

FEN TEDAVİSİNDE GENEL ANTİBİYOTERAPİ EĞİLİMİ

Prof. Dr. Esin ŞENOL

**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD**



Fen Antibiyotik Kullanımında Yeni Karşılaşılan Problemler

- ✿ Gr (+) bakteri sıklığında artış
- ✿ Gr (-) bakterilerde, ESBL nedeni ile direnç
- ✿ Antibiyotik dirençli patojen sıklığında artış
(*Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter spp.*)
- ✿ Kullanılan antibiyotiklere direnç
- ✿ Kullanılan tedavilerin istenen etki spektrumunu sağlamaması

Febril Nötropenik Hastalarda Antibakteriyel Tedavi Seçeneklerinin Değerlendirilmesi



Çok merkezli, müdahalesiz, gözlem çalışması



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi –

Prof. Dr. Esin Şenol, Uzm. Dr. Özlem Güzel:

50 hasta



Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi –

Doç. Dr. Orhan Yıldız, Dr. İnci Kılıç, Dr. İlkay Bozkurt:

50 hasta



Kocaeli Üniversitesi Araştırma Uygulama Hastanesi –

Prof. Dr. Ayşe Wilke, Prof. Dr. Birsen Mutlu:

38 hasta



03.06.2009 - 24.11.2009



6. ay ara analiz

Amaç ve Yöntemler

 **FEN ANTİBİYOTERAPİ EĞİLİMLERİ**

 **ANTİBİYOTİKLERİN ETKİNLİK VE GÜVENİLİRLİKLERİ**

 **Hematolojik malignite nedeniyle indüksiyon/konsolidasyon ve KHN hastaları**

 **Tanımlar, olgu rapor formları, monitorizasyon**

 **Değerlendirme: 96. saat ve nötropeni/tedavi sonu ve tedavi sonrası 7. gün**

 **Ateş, sağkalım, nötrofil sayısı, altta yatan hastalık**



Etkinlik:

From the immunocompromised host society; report of a consensus panel: The design, analysis and reporting of the clinical trials on empirical antibiotic management of the neutropenic patient. *J Infect Dis 1990;161:397-401*

Hughes WT, Pizzo PA, Wade JC, et al. General guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of febrile episodes in neutropenic patients. *European Guidelines for the Clinical Evaluation of Anti-Infective Drug Products . European Society of Clin Microbiol Infect Dis 1993.*



Toksisite:

Common terminology criteria for adverse events v3.0 (CTCAE) August 9, 2006.

SORU 1:

Empirik antibakteriyel seçiminizi nasıl belirliyorsunuz?

- a) Rehberlere göre, protokolsuz**
- b) Rehberler ve merkezin protokolü var**
- c) Her hasta için deęiřir**
- d) Merkez izolatları ve duyarlılıklara göre**
- e) Dünyadaki ve dięer merkezlerdeki eęilime göre**

Çalışmaya Alınan Hastaların Özellikleri

🌸 **Tablo: 109/138 hasta değerlendirildi**

🌸 **72 (%66) erkek, 37 (% 34)kadın,
ort. yaş: 41.5**

🌸 **31 KHN, 52 AML, 23 ALL**

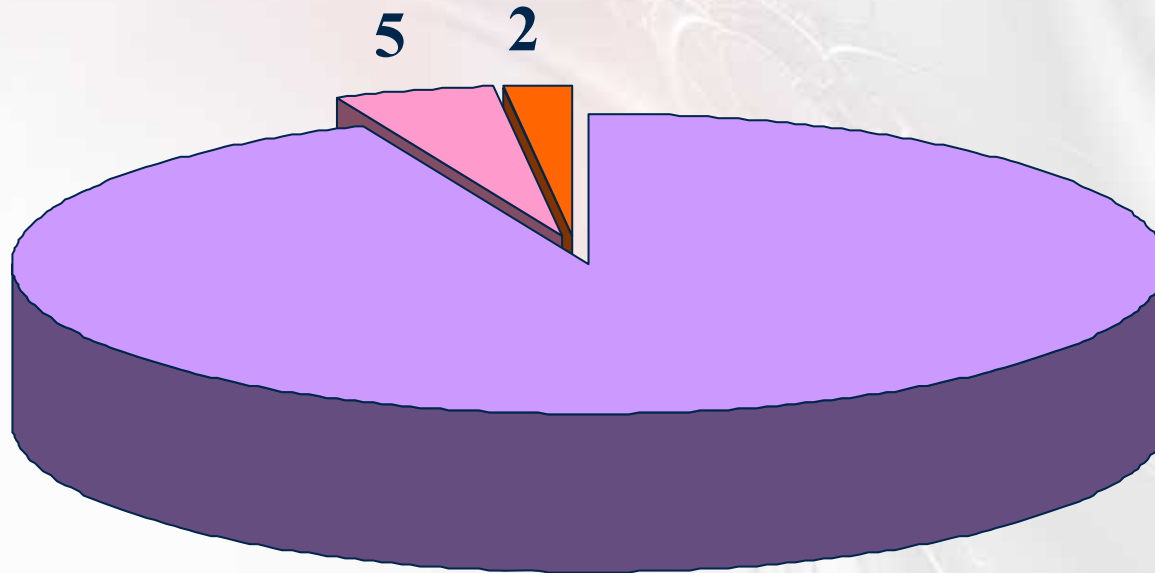
🌸 **Profilaksi : 59/109 (%54)**

Antibakteriyel : 51

Antiviral : 43

Antifungal : 51

Antibakteriyel Tedavi Başlama Endikasyonu



102

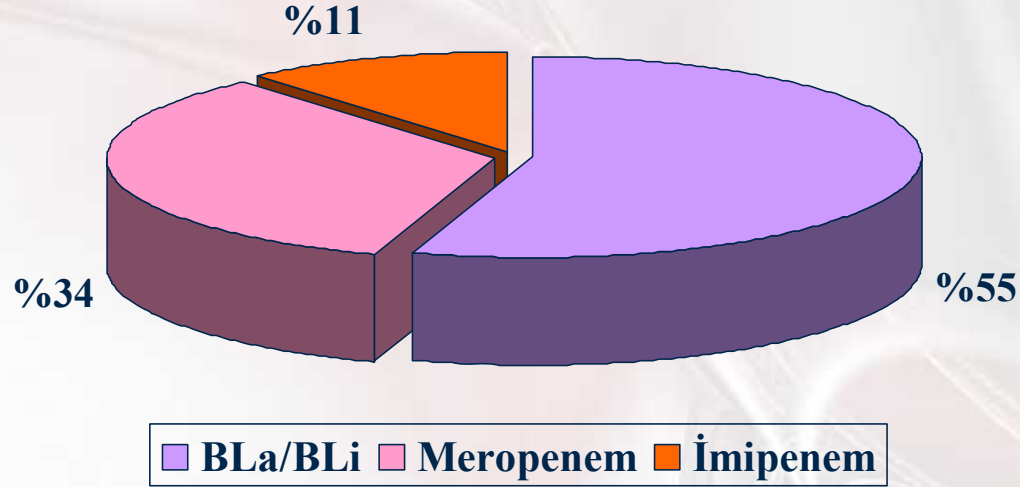


SORU 2:

Empirik antibakteriyel tedavi başlanan hastaların ne kadarında ateş düşer

- a) %75**
- b) %50-%75**
- c) %30-%50**
- d) %30'dan az**

107 Hastaya Verilen Empirik Tedavi Dağılımı



✿ %75 monoterapi, %25 KT

✿ 4. gün ateş düştü + klinik durum düzeldi: %38, yalnızca persistan ateş %21, ölüm 2 hasta: %1.8, yeni bir infeksiyon %35, MDİ: %4

✿ İlk 4 gün modifikasyon → toplam %36

✿ Modifikasyonlar: %26 yeni ajan ekleme, %10 başka tedavi, AFT > %80

Persistan Ateş Sıklığı

- ✿ 3. gün ateşi olanların %50'sinde ateş 5. gün düşüyor
- ✿ 15 yıl önceki çalışmalarda ateş hastaların %35 ↓, %65'in %30-50'si modifikasyonlara cevap veriyor

✿ Corey L, Boeckh M. *N Engl J Med* 2002;346:222

✿ DePauw et al. *Ann Hematol* 1996

Çalışmalarda Ateş Düşme Süresi - Persistan Ateş Sıklığı

- ✿ CAZ+AK → %60
- ✿ PİP/TAZO + AK → %55 (1)
- ✿ 3. gün cevap: MT → %32, KT → %45.7
- ✿ 7. gün cevap: MT → %64.2, KT → %76.6 (2)
- ✿ Hastaların %50'si 5-7 gün (3,4)
- ✿ Ateş düşme süresi yüksek riskli hastalarda 5 gün, düşük riskli hastalarda 2-3 gün (5,6)
- ✿ Empirik Tedavi: %60 iyileşiyor, %20 stabil, %20 kötüleşiyor

✍ (1) EORTC AAC. 1996

✍ (2) Tamura K, et al. CID 2004

✍ (3) DePauw et al. Ann Int Ned 1994

✍ (4) Ramphal et al. AAC 1992

✍ (5) Kern WV. N Engl Med J1999

✍ (6) Peacock JE. Ann Int Med 2002

Antibakteriyel Tedavi Sonu Değerlendirme

- ✿ **109 hasta: 10 ölüm, 2 sevk**
- ✿ **Empirik tedavi etkinliği: %79, ölüm %9**
- ✿ **4 ölüm: infeksiyonla, 1/4 ölüm başlangıç infeksiyonla**
- ✿ **Başlangıç tedaviyle iyileşen hastalarda kullanılan antibiyotikler**
- ✿ **İmipenem: %32, Meropenem: %11, Sef/Sulb:%46.1, Pip/Tazo: %15**

Antibakteriyel Tedavi Sonu Modifikasyonlar

- ✿ Empirik tedavide hiç değişiklik yapılmadı (%51.5)
- ✿ %48.5 modifikasyon
- ✿ Modifikasyonlar: %58 persistan ateş,
%30 dirençli etken,
%36 yeni bir infeksiyon,
%6 ilaç yan etkisi
- ✿ %80 AFT

**ANTİBAKTERİYEL TEDAVİ DEĞİŞİMİ
NEREDEYSE YOK !!!**

Toksisite

 **15 hasta / 19AE**

	n	%
Bulanti	1	0.9
Bulanti-kusma	4	4
Döküntü	7	6
Hepatotoksisite	1	0.9

 **11/19: Olasılıkla veya ilişkili ve 11 hastada ilaç kesildi**

 **1 ölümlle sonuçlanan AE**

SORU:

Ne Zaman Modifikasyon?

- a) Vital bulguların kötüleşmesi**
- b) Antibiyotikle ilişkili yan etki**
- c) Ateş persistansı**
- d) Dirençli patojen**
- e) Klinik iyileşme yok**

En Sık Yaptığınız Modifikasyon?

- a) Karbapeneme geçmek**
- b) AGA eklemek**
- c) Antifungal tedavi**
- d) Glikopeptid eklemek**
- e) Hepsini birden uygulamak**

Modifikasyonlar

 **Persistan ateş:**

3-4. gün %51 AFT, %40 Ab. değişimi

 **MT ise %61 başka antibiyotik**

 **KT ise %42 başka antibiyotik (1)**

 **24-48. saat; %32 GP, %31 GP + KP (2)**

 (1) *Yoshida M, Ohro R. CID 2004;39:11-14*

 (2) *Ziglam HM. Clin Lab Hem 2005;27:374-78*

- ✿ **1951 FEN, randomize çalışmalar**
- ✿ **Modifikasyon %39; %76 kurallı, gece vardiyaları %75 kuralsız, %32 GP'ler**
- ✿ **En çok klinik odak, %70 pulmoner, %50 cilt/yumuşak doku, %44 karın**
- ✿ **Empirik değişimler, izole edilen mog. eradikasyonunda %30 başarısız**
- ✿ **İkincil infeksiyon → nötropeni <28 gün: %21
→ nötropeni >4 hf.: %55**

Gerçekten Ne Zaman Modifikasyon?

- ✿ **Vital bulguların kötüleşmesi**
- ✿ **Antibiyotikle ilişkili yan etki**
- ✿ **Gerçek bir patojen persistansı**
- ✿ **Dirençli patojen, klinik iyileşme yok**
- ✿ **Yeni ateş, yeni patojen, ilerleyen odak**

Bu ya da Benzer Çalışmalar İçin Ne Düşünüyorsunuz?

- a) Gerçek yaşamdan “TİPİK HASTA” örneklediği için değerli**
- b) İşe yaramaz**
- c) Gözlemsel çalışmadan çok epidemiyolojik çalışma gerekli**
- d) Çalışma çalışmadır**
- e) Ben de katılmak isterim**