

## ATEŞLİ NÖTROPENİK HASTALARDA ANTİBİYOTİK UYGULAMALARI

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 nötropenik 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, nötropenik 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 nötropenik hastalardaki risk faktörleri değerlendirilerek farklı türde tedavi yaklaşımlarının uygulanması söz konusu olabilir. Bu amaçla nötropenik ateşli hastalar yüksek riskli ve düşük riskli olmak üzere başlıca iki gruba ayrılırlar(9-11). Yüksek riskli grup, altta yatan hematolojik kanseri (akut lösemi, lenfoma gibi) olan, yoğun kemoterapi almış veya alması planlanan, sonuçta beklenen nötropeni süresi 10 gün veya daha uzun olan ve bu dönemin büyük kısmında PNL sayısının  $<100/\text{mm}^3$  olduğu hastalardan oluşmaktadır(7,10,12). Bu gruptaki hastalarda çoğu kere ciddi mukozit, diare, 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 remisyonda olan veya son aldığı kemoterapiden bu yana nötropenin 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  $>100/\text{mm}^3$  veya trombosit sayısı  $>75,000/\text{mm}^3$ ) hastalardan oluşur(9,10,12).

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 (10-12). 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(6,10-12). Monoterapi uygulanacak hasta grubunda beklenen nötropeni süresinin 10 günden az olması ve hastanın PMNL sayısının  $100/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmemesi gereklidir.

**2- Aminoglikozid-antipsödomonal beta-laktam kombinasyonu (Duoterapi):** Bir aminoglikozit antibiyotikle (amikasin, gentamisin, tobramisin, netilmisin), yukarıda sayılan beta-laktam antibiyotiklerden birinin kombine halde kullanılmasıdır. Bu kombinasyondaki aminoglikozit antibiyotik günlük toplam dozu bir defada verilebilir. Aminoglikozid antibiyotikler birarada verildiklerinde beta-laktam antibiyotikleri inaktive edeceklerinden, bu iki grup antibiyotik farklı zamanlarda (en az yarım saat aralıkla) intravenöz olarak uygulanmalıdır. Kombinasyon tedavisi uygulanacak hasta grubunda ağır nötropenin (PMNL $<100/\text{mm}^3$ ) 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.

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

Monoterapi önerilen hastalar

- Granülosit sayısı 100-1000/mm<sup>3</sup>
- Beklenen nötropeni süresi <10 gün
- Komplikasyon yok

Kombinasyon tedavisi verilecek hastalar

- Granülosit sayısı <1000/mm<sup>3</sup>, ancak <100/mm<sup>3</sup> olması bekleniyor
- Beklenen nötropeni süresi ≥10 gün
- Komplikasyon yok

Kombinasyon tedavisi + glikopeptid önerilen hastalar

- Granülosit sayısı <1000/mm<sup>3</sup>, ancak <100/mm<sup>3</sup> 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.

**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(10-12). Etkenin izole edilemediği, ancak hastanın ateşinin düşüp, genel durumunda düzelme saptanan ve nötropenisi düzelme 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.

İlk 72 saatin sonunda ateşi süren ve ateşe neden olabilecek olası bir infeksiyon etkeninin saptanamadığı hastalarda, genel durumunun 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 stimulan faktör (G-CSF veya GM-CSF) eklenmesini de önermektedir(10-12). Her iki durumda da başlangıçtan itibaren 7. güne kadar ateşi düşmeyen hastalara empirik olarak amfoterisin B verilmesi gereklidir(1,10-12).

#### 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 Kitabı*, s.291, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul (1997).
- 5- Akova M, Akalın HE: Nötropenik hastalarda ateş, *Hacettepe Tıp Derg* 21:78 (1988).
- 6- Akova M, Akan H, Hayran M, Korten V, Biberoglu K, Ünal S, and the Meropenem Study Group: Multicenter trial of meropenem versus amikacin plus ceftazidime for the initial empirical treatment of febrile neutropenic patients, *9th International Symposium on Infections in the Immunocompromised Host*, Abstract No.21, Assisi (1996).
- 7- Akova M, Hayran M, Uzun Ö, Ünal S, Kars A, Kansu E, Akalın HE and the Hacettepe Infection-OncologyGroup (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.131, 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- Gaya H, Klastersky J: Nötropenik hastalardaki bakteriyel infeksiyonlarda empirik tedavi, Akova M (ed): *Febril Nötropenik Hastalıkların Tedavisinde Yeni Ufuklar*, (1998).
- 11- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, Pizzo P, Rolston KV, Shenep 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).
- 12- Klastersky J: Therapy of infections in cancer patients, "Klastersky J, Schimpff SC, Senn HJ (eds): *Handbook of Supportive Care in Cancer*" kitabında s.1, Marcel Dekker Inc, New York (1995).