

# FEBRİL NÖTROPENİK HASTADA ANTİBAKTERİYEL TEDAVİ

Dr. Alpay AZAP

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon 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,<sup>1</sup> Eric J. Bow,<sup>9</sup> Kent A. Sepkowitz,<sup>2</sup> Michael J. Boeckh,<sup>4</sup> James I. Ito,<sup>5</sup> Craig A. Mullen,<sup>3</sup> Issam I. Raad,<sup>6</sup> Kenneth V. Rolston,<sup>6</sup> Jo-Anne H. Young,<sup>7</sup> and John R. Wingard<sup>8</sup>

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

## GUIDELINE ARTICLE

### **Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4<sup>th</sup> European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011)**

Diana Averbuch,<sup>1</sup> Catherine Cordonnier,<sup>2</sup> David M. Livermore,<sup>3</sup> Małgorzata Mikulska,<sup>4</sup> Christina Orasch,<sup>5</sup> Claudio Viscoli,<sup>4</sup> Inge C. Gyssens,<sup>6,7,8</sup> Winfried V. Kern,<sup>9</sup> Galina Klyasova,<sup>10</sup> Oscar Marchetti,<sup>5</sup> Dan Engelhard,<sup>1</sup> and Murat Akova<sup>11</sup> on behalf of ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ESCMID and ELN

## GUIDELINE ARTICLE

### **European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4<sup>th</sup> European Conference on Infections in Leukemia**

Diana Averbuch,<sup>1</sup> Christina Orasch,<sup>2</sup> Catherine Cordonnier,<sup>3</sup> David M. Livermore,<sup>4</sup> Małgorzata Mikulska,<sup>5</sup> Claudio Viscoli,<sup>5</sup> Inge C. Gyssens,<sup>6,7,8</sup> Winfried V. Kern,<sup>9</sup> Galina Klyasova,<sup>10</sup> Oscar Marchetti,<sup>2</sup> Dan Engelhard,<sup>1</sup> and Murat Akova;<sup>11</sup> on behalf of ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ESCMID and ELN

**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/mm<sup>3</sup>

Eşlik eden ağır semptomlar (hipotansiyon, nörolojik bozukluk vb)

## **Düşük Risk:**

Beklenen nötropeni süresi ≤7 gün, Nötrofil sayısı >100/mm<sup>3</sup>

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

$\geq 21$  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.

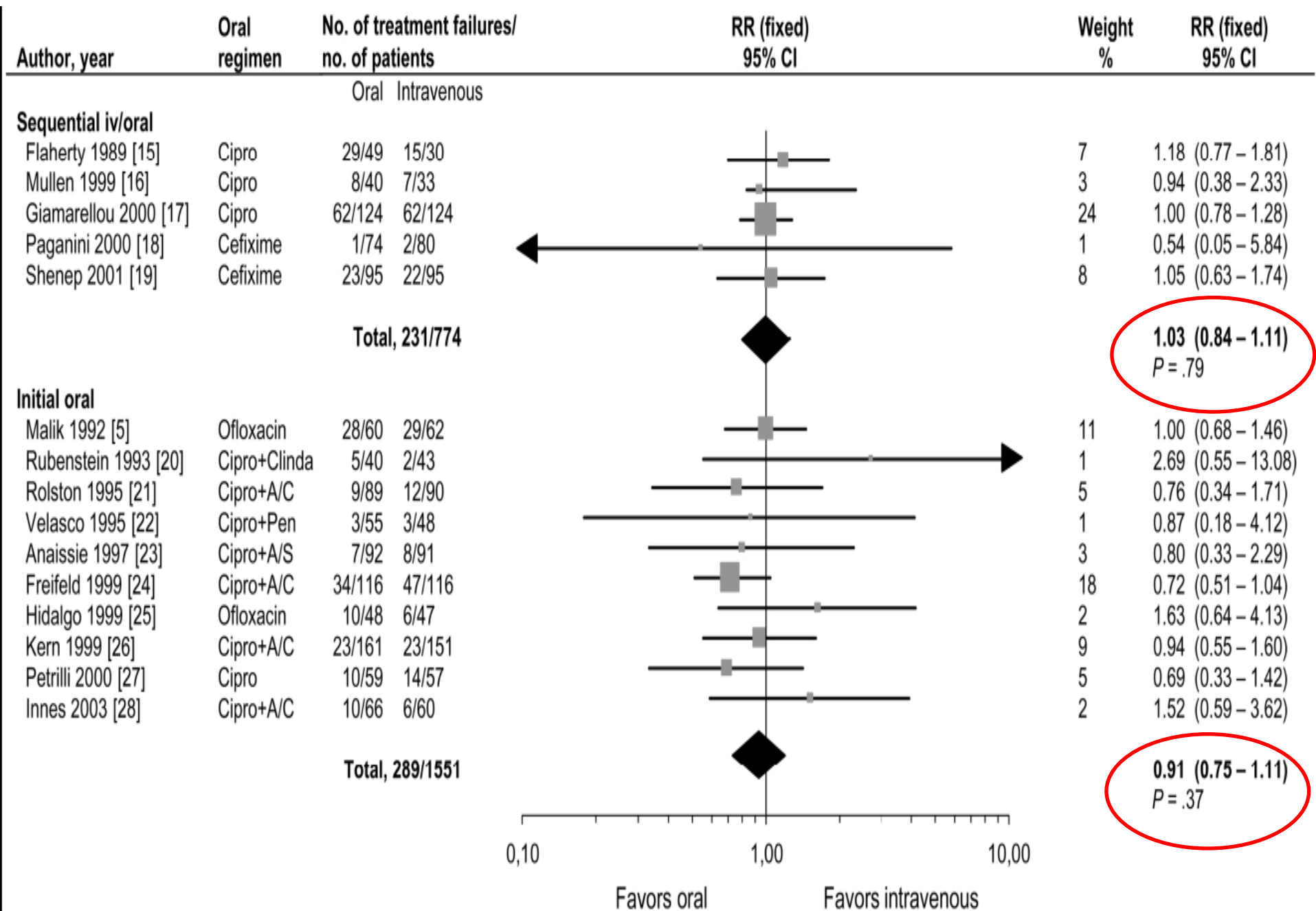
Başarı oranı %77 vs %73. Ölüm:4

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): “FUO”
2. Enfeksiyonun klinik bulguları tespit edilenler (1/3): “CDI”
3. Ateş nedeni mikroorganizmanın üretildiği hastalar (1/3): “MDİ”

# 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

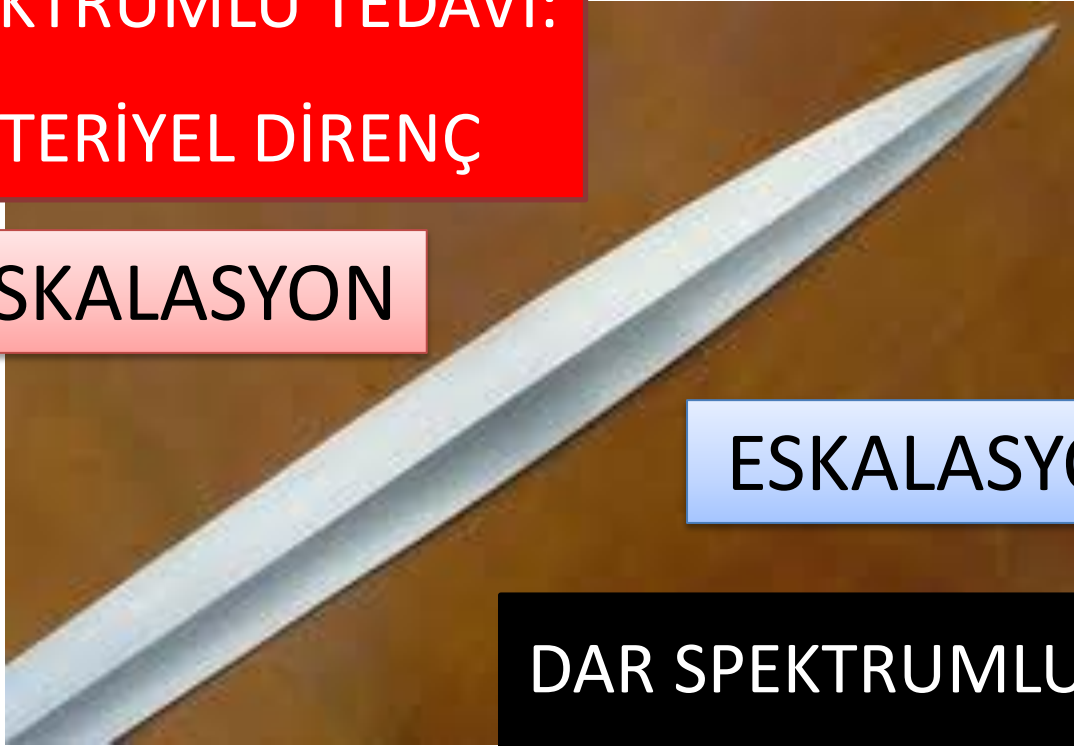
uygunsuz olma olasılığı daha yüksek: %2-9 vs %31-69

GENİŞ SPEKTRUMLU TEDAVİ:  
ANTİBAKTERİYEL DİRENÇ

DE-ESKALASYON

ESKALASYON

DAR SPEKTRUMLU TEDAVİ:  
HASTA KAYBI



DE-ESKALASYON

vs

ESKALASYON

**Yüksek riskli hastada antibakteriyel tedavi seçerken;**

1. Ünitelerdeki etken dağılımı ve direnç yapısı
2. Hastada dirençli morg. 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*

- Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- Vankomisin dirençli enterokok (VRE)

Sıklığın yüksek olduğu üniteler: de-eskalasyon

Sıklığın düşük olduğu üniteler: eskalasyon

Düşük ???

Yüksek ???

## 2. Hastada dirençli morg. ile infeksiyon olasılığı

- ✓ Hastanın dirençli morg. 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)
- ✓ Hastanede yatıyor olma
- ✓ 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  $\pm$  rifampisin (**BIII**)
4. Anti- Gram pozitif ajan (risk varsa) (**CIII**\*\*\*)

**\*: Karbapenemlerin ilk basamak ajan olarak önerildiği 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<br><i>Enterobacteriaceae</i>      | *Kolistin/polimiksinB <b>BII</b> ,<br>*Tigesiklin <b>BIII</b> , *Aminoglikozit <b>BIII</b> , *Fosfomisin <b>CIII</b>               |
| Beta-laktam R<br><i>Pseudomonas aeruginosa</i> | *Kolistin/polimiksinB <b>AII</b><br>*Fosfomisin <b>CIII</b>                                                                        |
| Beta-laktam R<br><i>Acinetobacter spp</i>      | *Kolistin/polimiksin B <b>BIII</b><br>*Tigesiklin <b>BIII</b>                                                                      |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>            | TMP-SMZ <b>AI</b> , FQ (cip veya moks) <b>BII</b> , Tik-Klav <b>BII</b> ,<br>Kombinasyon (TMP-SMZ + Caz veya Tik-Klav) <b>CIII</b> |

\*: tercihen kombinasyonla kullanılmalı

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

# DE-ESKALASYON

Hasta kötüleşiyor



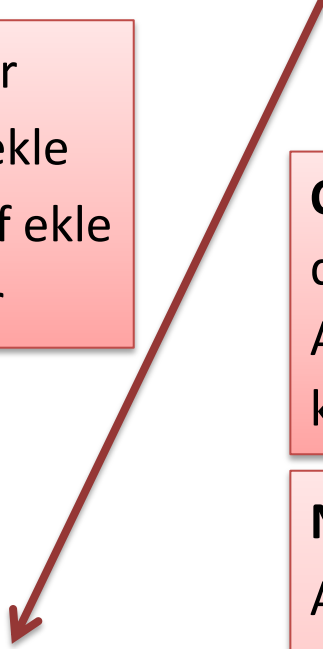
Tanı testlerini detaylandır  
Kolistin/Anti-Gram ngtf ekle  
Risk varsa Anti-Gram pztf ekle  
Fungal ve viral inf. araştır

**BIII**

Başladığın tedaviye devam et

**BIII**

Hasta başlangıçta ağır  
ancak kötüleşmiyor



**CDI:** Ab uygunluğunu  
değerlendir  
AGA/FQ/Kolistin  
kesmeyi düşün **BIII**

**NBA:**  
AGA/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  
**CDI:** Ab uygunluğunu  
değerlendir **BIII**

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



# ESKALASYON

Hasta kötüleşiyor



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

BII

Hasta klinik olarak stabil



Klinik kanıtlı inf



Nedeni belirsiz ateş



Ateş yok



Ateş var



Antibiyotiklerin  
uygunluğunu  
değerlendir

BIII



Antibiyotikleri  
değiştirme  
Hasta >48s  
ateşsizse Ableri  
kesmeyi düşün

BII



Antibiyotikleri  
değiştirme  
Tanı testlerini  
detaylandır

BII

## Antibiyotik tedavi süreleri:

- ✓ Etken/Odak varsa en azından nötrofiller çıkana kadar ( $\geq 500$ ) veya gerekirse daha uzun süre verilmeli (B-III).
- ✓ Etken/odak yoksa nötrofiller çıkana kadar ( $\geq 500$ ) (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**

OLGU:

35 yaşında kadın yeni tanı AML hastası.

Ateş yakınması nedeniyle başvurduğu acil serviste tanı alıyor.

FEN Protokolü: Pip-tazo + Amikasin başlanıyor.

Tedavinin 5. günü ateş (39.5°C) devam ediyor.

İmipenem tedavisine geçiliyor.

Acil serviste kateter takılmış. İnflamasyon yok.

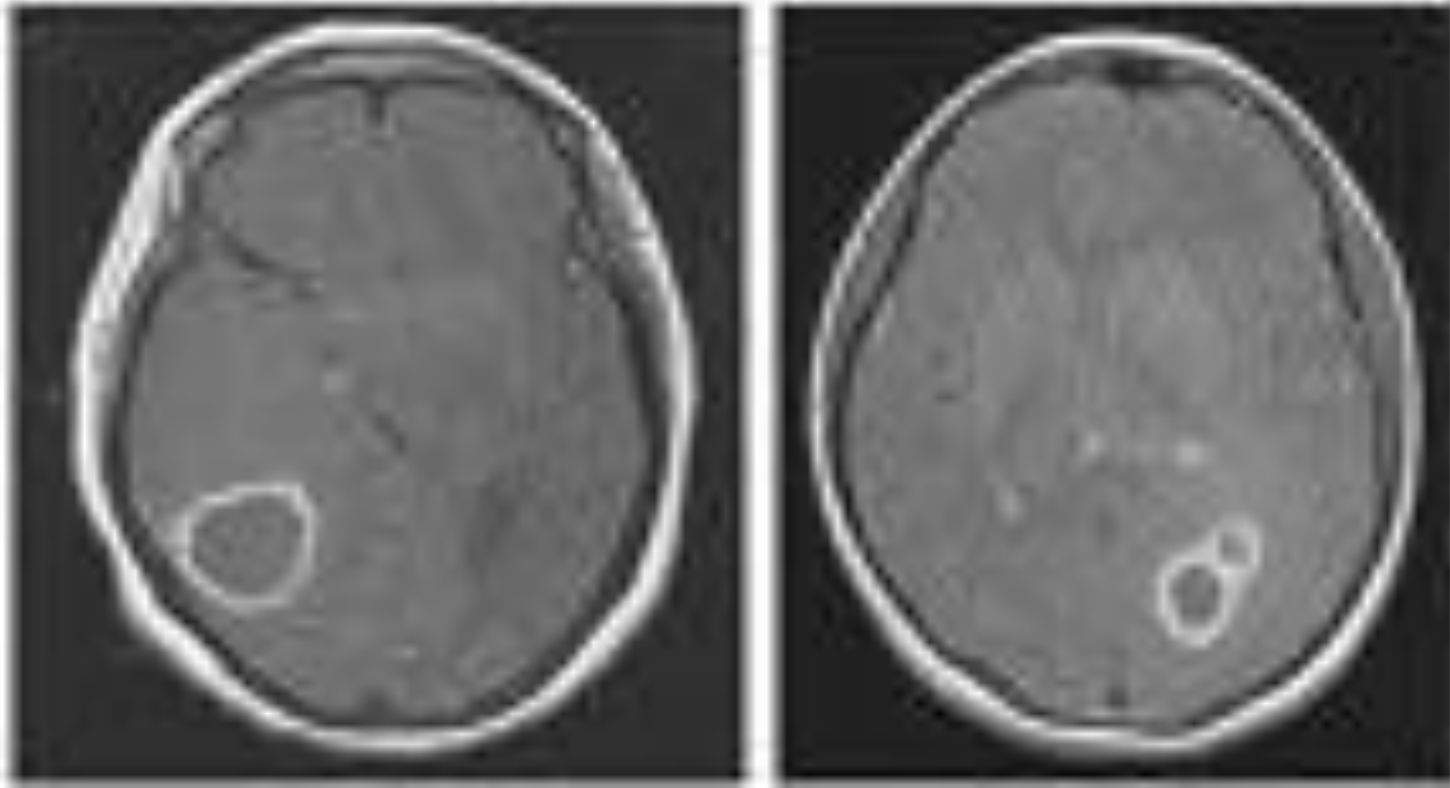
İmipenem tedavisinin 3. günü ateş devam ediyor.

Hastaya FEN protokolü gereği ampirik antifungal tdv. başlanır.

Ertesi gün çekilen PA akciğer grafisi



Hastanın nöbetleri olması üzerine kranial BT çekilir:



İki gün sonra kan kültürleri:

6 adet kan kültüründe *Staphylococcus aureus* üremesi var.

FM:

Kalpte 3/6 dereceden sistolik ve 2/6 dereceden diyastolik üfürüm

Ekokardiyografi:

Aort ve triküspit kapaklarda vejetasyonlar.

TANI: İnfektif endokardit. Metastatik abseler.

# TEŞEKKÜRLER.....

