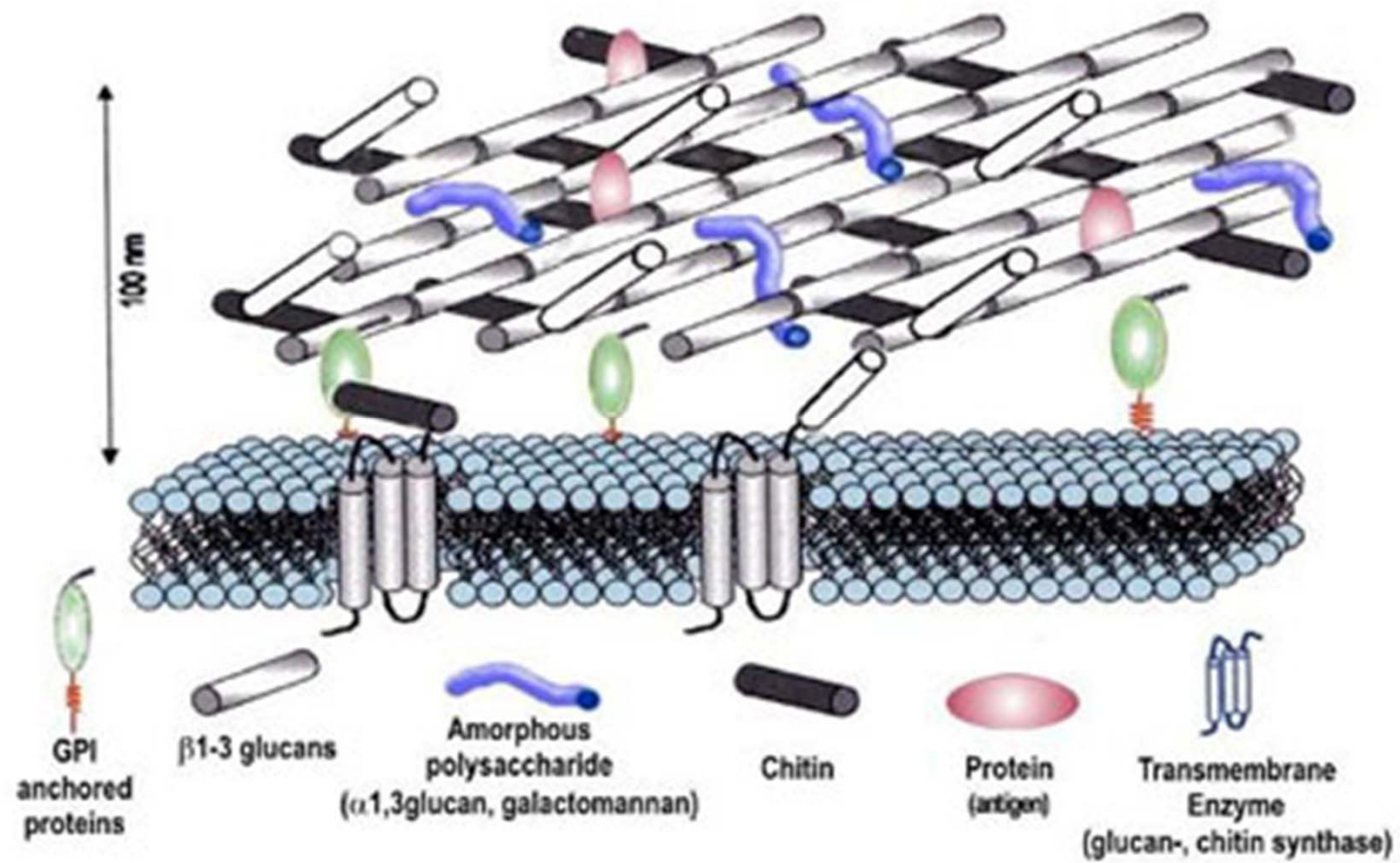
Taniya kadar geçen gün
Yatıştan sonra
İlk kuşkudan sonra
BT'de halo işareti

Systematik BT
Öncesi Sonrası

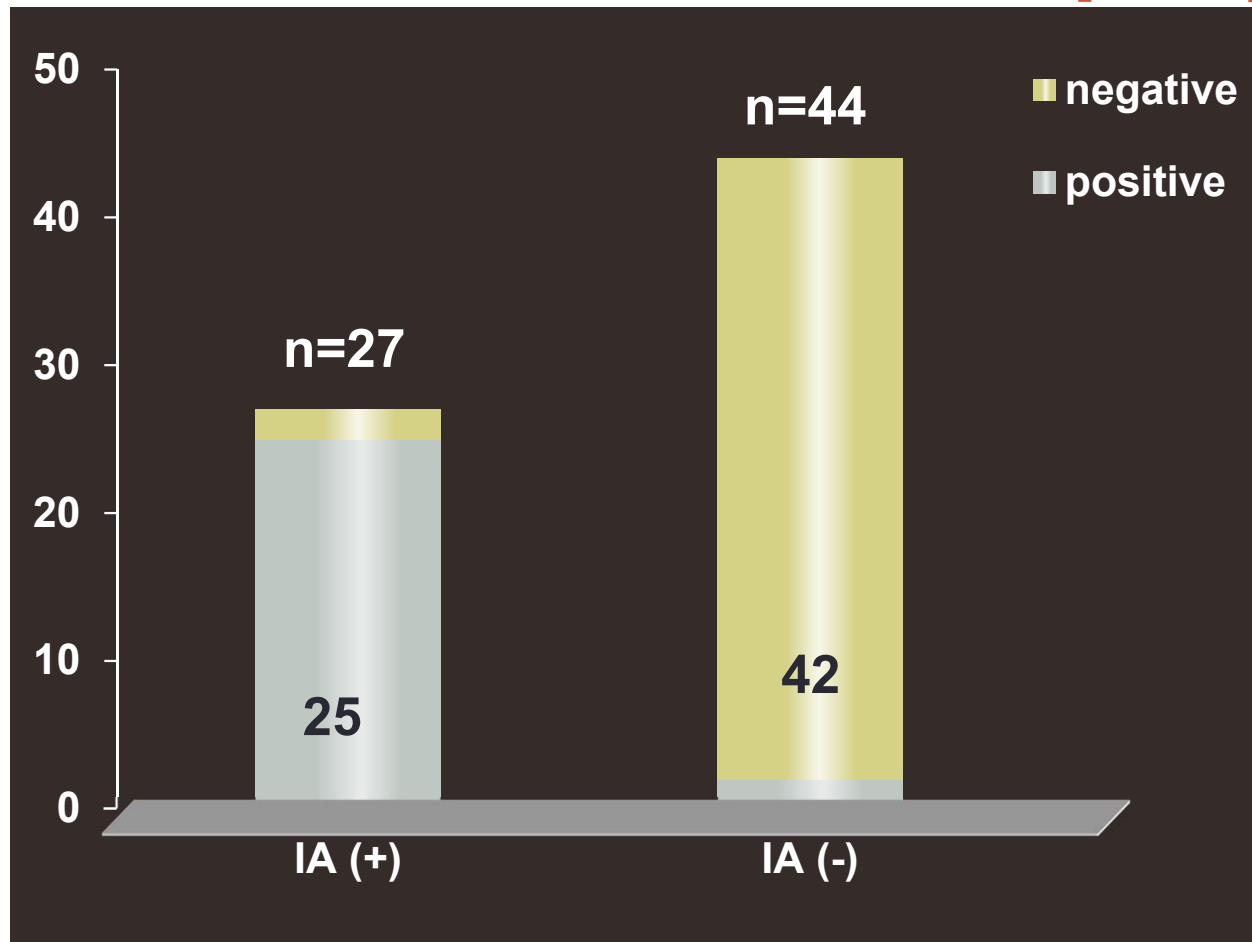
31 ± 9	21 ± 5
7 ± 5	2 ± 1
1/8	23/25

KÜLTÜRE-DAYALI OLMAYAN İPUÇLARI





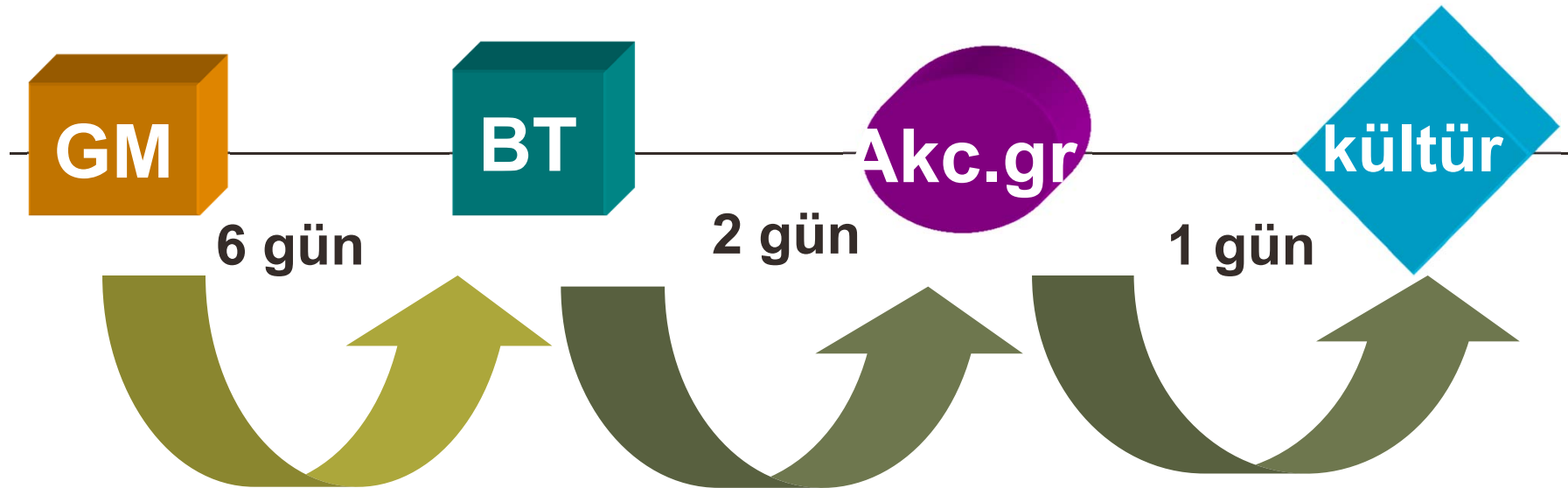
“Surrogate marker” Olarak Galaktomannan: Otopsi Çalışması



Sen. %92.6
Spe. %95
PPV %93
NPV %95.4

Allo-HSCT'de GM'nin Zamanlaması

Maertens et al. JID 2002;186:1297.



IA'de GM

Leeflang MM, Cochrane. 2009

30 çalışma

ODI=0.5
(n:7, 901 has.)

ODI=1.0
(n:12, 1744 has.)

ODI=1.5
(n:17, 2600 has.)

Duyarlılık

%78
(%61-%89)

%75
(%59-%86%)

%64
(%50-%77)

Özgüllük

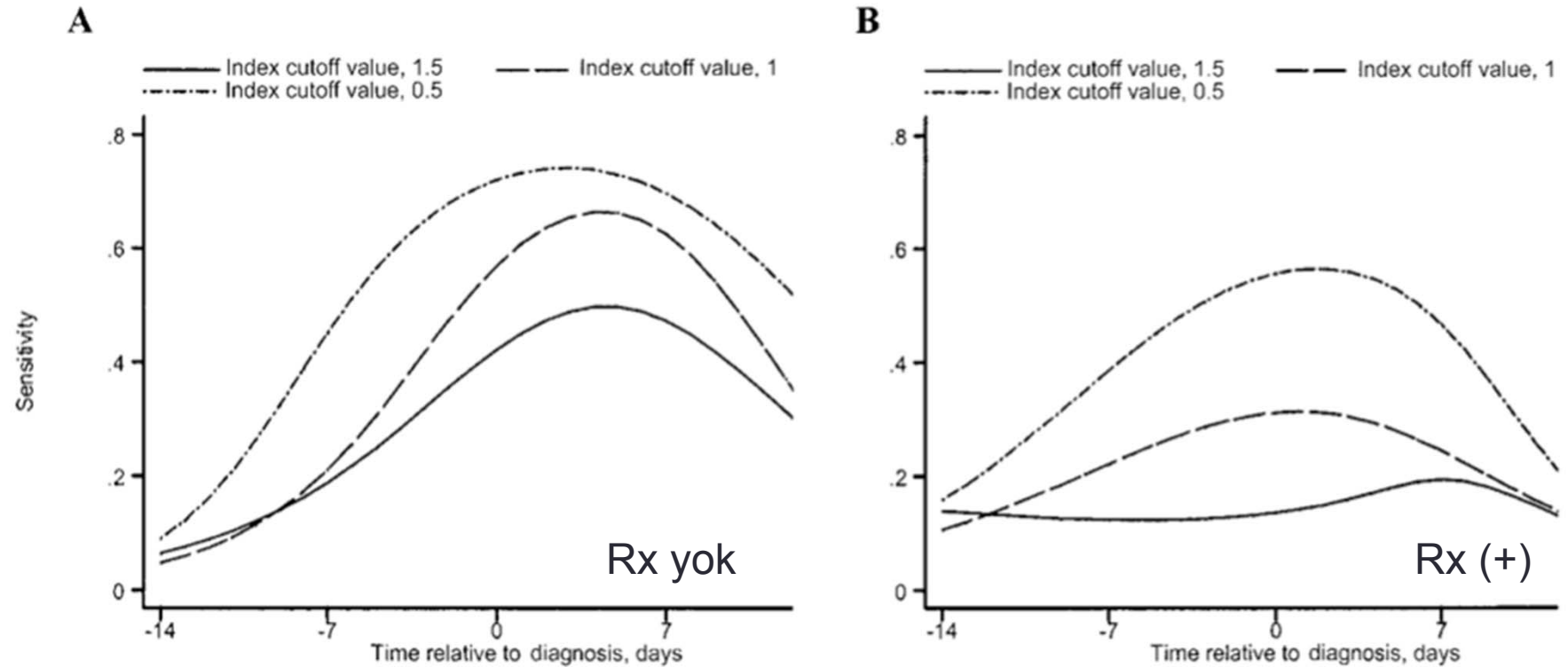
%81
(%72-%88)

%91
(%84-%95)

%95
(%91-%97)

Antifungal Tedavinin GM üzerine Etkisi

Marr K, et al. CID 2005;40:1762



YBÜ'nde BAL'da GM vs Serum GM + Beta-glukan

Acosta et al. cml 2011;7:1073

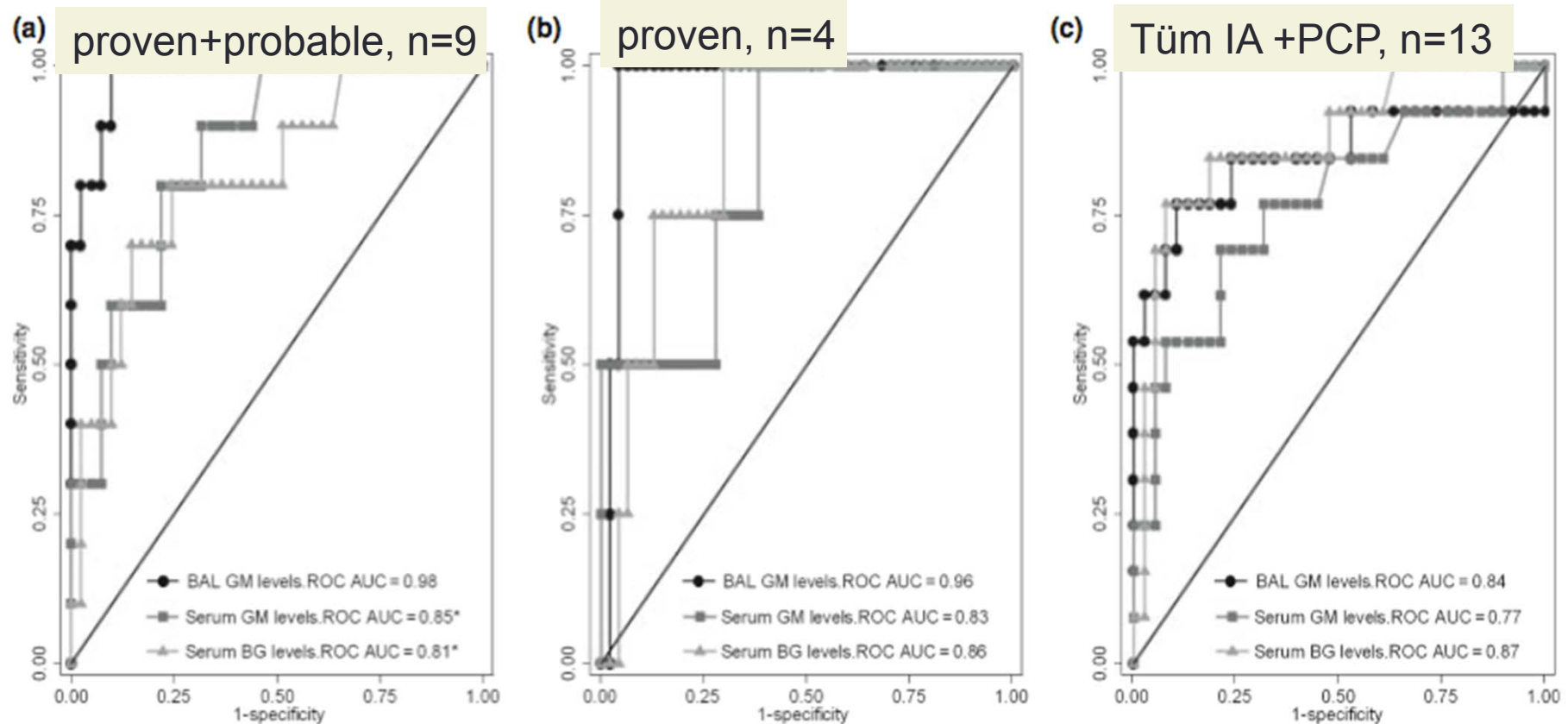
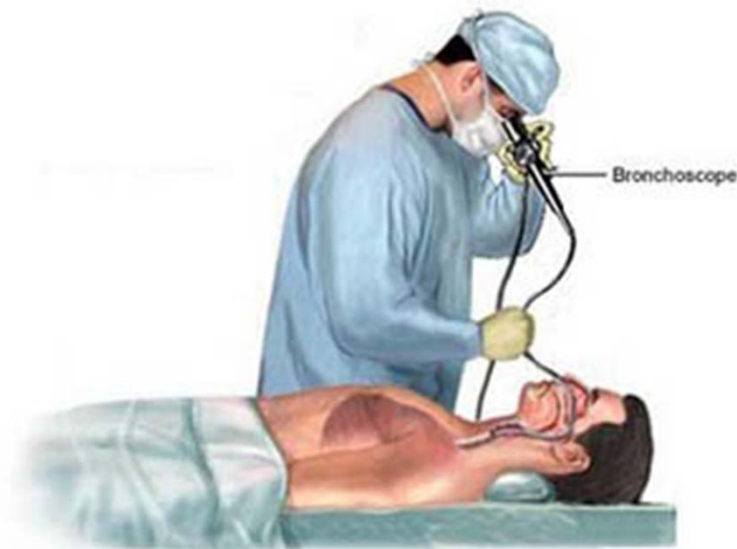


FIG. 1. Area under the curve (AUC) of receiver-operating curves (ROC) for: (a) all invasive aspergillosis (IA) cases, proven and probable; (b) proven IA cases; and (c) all invasive fungal disease cases (IA and *P. jirovecii* pneumonia). In case of IA (proven and probable), the AUC for GM in BAL was significantly higher than GM and BG in serum (p 0.0258 and p 0.0322, respectively). In cases of proven IA, there was no significant difference between the AUC for GM in BAL when compared with the AUC for GM and BG in serum (p 0.203 and p 0.159, respectively).

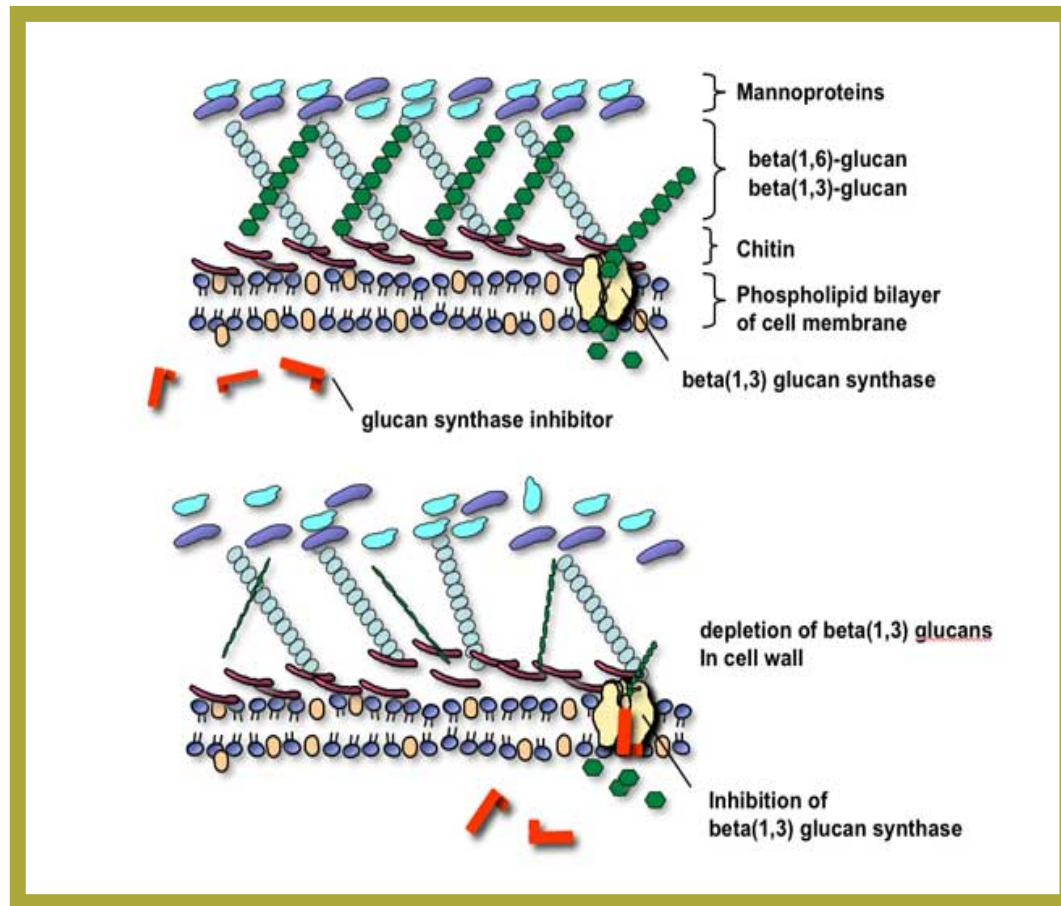
BAL Sıvısında GM: Bivariat Meta-Analiz

Guo Y-L, et al. Chest 2010;138:837



Studies	No. Studies	Pooled SEN (95% CI)	Pooled SPE (95% CI)	Pooled PLR (95% CI)	Pooled NLR (95% CI)
Overall analyses	13	0.90 (0.79-0.96)	0.94 (0.90-0.96)	14.87 (8.89-24.90)	0.10 (0.04-0.24)
Cutoff of 0.5 for positivity	8	0.86 (0.70-0.94)	0.89 (0.85-0.92)	7.69 (5.75-10.28)	0.15 (0.07-0.35)
Cutoff of 1 for positivity	11	0.85 (0.72-0.93)	0.94 (0.89-0.97)	14.29 (8.33-24.50)	0.16 (0.08-0.31)
Cutoff of 1.5 for positivity	9	0.70 (0.49-0.85)	0.96 (0.93-0.98)	18.97 (10.93-32.93)	0.31 (0.17-0.57)
Cutoff of 2 for positivity	5	0.61 (0.38-0.80)	0.96 (0.92-0.98)	16.13 (8.07-32.25)	0.40 (0.23-0.70)

Fungal Hücre Duvarı



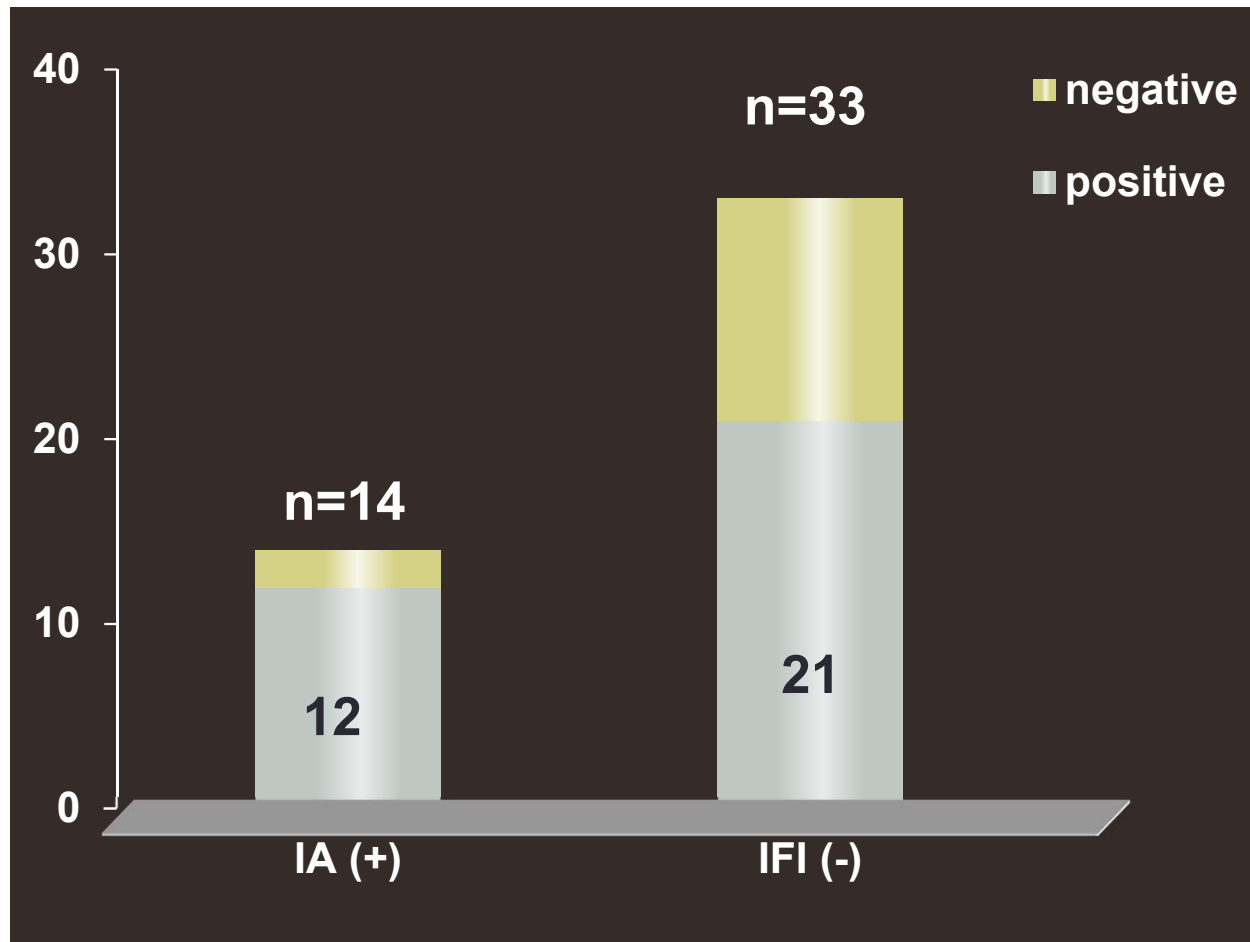
"Horseshoe crab"

Beta-Glukan Testi: Çok-Merkezli Değerlendirme

Ostrosky-Zeichner et al. CID 2005; 41: 654

Kanıtlanmış enfeksiyon (n)	Pozitiflik (eşik: 60 pg/mL)
Kandidiyazis (107)	%81.3
Aspergillozis (10)	%80
Fusariosis (3)	3/3
Zigomikosis (3)	0
Kriptokokal inf. (12)	3/12

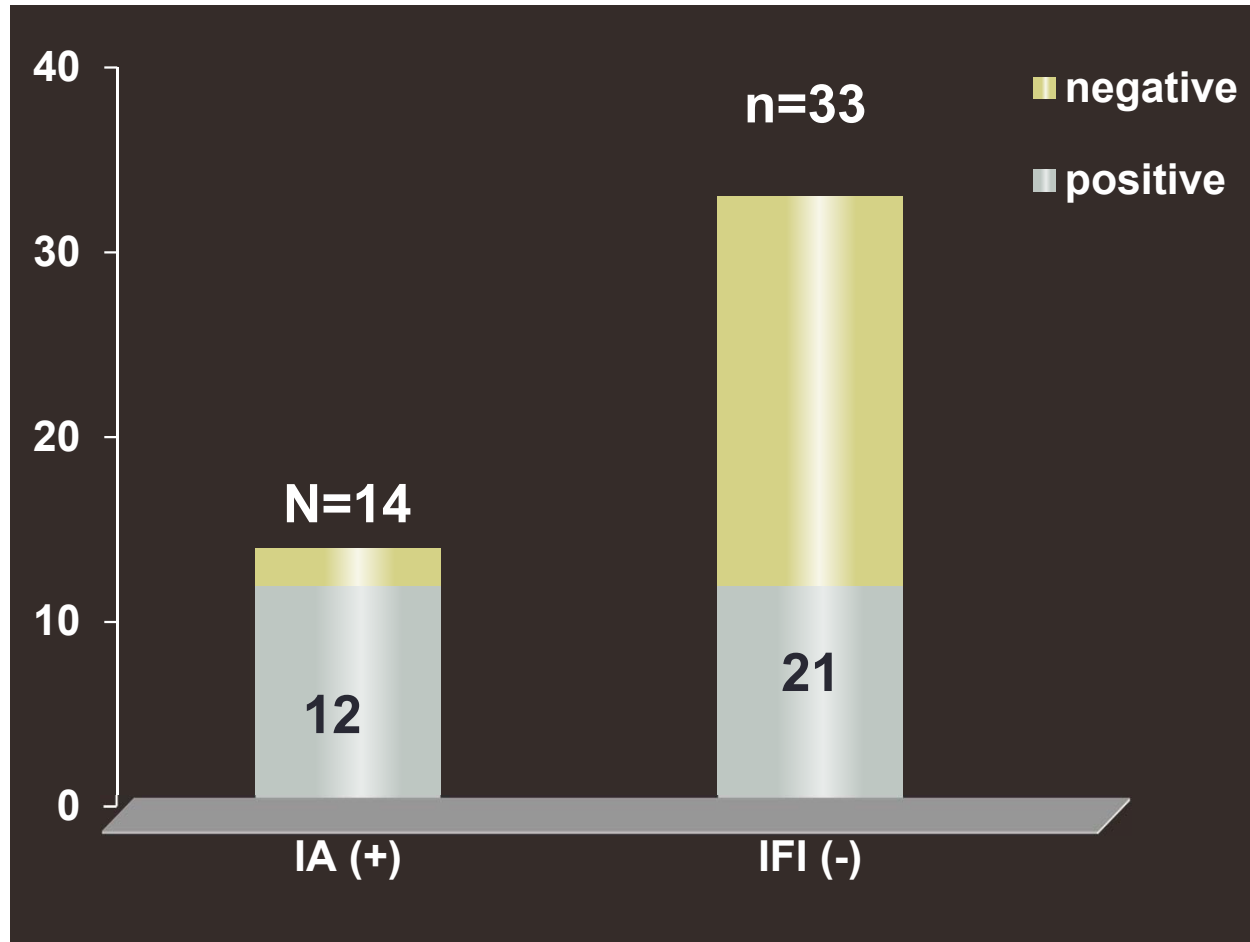
“Surrogate marker” Olarak Bate- Glukan: Otopsi Çalışması



Eşik:
80 pg/mL

Sen. %85.7
Spe. %36.4
PPV %36.4
NPV %85.7

“Surrogate marker” Olarak Bate- Glukan: Otopsi Çalışması



Eşik:
140 pg/mL

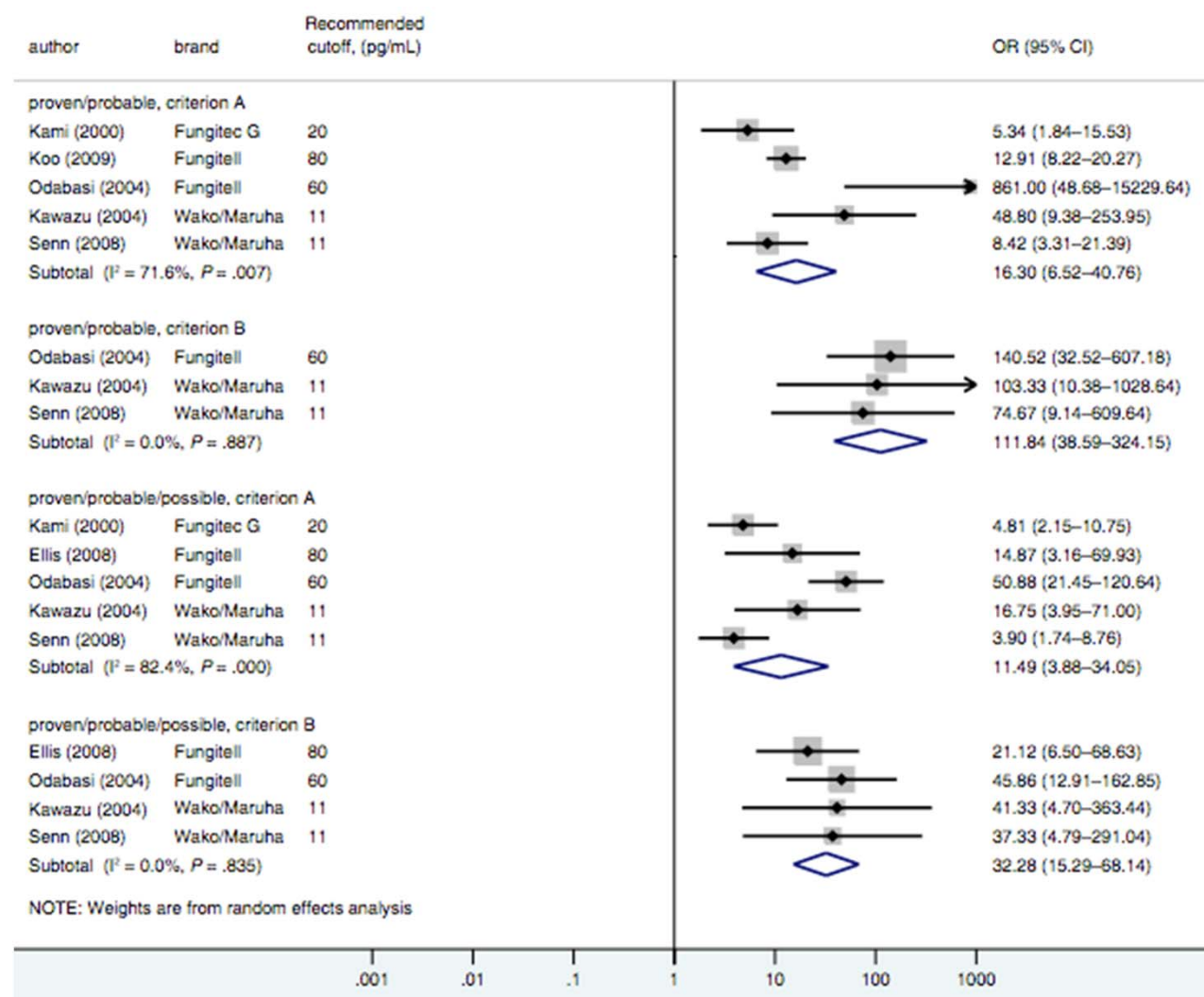
Sen. %85.7
Spe. %69.7
PPV %54.5
NPV %92.0

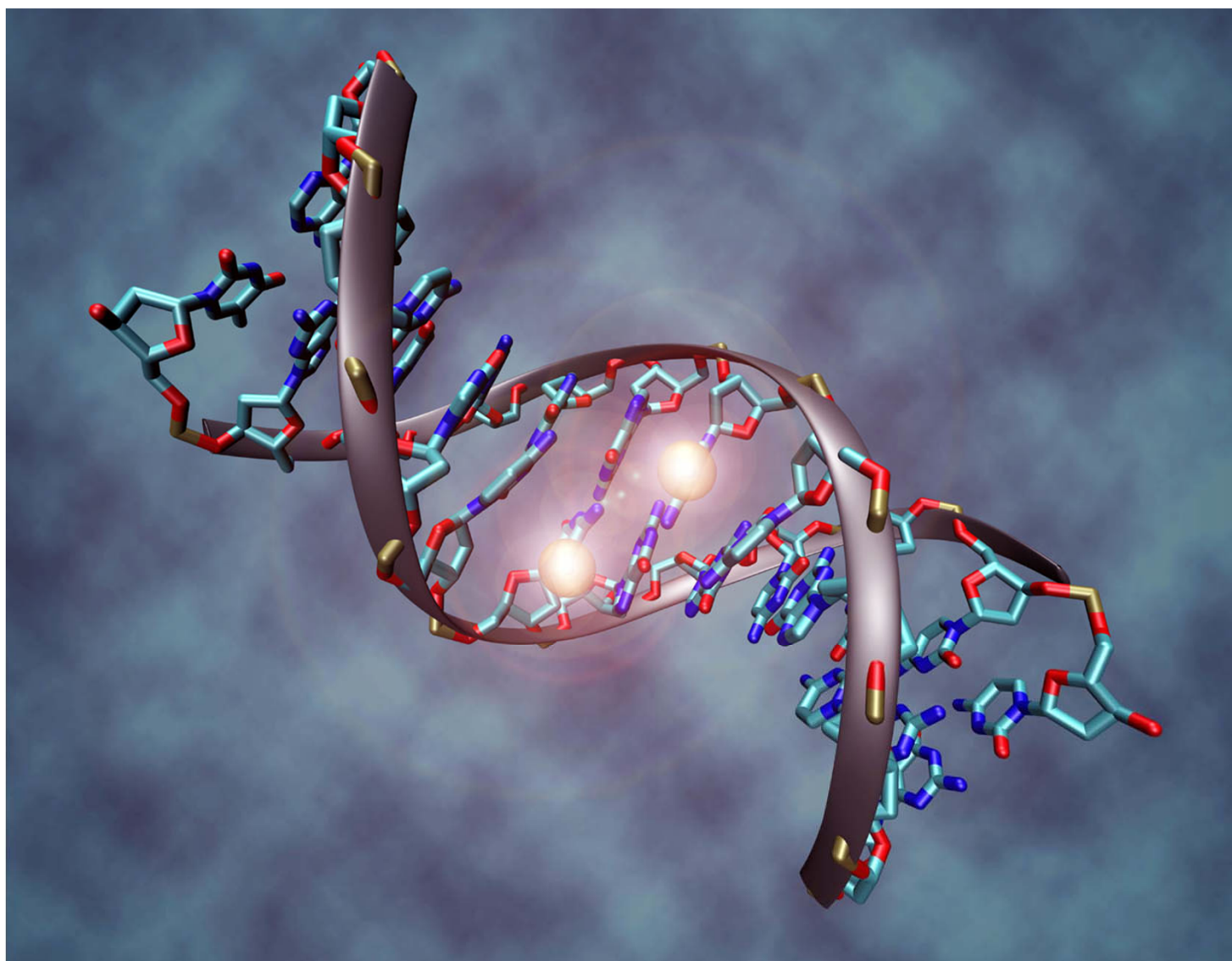
De Vlieger et al. J Clin Microbiol 2011;49:3783.

Tanıda Beta-Glukan: Meta-Analiz

Lamoth F, et al. CID 2011; Dec 23 epub

6 kohort çalışma
1771 hasta
414 IFI
(214 kanıtlanmış+
yüksek olası)





IA Tanısında PCR: Meta-Analiz

Mengoli C, et al. Lancet Infect Dis 2009;9:89

16 çalışma
1618 hasta

	DOR (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	Likelihood ratio	
				Positive	Negative
One PCR-positive sample	22.11 (7.77-62.92)	0.88 (0.75-0.94)	0.75 (0.63-0.84)	3.53	0.15
Two PCR-positive samples	21.33 (6.86-466.3)	0.75 (0.54-0.88)	0.87 (0.78-0.93)	6.04	0.28

DOR=diagnostic odds ratio.

Table 3: Results of bivariate analyses

BAL Sıvısında PCR: İki-Değişkenli Meta-Analiz

Sun W, et al. Plos One 2011;6:e28467

17 çalışma
1,191 risk taşıyan
hasta

kanıtlanmış+ yüksek
olası vs. düşük olasılı
+ IA yok

- | | |
|-------------------------------|------------------|
| ■ Tanısal OR | 122 (41-363) |
| ■ Havuzlanmış duyarlılık | 0.91 (0.79-0.96) |
| ■ Havuzlanmış özgüllük | 0.92 (0.87-0.96) |
| ■ “Positive likelihood ratio” | 11.9 (6.8-20.8) |
| ■ “Negative likelihood ratio” | 0.10 (0.04-0.24) |

BAL Sıvısında PCR vs. GM testi

Torelli R, et al. J Clin Microbiol 2011;49:4273.

Kanıtlanmış/yüksek olası IA'lı 17 hasta

Parameter for proven and probable IA vs no IA ^a	Test result (95% CI) [no. of specimens with result/no. tested] by:			
	MycAssay <i>Aspergillus</i> PCR	In-house <i>Aspergillus</i> PCR	GM ELISA	
			Index cutoff, ≥ 1.0	Index cutoff, ≥ 0.5
Sensitivity (%)	94.1 (71–99) [16/17]	88.2 (63–98) [15/17]	94.1 (71–99) [16/17]	94.1 (71–99) [16/17]
Specificity (%)	98.6 (94–99) [139/141]	97.9 (93–99) [138/141]	97.9 (93–99) [138/141]	92.2 (86–96) [130/141]
Likelihood ratio ^b				
Positive	67.2	42.0	44.8	12.1
Negative	0.06	0.12	0.06	0.06
PPV (%)	88.9 (65–98) [16/18]	83.3 (58–96) [15/18]	84.2 (60–96) [16/19]	59.3 (38–77) [16/27]
NPV (%)	99.3 (96–99) [139/140]	98.6 (94–99) [138/140]	99.3 (96–99) [138/139]	99.3 (95–99) [130/131]
DOR ^c	1120.0	350.0	746.6	201.6

^a Of 158 patients studied, 17 were diagnosed with proven or probable IA according to the revised European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group criteria from 2002 (10).

^b Likelihood ratio positive, sensitivity/1 – specificity; likelihood ratio negative, 1 – sensitivity/specificity.

^c DOR, diagnostic odds ratio (likelihood ratio positive/likelihood ratio negative).

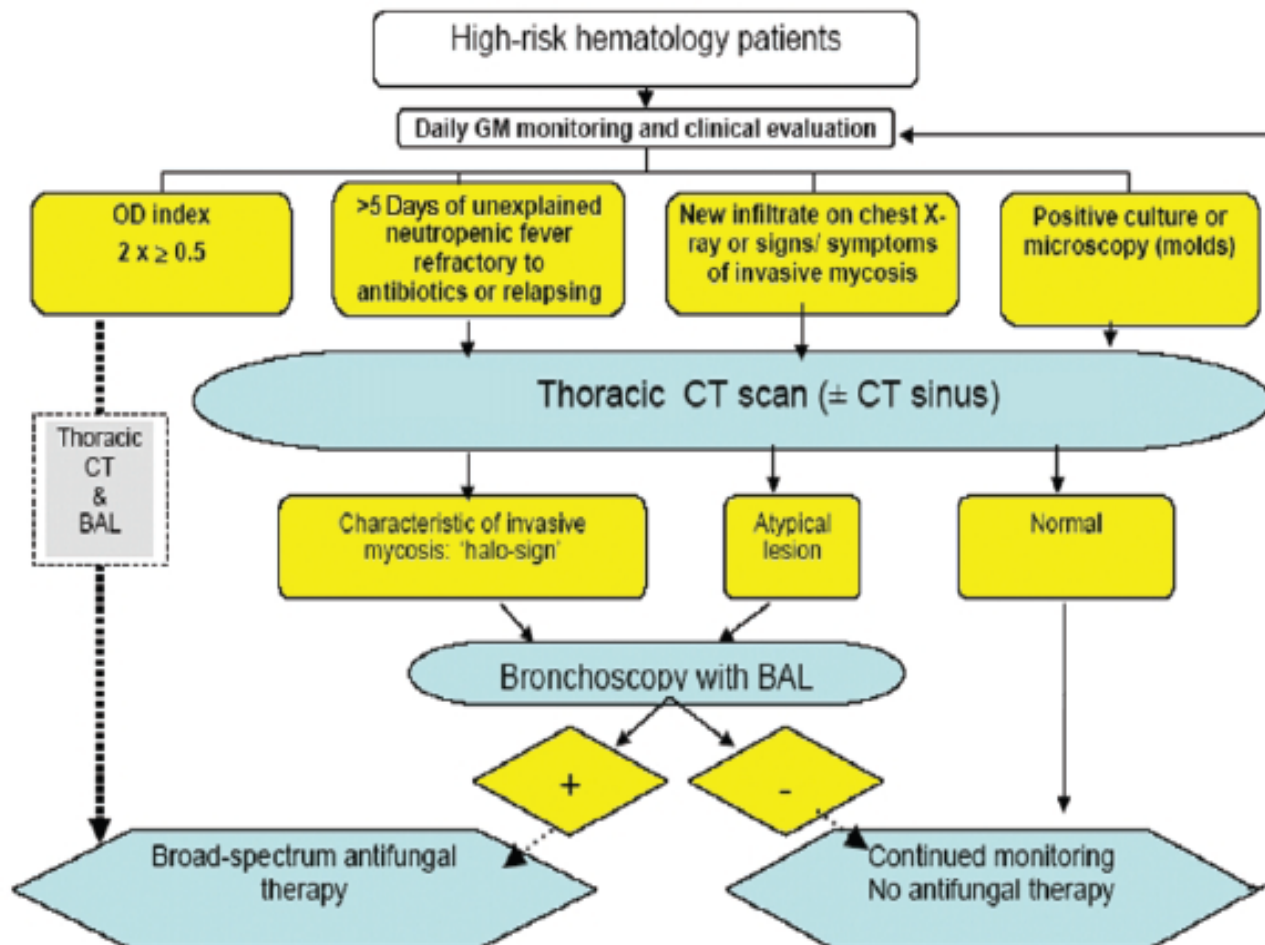


CLINICAL TRIALS

Experimental Treatment
May Be Right For You

Pre-emptif Tedavi (Tanısal Testlere-Dayalı Yaklaşım)

Maertens J et al. CID 2005;41:1242



Pre-emptif Tedavi (Tanısal Testlere-Dayalı Yaklaşım)

Maertens J et al. CID 2005;41:1242

88
hasta



Relaps AML/MDS	%26
Nötropeni	%98
Np.ik gün, median	19

- 117 nötropenik ateş epizodu.
- 41 epizodda (%35) empirik AF kriteri sağlandı (persistan veya tekrarlayan ateş), ama sadece 9'u AF aldı.
- Klinik olarak kuşulanılmayan ek 10 IA saptandı ve tedavi edildi.
- Atlanan IA olgusu yoktu. Bu stratejiyle sadece 1 zigomikoz olgusu atlandı
- 12-haftalık sağkalım %63.1.

GM'a-dayalı Pre-emptif vs. Empirik Strateji: Randomize Çalışma

Tan BH, et al. Int J Infect Dis 2011;15: e350

	PRE-EMPTİF* (n=27)	EMİRİK (n=25)
12. haftada sağ	%85.2	%84

*Pre-emptif yaklaşım hastaların %11'ini AF'den kurtardı.

PCR'in Düşük Performansı

Bone Marrow Transplantation (2010) 45, 1710–1718
© 2010 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 0268-3369/10
www.nature.com/bmt

ORIGINAL ARTICLE

Randomized PCR-based therapy and risk factors for invasive fungal infection following reduced-intensity conditioning and hematopoietic SCT

O Blennow¹, M Remberger², L Klingspor³, B Omazic⁴, K Fransson⁴, P Ljungman⁵, J Mattsson⁴ and O Ringdén⁴

¹Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Karolinska Institute, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden; ²Department of Clinical Immunology and Transfusion Medicine, Karolinska Institute, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden; ³Division of Clinical Bacteriology, Department of Laboratory Medicine, Karolinska Institute, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden; ⁴Center for Allogeneic Stem Cell Transplantation, Karolinska Institute, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden and ⁵Department of Haematology, Karolinska Institute, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

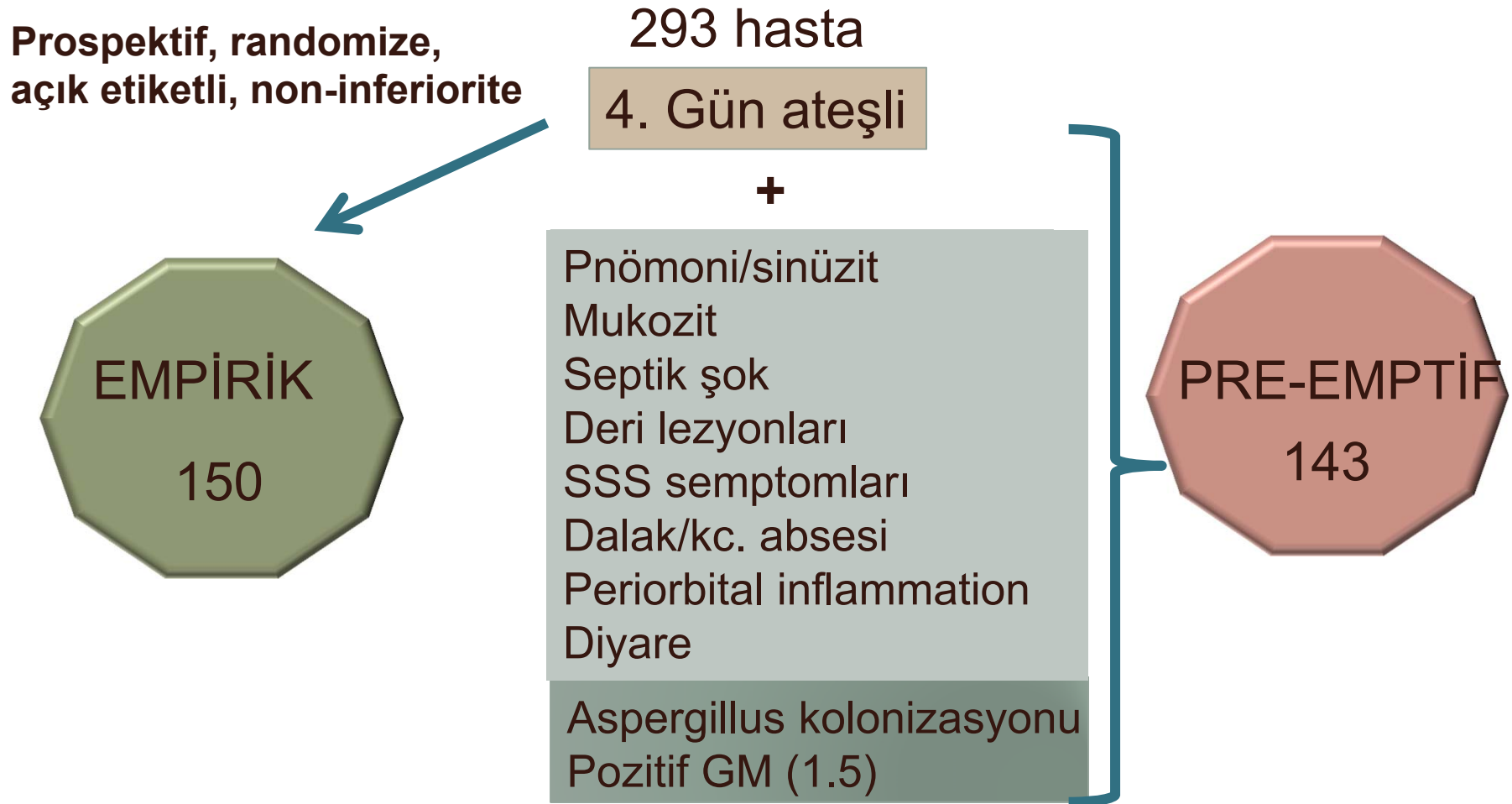
Hatalı randomizasyon

İlk 100 günde düşük IA insidansı

100. Günden sonra rutin PCR testi yapılmaması.

Yüksek Riskli Nötropenik Hastalarda Pre-emptif vs. Empirik Tedavi

Cordonnier C, et al. CID 2009;48:1042.



Yüksek Riskli Nötropenik Hastalarda Pre-emptif vs. Empirik Tedavi

Cordonnier C, et al. CID 2009;48:1042.

Efficacy end point	Empirical treatment arm (n = 150)	Preemptive treatment arm (n = 143)	Difference (95% CI)	P ^a
Primary				
Alive at study completion	146 (97.3)	136 (95.1)	-2.2 (-5.9 to 1.4)	.31
Secondary				
★IFI	4 (2.7)	13 (9.1)	-6.4 (-10.9 to -1.9)	<.02
Baseline IFI due to				
<i>Aspergillus</i> species	2	6	...	
<i>Candida</i> species	0	3	...	
Breakthrough IFI due to				
<i>Aspergillus</i> species	2	2	...	
<i>Candida</i> species	0	2	...	
IFI-related mortality	0 (0)	3 (2.1)	-2.1 (-4.1 to 0.0)	.11
Duration of temperature ≥38°C, ^b days				
Median (IQR)	13 (5-21)	12 (5-20)	...	NS
Range	1-42	1-59	...	

Yüksek Riskli Nötropenik Hastalarda Pre-emptif vs. Empirik Tedavi

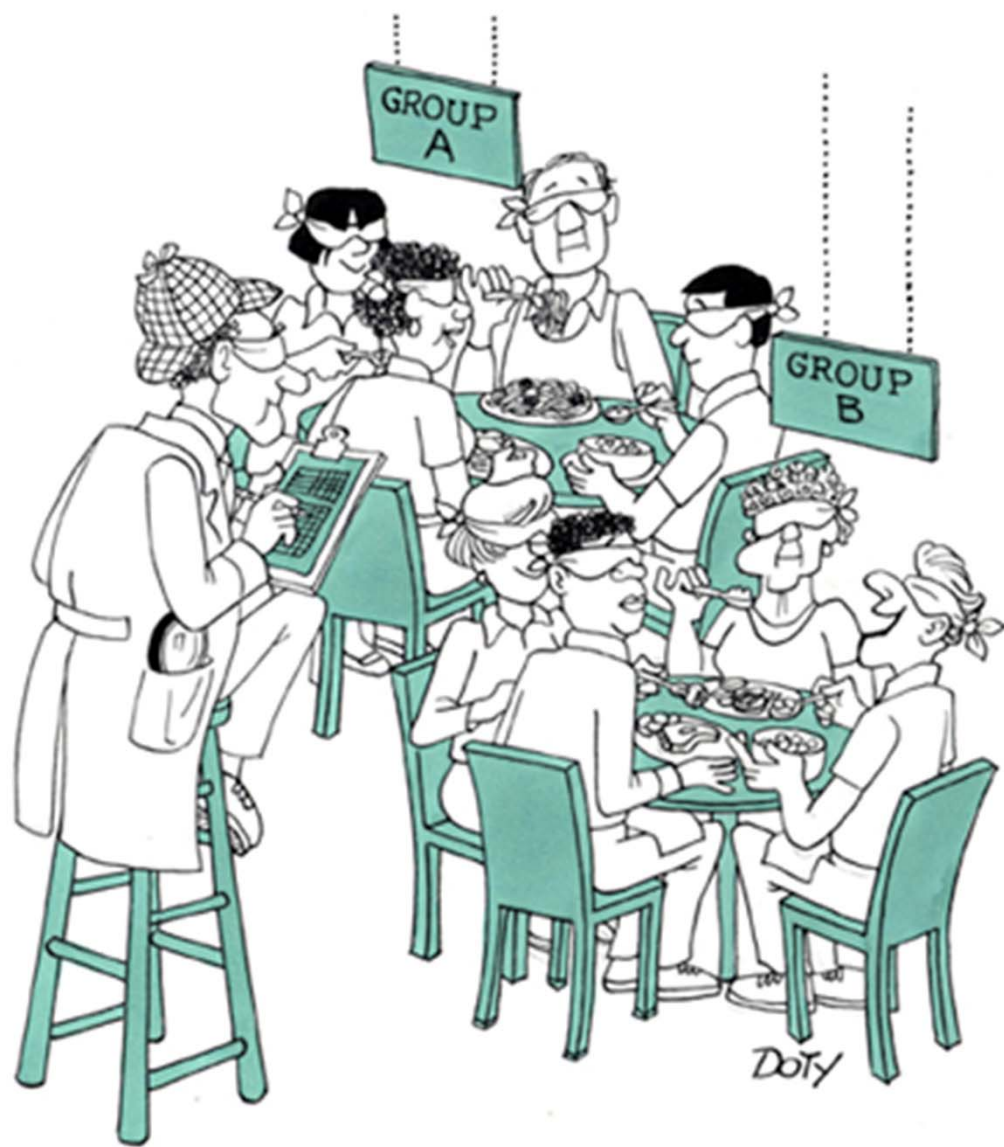
Cordonnier C, et al. CID 2009;48:1042.

	Emp (C/auto)	Pre (C/auto)	Emp (ind)	Pre (ind)
Neutropenia, days	11	12	26	26
Alive, %	100	97.1	94.9	93.2
IFI, n	1	1	3	12
AF Rx, %	38.9	18.6	82.1	58.9
Fever before Rx, days	6		8	14
LOS, days, mean	25.4	25.4	34.8	35

C: consolidation, auto: autologous-HSCT, ind: induction

Sonuçlar (Cordonnier, 2009)

- 2. haftada mortalite yönünden pre-emptif tedavi empirik tedaviden “inferior” değil.
- Pre-emptif grupta İFİ sıklığı daha yüksek.
- Nefrotoksisitede fark yok.
- Antifungal kullanımı, antifungal verilen gün sayısı, ve antifungal ilaçların ortalama maliyeti pre-emptif grupta anlamlı şekilde daha düşük.
- İndüksiyon tedavisi alan hastalarda sağkalım empirik tedavi ile daha yüksek olabilir.



"Anyone for a game of Blind Man's Bluff after dinner?"





Stratejinin Seçimi

OPTİMAL TANISAL OLANAKLAR

BT'ye ve sonucuna kolay ulaşım
İyi donanımlı laboratuvar

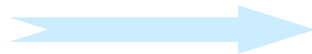
YAYGIN DENEYİM

Uzmanların bulunması
Geniş hasta popülasyonu



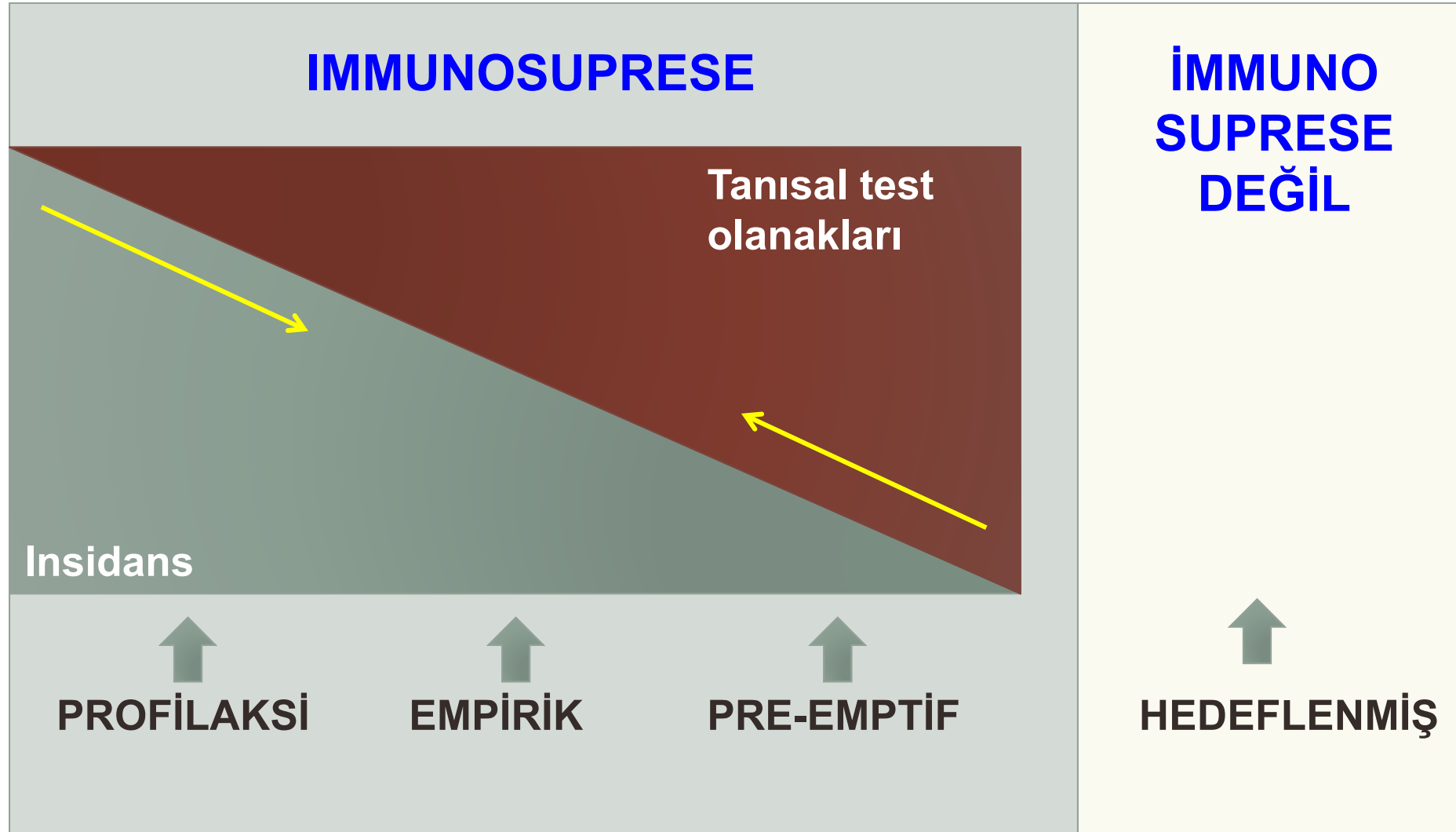
PRE-EMPTİF YAKLAŞIM

SINIRLI TANISAL OLANAKLAR SINIRLI DENEYİM



EMPİRİK YAKLAŞIM

HANGİ STRATEJİYİ SEÇMELİ?





TEŞEKKÜRLER!

