

FEBRİL NÖTROPENİK HASTADA ANTİBAKTERİYEL TEDAVİ

Dr. Bilgin ARDA

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America

Alison G. Freifeld,¹ Eric J. Bow,³ Kent A. Sepkowitz,² Michael J. Boeckh,⁴ James I. Ito,⁵ Craig A. Mullen,³ Issam I. Raad,⁶ Kenneth V. Rolston,⁶ Jo-Anne H. Young,⁷ and John R. Wingard⁸

Clinical Infectious Diseases 2011;52(4):e56–e93

lot of drugs (e.g., cyclosporine, mycophenolate mofetil, triazoles, antivirals) and they are likely more prone to drug-drug interactions graded according to the criteria of the Infectious Disease Society of America (IDSA)¹⁰ (Table 1). A group leader (MA) was proposed

©2013 Ferrata Storti Foundation. This is an open-access paper. doi:10.3324/haematol.2013.091330

DE and MA contributed equally to this manuscript.

Manuscript received on May 24, 2013. Manuscript accepted on October 14, 2013.

Correspondence: adiana@hadassah.org.il/dina8282@walla.co.il/engelhard@hadassah.org.il

1836

haematologica | 2013

building recommendations for empirical therapy in this era particularly re: neutropenic patients

©2013 Ferrata Storti Foundation. This is an open-access paper. doi:10.3324/haematol.2013.091025.

DE and MA contributed equally to this manuscript.

Manuscript received on May 24, 2013. Manuscript accepted on September 17, 2013.

Correspondence: dina8282@walla.co.il

1826

haema

Haematologica 2013;98(12): 1826-47

Febril Nötropenik Hasta. İlk yapılması gereken ?

“RİSK DEĞERLENDİRMESİ” (A-II)

Kimi hastaneye yatıralım? Kimi ayaktan tedavi edelim?

Kime oral, kime IV antibiyotik tedavisi verelim?

Ayaktan oral tedavi verdiklerimizi nasıl takip edelim?

Hastanede IV tedavi verdiklerimizi nasıl takip edelim?

Tedavi seçeneklerimiz (IV/oral) neler?

FEN Hastasında RİSK nedir?

Ciddi komplikasyon gelişmesidir!

- ✓ Hipotansiyon,
- ✓ Solunum yetmezliği,
- ✓ Yoğun bakım ünitesine yatma ihtiyacı,
- ✓ Yaygın damar içi pıhtılaşma,
- ✓ Konfüzyon veya mental fonksiyonlarda bozulma,
- ✓ Tedavi gerektiren konjestif kalp yetmezliği,
- ✓ Transfüzyon gerektiren kanama,
- ✓ Tedavi gerektiren kardiyak aritmi,
- ✓ Tedavi gerektiren böbrek yetmezliği.

Yüksek Risk:

Beklenen nötropeni süresi >7 gün

Nötrofil sayısı <100/mm³

Eşlik eden ağır semptomlar (hipotansiyon, nörolojik bozukluk vb)

Düşük Risk:

Beklenen nötropeni süresi ≤7 gün, Nötrofil sayısı >100/mm³

Eşlik eden ağır semptomlar yok.

IDSA Önerisi:

MASCC Skorlama sistemi kullanılabilir (B-I)

Yüksek riskli hasta: hastanede İV ilaçla tedavi edilmeli (A-II)

Düşük riskli hasta: oral yolla ayaktan/hastanede tedavi edilebilir (A-II)

MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) Skorlama Sistemi

Kriter	Puan
Yaş <60 olması	2
Hastanede yatmıyor olma	3
Başvuru anında klinik durumu	
Hipotansiyon (sistolik KB: <90mmHg) olmaması	5
Parenteral destek gerektiren dehidratasyon olmaması	3
FEN' e bağlı semptomlar*	
Semptom yok veya hafif semptom var	5
Orta derecede semptomlar var	3
KOAH olmaması	4
Hastanın altta yatan hastalığı*	
Solid tümör hastası olması	4
Hematolojik hastalığı olup öyküde İPA olmaması	4

Toplam puan = 26

≥ 21 puan alan hasta düşük riskli

< 21 puan alan hasta yüksek riskli

Düşük Risk = Komplikasyon gelişme olasılığı $< \%10$

Yüksek Risk = Komplikasyon olasılığı $> \%10$

Puanı < 21 olan hastalarda komplikasyon gelişme riski $> \%40$

Yüksek riskli kabul etme kriterleri:

- ✓ Böbrek yetmezliği,
- ✓ Karaciğer yetmezliği,
- ✓ Akciğer yetmezliği,
- ✓ HIV pozitifliği,
- ✓ Hemodinamik bozukluk, Şok,
- ✓ Karın ağrısı, İshal,
- ✓ Bulantı ve/veya kusma,
- ✓ Nörolojik semptomlar,
- ✓ Kateter enfeksiyonu şüphesi,
- ✓ Yeni ortaya çıkan akciğer infiltrasyonu,
- ✓ Allojeneik nakil hastası

N Engl J Med 341:305–311

N Engl J Med 341:312–318

FEN Hastasının ayaktan/oral tedavisi mümkün mü?

Lenfomalı hastalarda 68 FEN epizodu: Oral pefloksasin + AMC
Sonuç: >%80 başarı, 1 ölüm.

Ann Oncol 1991; 2:485–7.

122 epizod. 60' ı oral tedavi: ofloksasin 2x400mg.

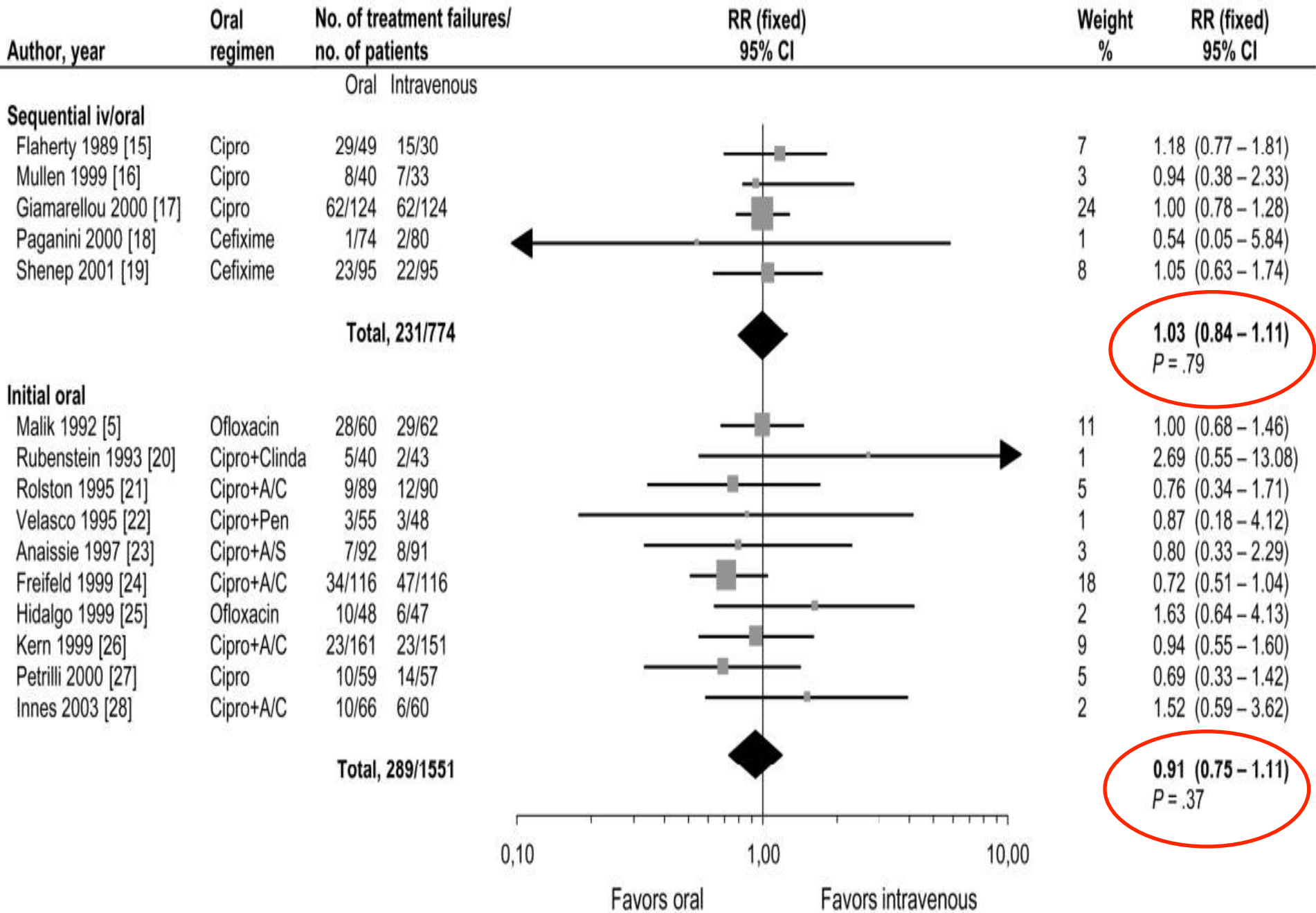
Başarı oranı %77 vs %73. Ölüm:4

Lancet 1992; 339:1092–6

169 FEN epizodu. Oral ofloksasin 2x400mg

Ayaktan hastalarda başarı:%77, yatış:%21, ölüm:4

Am J Med 1995; 98:224–31.



Clinical practice patterns of managing low-risk adult febrile neutropenia during cancer chemotherapy in the USA

Alison Freifeld • Jayashri Sankaranarayanan •
Fred Ullrich • Junfeng Sun

ABD' de onkologların %82' si ayaktan oral tedavi veriyor.
En sık levofloksasin, siprofloksasin + AMC kullanılıyor.

Support Care Cancer 2008 Feb;16(2):181-91.

IDSA önerisi:

Düşük riskli hastalar oral yolla tedavi edilebilir (A-II)

Düşük Riskli FEN Hastasında Tedavi Seçenekleri

A. İkili Tedavi:

Siprofloksasin + AMC veya Klindamisin

B. Tek ilaçla tedavi:

Yeni kinolon (levofloksasin, moksifloksasin, gatifloksasin)

İkili Tedavi

Avantajları:

Daha geniş spektrum (öz. *P.aeruginosa*)

Direnç gelişiminin önlenmesi

Olası sinerjistik etki

Dezavantajları:

Daha pahalı

Gastrik yan etkiler daha fazla

Hasta uyumu daha zor

Beta-laktam allerjisi olanlarda kullanım?

Yeni kinolonla tekli tedavi:

Avantajı:

Hasta uyumu kolay (günde tek doz verilebilir)

Yan etkiler daha az

Ucuz

Dezavantajı:

Pseudomonas' a siprofloksasin kadar etkili değil.

Dirençli bakteri seçilebilir.

Oral gatifloksasin ile başarı: %95. Ölüm:0

Cancer 2006;106(11):2489-94

Oral moksifloksasin ile başarı: %91. Ölüm:0

Cancer 2005;103:2629-35.

Oral levofloksasin vs İV pip-tazo: Başarı %94.1. Ölüm:1

Int J Hematol. 2004;79(1):74-8.

IDSA önerisi:

Siprofloksasin + Amoksisilin-klavulonat (A-I)

Yeni kinolonlarla monoterapi (B-III)

Siprofloksasin + Klindamisin (B-III)

Kinolon profilaksisi alanlarda oral kinolon kullanılmamalı (A-III)

Genel Prensipler:

1. Hastaların risk skorlaması büyük dikkatle yapılmalı. Klinik odak varsa veya kinolon profilaksisi alıyorsa uygulanmaz.
2. Hastaların sosyokültürel düzeyleri, ev ortamları uygun olmalı
3. Haftada yedi gün, 24 saat hizmet veren radyoloji, laboratuvar ve acil servis olanakları sağlanmalıdır.
4. Bu konuda bilgi ve tecrübe sahibi klinisyen, hemşire ve teknisyenden oluşan bir ekip kurulmalıdır.
5. Uygun antibiyotik tedavisi, hasta ve epidemiyolojik veriler gözetilerek seçilmelidir.

6. Antibiyotiklerin ilk dozu hastanede verilmeli, hasta 2-12 saat gözlem altında tutulmalı.
Hastane ve ev ortamında gerekli düzenlemeler yapılmalı.
7. Tedavinin ilk 3-5 günü, deneyimli personel günde en az bir kez hastayı evde ziyaret etmelidir!!! Sonra telefonla haber alınabilir.
8. Hastanın hangi durumlarda tedavisinin değiştirileceği, hangi durumlarda ekibi arayacağı veya hastaneye geleceği sıkı kriterlerle belirlenmeli: Ateşin devamı (3-5 gün), oral alımın bozulması, kan kültürlerinde üreme olması.
9. Hasta doğru ve açık bir şekilde bilgilendirilmeli.

Yüksek Riskli Hastada Antibakteriyel Tedavi

FEN hastaları 3 grupta incelenir:

1. Ateş nedeni belirlenemeyenler (1/3): “NBA”
2. Enfeksiyonun klinik bulguları tespit edilenler (1/3): “KDE”
3. Ateş nedeni mikroorganizmanın üretildiği hastalar (1/3): “MDE”

Yüksek Riskli Hastada Antibakteriyel Tedavi

Seçilecek ajan etkeni ıskalamamalı!!!

“Başlangıç tedavisi uygunsuz olan kanser hastalarında sonuç anlamlı olarak daha kötü”

Dirençli bakteriler

(ESBL pozitif veya karbapenemaz üreten enterikler,

MDR *Pseudomonas spp*, *Acinetobacter spp.* vb)

söz konusu olduğunda başlangıç tedavisinin

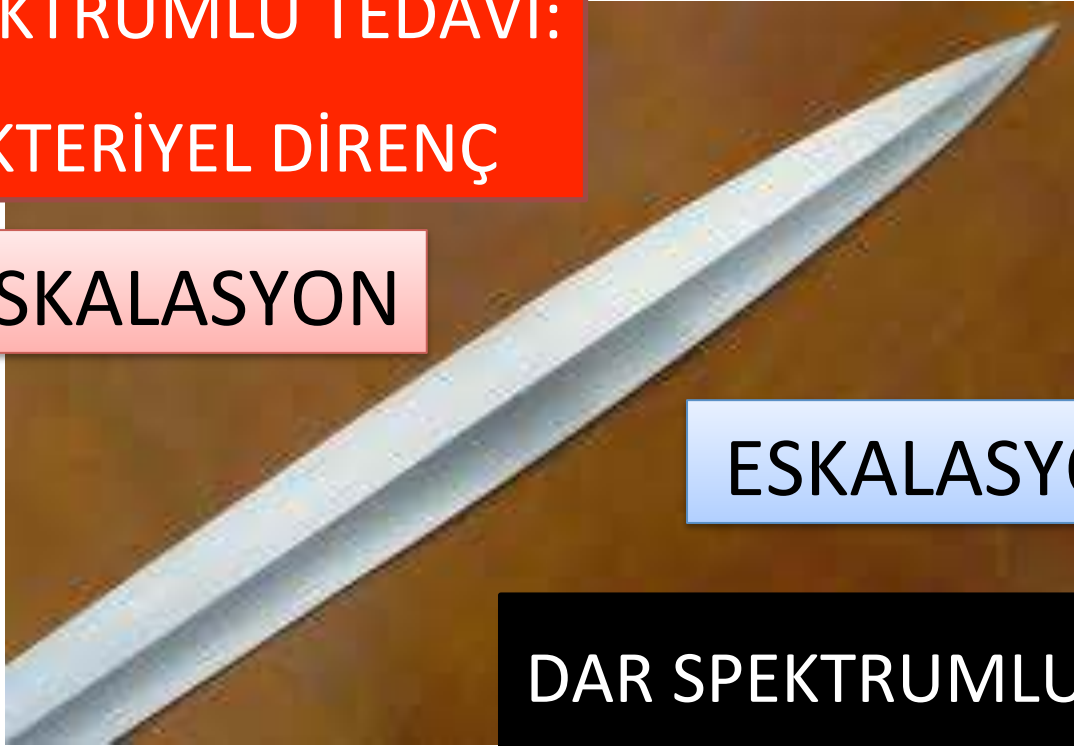
uygunsuz olma olasılığı daha yüksek: %2-9 vs %31-69

**GENİŞ SPEKTRUMLU TEDAVİ:
ANTİBAKTERİYEL DİRENÇ**

DE-ESKALASYON

ESKALASYON

**DAR SPEKTRUMLU TEDAVİ:
HASTA KAYBI**



DE-ESKALASYON

vs

ESKALASYON

Yüksek riskli hastada antibakteriyel tedavi seçerken;

1. Ünitedeki etken dağılımı ve direnç yapısı
2. Hastada dirençli mikroorganizma ile infeksiyon olasılığı
3. Hastanın klinik durumunun ağırlığı

gözetilmelidir...

1. Ünitelerdeki etken dağılımı ve direnç yapısı

Dirençli bakteriler yakın takip edilmeli (surveyans)

➤ ESBL veya karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae*

➤ Dirençli non fermentatifler

Pseudomonas spp, Acinetobacter spp, Stenotrophomonas spp

➤ Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)

➤ Vankomisin dirençli enterokok (VRE)

Sıklığın yüksek olduğu üniteler: de-eskalasyon

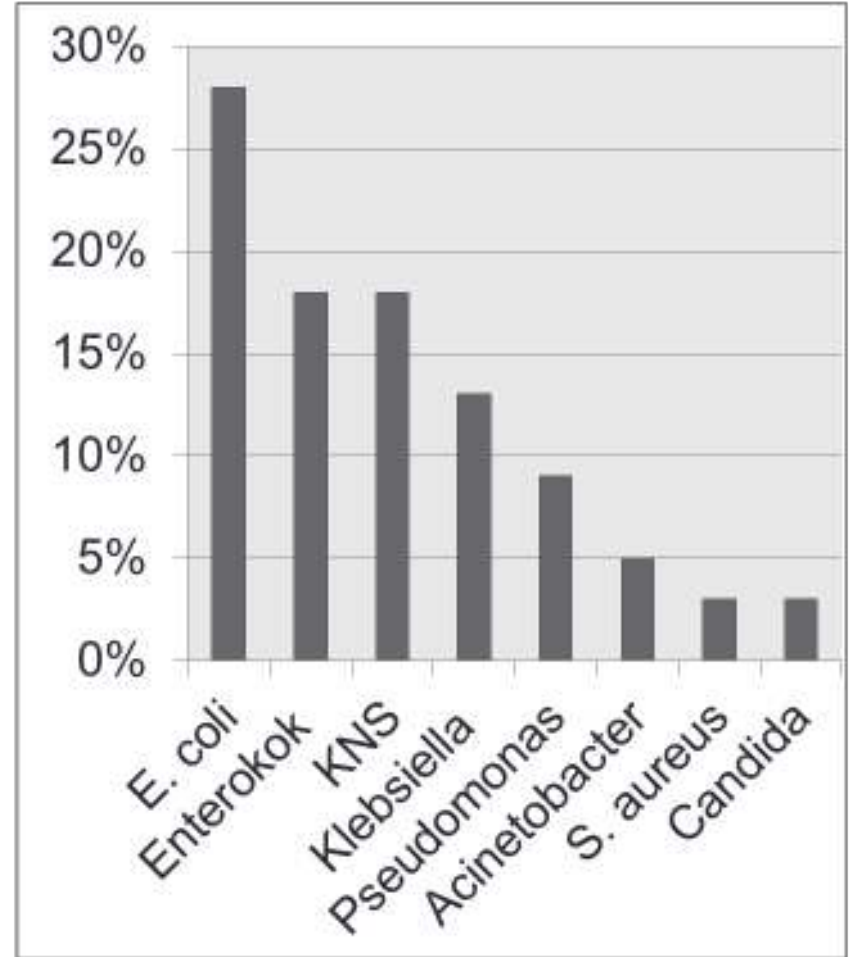
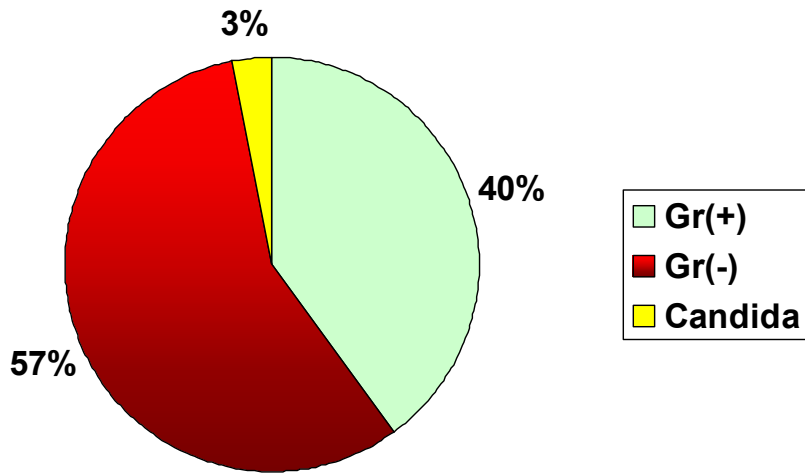
Sıklığın düşük olduğu üniteler: eskalasyon

Düşük ???

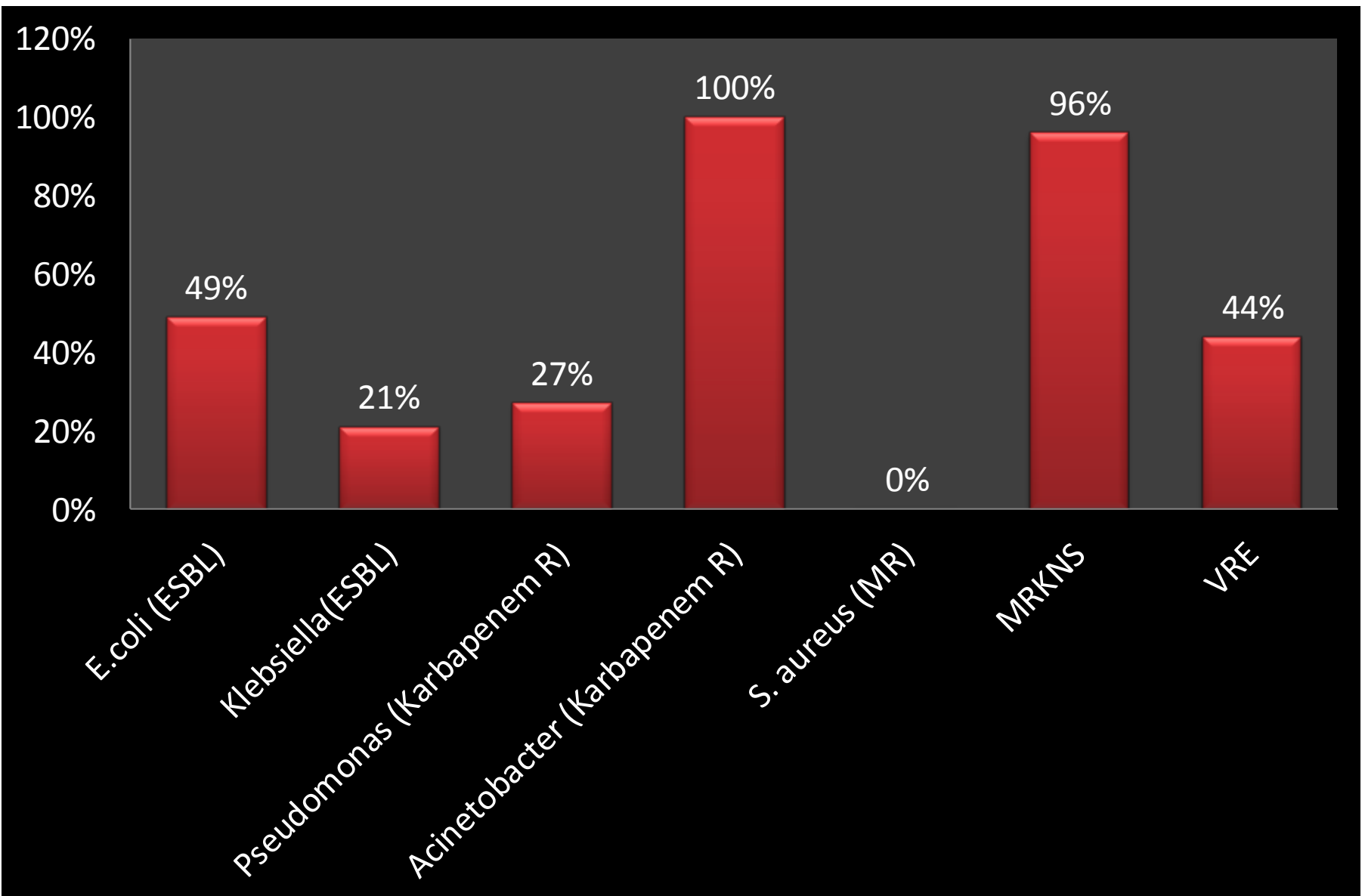
Yüksek ???

Ege Hematoloji Sürveyans 2015

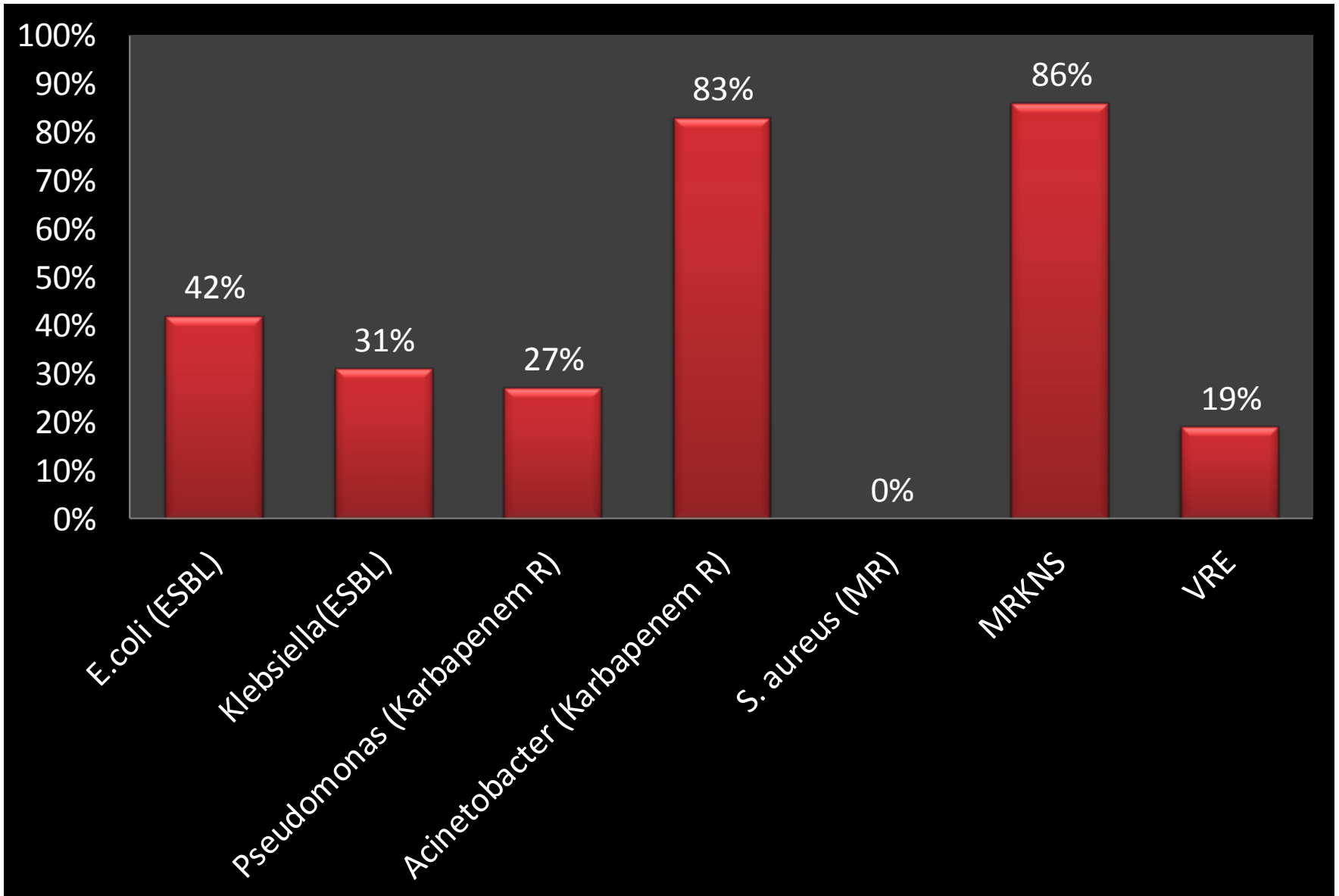
MDE :134
İFE :22



EÜTF 2013 Direnç



EÜTF 2015 Direnç



2. Hastada dirençli mikroorganizma ile infeksiyon olasılığı

- ✓ Hastanın dirençli morganizma ile kolonize olması (tarama kültürleri!)
- ✓ Geniş spektrumlu AB (öz. 3 kuşak SF) kullanmış olması (son bir ay)
- ✓ Ağır hastalığının olması (son dönem kanser, sepsis, pnömoni)
- ✓ Hastane kökenli infeksiyon
- ✓ Uzun süre hastanede yatış ve/veya sık hastaneye yatış
- ✓ Üriner kateterinin olması
- ✓ İleri yaş
- ✓ Yoğun bakım ünitesinde takip edilmiş olması

3. Hastanın klinik durumunun ağırlığı

- ✓ Şok, hemodinamik bozukluk, hipotansiyon, bilinç kaybı
- ✓ Lokalize infeksiyon (pnömoni, enterit, kateter infeksiyonu)
- ✓ Uzun süreli ve ağır kemik iliği yetmezliği (dirençli hastalık)
- ✓ Ek hastalıklar/durumlar (kanama, dehidratasyon, organ yetmezliği)
- ✓ İleri (>60y) yaş

ESKALASYON: BII

Birincil FEN atağında dirençli morg. nadir görülen merkezler

Dirençli bakteri ile kolonizasyon yoksa

Dirençli bakteri ile geçirilmiş infeksiyon yoksa

Hastanın klinik tablosu ağır /komplike değilse

1. Antipsödomonal sefalosporinler (sefepim, seftazidim) **(AI)***
2. Piperasilin-Tazobaktam **(AI)**
3. Tikarsilin-klavulonat
4. Sefaperazon-Sulbaktam
5. Piperasilin+Gentamisin

*: ESBL sıklığı yüksek merkezlerde kullanılmamalı (BII)

DE-ESKALASYON: **BII**

Birincil FEN atağında sıklıkla dirençli morg. görülen merkezler

Dirençli bakteri ile kolonizasyon varlığı

Dirençli bakteri ile geçirilmiş infeksiyon öyküsü

Hastanın klinik tablosunun ağır/komplike olması

1. Tek başına karbapenem (**BII**)*
2. Antipsödomonal beta-laktam + aminoglikozit/kinolon (**BIII**)**
3. Kolistin + beta-laktam ± rifampisin (**BIII**)
4. Anti- Gram pozitif ajan (risk varsa) (**CIII*****)

*: Karbapenemlerin ilk basamak ajan olarak önerildiđi durumlar:

Ağır hastalar (septik-şok tablosu) **(BII)**

veya

Dirençli GNAB ile kolonizasyon veya geçirilmiş infeksiyon **(BII)**

veya

Birincil FEN atağında ESBL üreten bakteri sıklığı yüksek ise **(BIII)**

Karbapenemler/de-eskalasyon
infeksiyon kontrol uygulamalarının yerini tutmaz!!!

** : Aminoglikozit içeren kombinasyonların uygulanacağı durumlar

1. Ağır hasta (ağır sepsis veya septik şok vb) **(BIII)**
2. Dirençli nonfermentatif bakterilerle infeksiyon riski yüksekse **(BIII)**
 - epidemiyolojik veriler
 - kolonizasyon/infeksiyon öyküsü
 - son bir ay içerisinde karbapenem kullanımı

***:Dirençli Gram pozitiflere etkili ajan eklenmesi gereken durumlar

- ✓ Hipotansiyon veya ağır sepsis/septik şok varsa,
- ✓ Kan kültüründe Gram pozitif bakteri üremesi varsa,
- ✓ MRSA veya VRE kolonizasyonu varsa,
- ✓ Katetere bağlı infeksiyon bulguları varsa
- ✓ Deri ve yumuşak doku infeksiyonu bulguları varsa
- ✓ Akciğer infeksiyonu radyolojik olarak gösterilmiş hastalara



CIII

Hasta 72-96. saatte değerlendirilmeli:

1. Eğer mikroorganizma üredi ise:

Duyarlılık sonucuna göre spektrum daraltılmalı **(AI)**

Dirençli Bakteri	Tedavi seçeneği
Karbapenem R <i>Enterobacteriaceae</i>	*Kolistin/polimiksinB BII , *Tigesiklin BIII , *Aminoglikozit BIII , *Fosfomisin CIII
Beta-laktam R <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	*Kolistin/polimiksinB AII *Fosfomisin CIII
Beta-laktam R <i>Acinetobacter spp</i>	*Kolistin/polimiksin B BIII *Tigesiklin BIII
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	TMP-SMZ AI , FQ (cip veya moks) BII , Tik-Klav BII , Kombinasyon (TMP-SMZ + Caz veya Tik-Klav) CIII

*: tercihen kombinasyonla kullanılmalı

Dirençli Bakteri	Tedavi Seçeneği
Vankomisin R <i>E. faecalis</i>	Linezolid AII Daptomisin BII Tigesiklin BIII
Vankomisin R <i>E. faecium</i>	Linezolid AII Tigesiklin BIII Quinupristin/Dalfopristin BIII
Vankomisin I <i>S. aureus</i>	Linezolid AII Daptomisin BII Tigesiklin BIII Quinupristin/Dalfopristin BIII

DE-ESKALASYON

Hasta kötüleşiyor



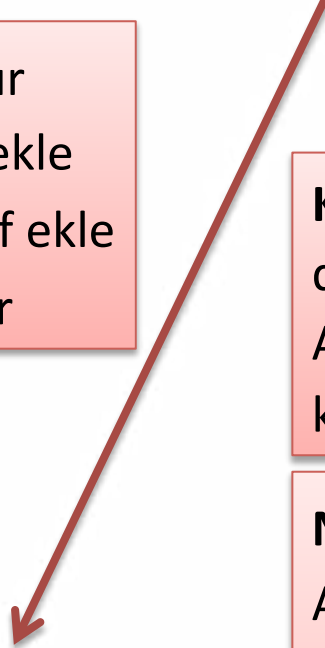
Tanı testlerini detaylandır
Kolistin/Anti-Gram ngtf ekle
Risk varsa Anti-Gram pztf ekle
Fungal ve viral inf. araştır

BIII

Başladığın tedaviye devam et

BIII

Hasta başlangıçta ağır
ancak kötüleşmiyor



KDI: Ab uygunluğunu değerlendir
AG/FQ/Kolistin kesmeyi düşün **BIII**

NBA: AG/FQ/Kolistin/
Anti Gpstf ajanı kes
BIII
Spektrumu daralt **BIII**
>48s ateşsiz ise Ab kesmeyi düşün **BII**

Hasta başlangıçta stabil
Halen stabil



Ateş yok



Ateş var



Tanı testlerini detaylandır, mantar ve diğer inf. düşün
KDI: Ab uygunluğunu değerlendir **BIII**

NBA: AG/FQ/Kolistin/
Anti Gpstf ajanı kes
BIII
Aynı beta-laktamla devam et veya spektrumu daralt **BIII**

ESKALASYON

Hasta kötüleşiyor



Tanı testlerini artır
Karbapnm ± AG/FQ/Kolistin başla
Risk varsa anti-Gram pozitif ekle
Fungal ve viral inf. araştır

BII

Hasta klinik olarak stabil



Klinik kanıtlı inf



Antibiyotiklerin
uygunluğunu
değerlendir

BIII



Nedeni belirsiz ateş



Ateş yok



Antibiyotikleri
değiştirme
Hasta >48s
ateşsizse Ableri
kesmeyi düşün

BII



Ateş var



Antibiyotikleri
değiştirme
Tanı testlerini
detaylandır

BII

Antibiyotik tedavi süreleri:

- ✓ Etken/Odak varsa en azından nötrofiller çıkana kadar (≥ 500) veya gerekirse daha uzun süre verilmeli (B-III).
- ✓ Etken/odak yoksa nötrofiller çıkana kadar (≥ 500) (B-II)
- ✓ Tüm bulguları düzelen ancak halen nötropenik olan hastalarda İV tedavi kesilerek oral kinolon profilaksisi verilebilir (C-III)

IDSA rehberi, Clinical Infectious Diseases 2011;52(4):e56–e93

Başlangıçtan beri stabil olan NBA hastalarında 72s İV tdv sonunda;
hasta 48 saattir ateşsizse antibiyotikler kesilebilir **(BII)**

Hasta halen nötropenik ise 24-48 saat gözlem altında tutulmalı, ateş tekrarlar ise vakit kaybedilmeden kültürler alınıp Ab başlanmalı.

ECIL 4, Haematologica 2013;98(12): 1826-35

Teşekkür ederim