

ATEŞLİ NÖTROPENİK HASTALARDA ANTİBİYOTİK UYGULAMALARI-2000

Murat AKOVA

İnfeksiyona ilişkin başka bir belirti bulunmamasına karşın oral yoldan ölçülen vücut ısısı bir kez 38.3°C'yi aşan, bir saatten daha uzun süre 38.0°C'nin üzerinde ateşi saptanan nütropenik hastaların en az % 60'ında daha sonra mikrobiyolojik veya klinik olarak gösterilen infeksiyon ortaya çıkmaktadır (5,8). Bu hastalarda başlangıçtaki tedavinin kültür sonuçları çıkıncaya kadar geciktirilmesi ciddi mortaliteyle sonuçlanabileceğinden, nütropenik bir hastada ateşin odağı saptanamadığı takdirde derhal geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine empirik olarak başlanma zorunluluğu vardır (2-5). Empirik tedavi için belirlenmiş bir "ideal rejim" söz konusu olmamakla birlikte febril nütropenik hastalardaki risk faktörleri değerlendirilerek farklı türde tedavi yaklaşımlarının uygulanması söz konusu olabilir. Bu amaçla nütropenik ateşli hastalar yüksek riskli ve düşük riskli olmak üzere başlıca iki gruba ayrılırlar (9-12,14). Yüksek riskli grup, altta yatan hematolojik kanseri (akut lösemi, lenfoma gibi) olan, yoğun kemoterapi almış veya alması planlanan, sonuçta beklenen nütropeni süresi 10 gün veya daha uzun olan ve bu dönemin büyük kısmında PNL sayısının <100/mm³ olduğu hastalardan oluşmaktadır (7,11,14). Bu gruptaki hastalarda çoğu kere ciddi mukozit, diyare, perianal infeksiyon, yaygın sellülit ve pnömoni gibi asıl tabloya eşlik eden hastalıklar, bazen de kardiyopulmoner yetersizlik, hipotansiyon veya organ disfonksiyonuna işaret eden diğer bulgular mevcuttur. Düşük risk grubu ise, genellikle altta yatan kanserleri remisyonunda olan veya son aldığı kemoterapiden bu yana nütropeninin düzelmesi için yeterince zaman geçmiş, klinik olarak genel görünümü iyi, yukarıda sayılan asıl tabloya eşlik eden hastalıklardan herhangi birini taşımayan ve kemik iliği süpresyonunun düzeleceğine ilişkin verilerin olduğu (PNL sayısı >100 mm³ veya trombosit sayısı 75,000/mm³) hastalardan oluşur (9-11,13,14).

Başlangıçtaki empirik antibakteriyel tedavi için "Infectious Disease Society of America (IDSA)" ve "European Organization for Research and Treatment of Cancer-International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (EORTC-IATCG)" tarafından esas olarak üç alternatif rejim önerilmektedir (11,12,14). Bu iki kuruluşun önerileri arasında bazı farklılıklar olmakla birlikte, bu önerilerin dayandıkları temel noktalar birbirinin aynıdır (Tablo).

1. Monoterapi: Bu amaçla bir 3. veya 4. kuşak sefalosporin (seftazidim, sefepim gibi) veya bir karbapenem türevi (imipenem veya meropenem) veya bir beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonu (tazobaktam-piperasilin) kullanılabilir (6,11,12,14). Monoterapi uygulanacak hasta grubunda beklenen nütropeni süresinin 10 günden az olması ve hastanın PMNL sayısının 100/mm³'ün altına düşmemesi gereklidir.

2. Aminoglikozid-antipsödomonal beta-laktam kombinasyonu (Duoterapi): Bir aminoglikozid antibiyotikle (amikasin, gentamisin, tobramisin, netilmisin), yukarıda sayılan beta-laktam antibiyotiklerden birinin kombine halde kullanılmasıdır. Bu kombinasyondaki aminoglikozid antibiyotiğin günlük toplam dozu bir defada verilebilir. Aminoglikozid antibiyotikler birarada verildiklerinde beta-laktam antibiyotikleri inaktive edeceklerinden,

Tablo. Febril nötropenik hastalara başlangıçta verilecek empirik tedavi şemaları ve endikasyon grupları.*

Monoterapi önerilen hastalar

Granülosit sayısı 100-1000/mm³
Beklenen nötropeni süresi <10 gün
Komplikasyon yok

Kombinasyon tedavisi verilecek hastalar

Granülosit sayısı <1000/mm³, ancak <100/mm³ olması bekleniyor
Beklenen nötropeni süresi ≥10 gün
Komplikasyon yok

Kombinasyon tedavisi+glikopeptid önerilen hastalar

Granülosit sayısı <1000/mm³, ancak <100/mm³ olması bekleniyor
Beklenen nötropeni süresi ≥10 gün
Aşağıda sayılan komplikasyon veya koşullardan biri veya daha fazlası var

Hipotansiyon
ARDS ("Adult respiratory distress syndrome")
IV kateter giriş yerinde inflamasyon veya tünel infeksiyonu
Tekrarlayan febril nötropenik atak
Ağır mukozit
Kinolon profilaksisi kullanımı
Penisilin ve sefalosporine dirençli pnömokok veya metisiline dirençli stafilokokla kolonizasyon

*Tedavide kullanılacak antibiyotikler için metne bakınız.

bu iki grup antibiyotik farklı zamanlarda (en az yarım saat aralıkla) intravenöz olarak uygulanmalıdır. Kombinasyon tedavisi uygulanacak hasta grubunda ağır nötropenin (PMNL <100/mm³) 10 gün veya daha uzun süre devam etmesi beklenir. Kombinasyon tedavisi *P.aeruginosa*'nın etken olma olasılığının yüksek olduğu hastaneler için de iyi bir seçenektir.

3. İlk iki tedaviye glikopeptid antibiyotik eklenmesi: Başlangıçtaki empirik tedaviye glikopeptid antibiyotik (vankomisin veya teikoplanin) eklenmesinin hastalardaki mortaliteyi etkilemediği gösterilmiştir. Buna karşın beklenen ağır nötropeni süresi 10 günden fazla olan hastalarda ek olarak tabloda gösterilen komplikasyonlardan veya koşullardan biri varsa empirik tedaviye bir glikopeptid antibiyotiğin eklenmesi gereklidir. Bu tür bir yaklaşım özellikle ciddi mortalite (~% 20) ile seyreden streptokokkal infeksiyonların önlenmesi açısından yararlıdır. Ancak glikopeptid antibiyotiklerin kullanımında sayılan indikasyonlara sıkı sıkıya bağlı kalınması ve uygunsuz, aşırı kullanımdan kaçınılması gereklidir. Bu sayede gerek streptokoklarda, gerekse stafilokoklarda glikopeptid dirençli suşların seleksiyonu engellenmiş olacaktır. Yakın zamanda tanımlanan, vankomisine duyarlılığı azalmış *S.aureus* suşları eğer febril nötropenik hastalarda infeksiyona neden olursa, çok ciddi tedavi sorunları yaratabilir.

Başlangıçtaki empirik tedavinin başarısı ilk 48-72 saatin sonunda değerlendirilmelidir. Bu sürede eğer infeksiyon etkeni mikroorganizma izole edilirse, tedavi uygun şekilde modifiye edilebilir (11,12,14). Etkenin izole edilemediği, ancak hastanın ateşinin düşüp, genel durumunda düzelleme saptanan ve nötropenisi düzelleme yolunda olan hastalarda parenteral antibiyotikler kesilerek yerine oral kinolon tedavisi (ofloksasin veya siprofloksasin) başlanabilir. Bu dönemde hasta hastaneden taburcu da edilebilir. Ancak bu hastaların gerekli olduğunda kolayca hastaneye ulaşabilecek durumda olmalarına dikkat edilmelidir. Eğer ateşsiz olan hasta hâlâ yüksek risk grubunun özelliklerini taşıyorsa genel durumunun iyi olması halinde bu hastalarda toplam 7-10 gün olacak şekilde başlangıçtaki parenteral

tedavi sürdürülür. Genel durumu bozuk olan hastalarda ise parenteral tedavinin süresi hasta nötropeniden çıkıncaya kadar uzatılır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda başlangıçtan itibaren düşük risk grubunda olan hastalara oral kinolon ve Gram pozitif bakterilere etkili bir beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonunun başlanmasının parenteral tedavi kadar etkin olabileceği gösterilmiştir (10,13). İlk 72 saatin sonunda ateşi süren ve ateşe neden olabilecek olası bir infeksiyon etkeninin saptanamadığı hastalarda, genel durumun iyi olması halinde aynı tedavi 7. güne kadar sürdürülür. Genel durumunda bozulma saptanan hastalarda 3-5. günde başlangıçtaki empirik tedavide değişiklik yapılması planlanmalıdır. Bu değişiklik aminoglikozid almayan hastalarda tedaviye bu antibiyotiğin eklenmesi ve/veya glikopeptid ilavesi şeklinde olabileceği gibi, eğer başlangıçta bir sefalosporin kullanıldıysa bunun yerine bir karbapenem türevi eklenmesi şeklinde de olabilir. EORTC-IATCG bu durumdaki yüksek riskli hastalarda tedaviye bir koloni stimülan faktör (G-CSF veya GM-CSF) eklenmesini önermektedir (11,12,14). Her iki durumda da başlangıçtan itibaren 7. güne kadar ateşi düşmeyen hastalara empirik olarak amfoterisin B verilmesi gereklidir (1,11,14).

KAYNAKLAR

- 1- Akova M: Sistemik fungal infeksiyonların tedavisinde amfoterisin B ve liposomal amfoterisin B kullanımı, *ANKEM Derg* 7:179 (1993).
- 2- Akova M: Kanserli hastalarda infeksiyon hastalıklarının tedavi ilkeleri, *Antibiyotik Bült* 4:10 1994.
- 3- Akova M (moderatör): Kanserli nötropenik hastaya yaklaşım, *Hacettepe Tıp Derg* 26:31 (1995).
- 4- Akova M: Özel konakta infeksiyonlar, "Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds): *İnfeksiyon Hastalıkları*" kitabında s. 291, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul (1997).
- 5- Akova M, Akalın HE: Nötropenik hastalarda ateş, *Hacettepe Tıp Derg* 21:71 (1998).
- 6- Akova M, Akan H, Korten V, Biberoglu K, Hayran M, Ünal S, Kars A, Kansu E: Comparison of meropenem with amikacin plus ceftazidime in the empirical treatment of febrile neutropenia: a prospective randomized multicenter trial in patients without previous prophylactic antibiotics, *Int J Antimicrob Agents* 13:15 (1999).
- 7- Akova M, Hayran M, Uzun Ö, Ünal S, Kars A, Kansu E, Akalın HE and the Hacettepe Infection-Oncology Group (HIOG): Prognostic factors determining the outcome of empirical antibacterial treatment in neutropenic cancer patients with fever, *35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Abstract No. J31, San Fransisco (1995).
- 8- Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ: Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia, *Ann Intern Med* 64:328 (1966).
- 9- Buchanan GR: Approach to treatment of the febrile cancer patient with low risk neutropenia, *Hematol Oncol Clin North Am* 7:919 (1993).
- 10- Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J, Hiemenz S, Hicks JE, Gill V, Steinberg SM, Pizzo PA: A double blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy, *N Engl J Med* 341:305 (1999).
- 11- Gaya H, Klastersky J: Nötropenik hastalardaki bakteriyel infeksiyonlarda empirik tedavi, "Akova M (ed): *Febril Nötropenik Hastaların Tedavisinde Yeni Ufuklar*" kitabında, İstanbul (1998).

- 12- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, Pizzo P, Rolston KV, She-
nep JL, Young LS: 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with
unexplained fever. Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 25:551 (1997).
- 13- Kern W, Cometta A, De Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Gaya H: Oral versus intravenous
antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemot-
herapy, *N Engl J Med* 341:312 (1999).
- 14- Klastersky J: Therapy of infections in cancer patients, "Klastersky J, Schimpff SC, Senn H-J (eds):
Handbook of Supportive Care in Cancer" kitabinda s. 1, Marcel Dekker Inc, New York (1995).