

## FEBRİL NÖTROPENİLİ ÇOCUKLARDA EMİRİK TEDAVİ YAKLAŞIMI

Rejin KEBUDİ

Çocukluk çağı malignitelerinde yoğun kemoterapi içeren tedavi protokolleri tedaviye yanıtı ve sağkalımı arttırmıştır. Ancak bu tedavilerin, çeşitli yan etkileri vardır. Gerek hastalık nedeni, gerekse de tedavi nedeni ile bağışıklığı baskılanmış bu çocuklarda, nötropenik dönemde hayatı tehdit eden infeksiyon riski yüksektir.

Febril nötropenide mutlak nötrofil sayısının (MNS)  $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olup, 1 kez oral yoldan  $38.5^\circ\text{C}$  veya 12 saat içinde 2 veya daha fazla sayıda  $38^\circ\text{C}$  üstünde ateş saptanması olarak tanımlanır(17). MNS 500 ile  $1000/\text{mm}^3$  arasında olup, aldıkları tedavi nedeniyle 24-48 saat içinde MNS'nin  $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşeceği beklenen hastalar da bu gruba dahil edilir(11).

Nötropeninin derinliği ve süresi infeksiyon riski yönünden önemlidir(8,11). MNS  $100/\text{mm}^3$ 'ün altında olan hastaların riski daha yüksektir. Nötropenik hastalar beklenen nötropeni sürelerine göre iki risk grubuna ayrılırlar. Nötropenisi 7 günden kısa sürmesi beklenenler düşük, uzun sürmesi beklenenler ise yüksek risk grubundadırlar. Bir çalışmada nötropenisi 7 günden kısa süren hastaların %30'unda, daha uzun sürenlerin ise %100'ünde ateş veya diğer infeksiyon bulguları saptanmıştır(18). Kemik iliği transplantasyonu geçiren hastalar, indüksiyon tedavisi gören lösemi hastaları, çok yoğun tedavi gören solid tümörlü hastalar yüksek risk grubundadırlar.

Febril nötropenili hasta başvurduğunda fizik muayene titizlikle yapılır. Fizik muayenede, nötropenik hastalarda sık infeksiyon odağı olan deri (özellikle intravenöz girişim yerleri), perioral ve perirektal bölgelerin muayeneleri unutulmamalıdır.

Nötropenik hastalarda infeksiyonun tek belirtisi çoğu kez ateştir. Ateşli nötropenik hastaların yarısından azında klinik veya mikrobiyolojik olarak infeksiyon odağı saptanabilir. Geri kalan hastalarda ateş odağı saptanamayabilir. Bu hastalarda enflamasyonu düşündüren en ufak bulgular bile infeksiyon lehine değerlendirilmelidir.

Tüm hastalardan gelişte antibiyotik başlamadan önce iki ayrı periferik venden, ayrıca venöz kateter mevcutsa tüm lümenlerinden kan kültürü alınmalı, idrar tahlili ve kültürü, ayrıca şüpheli tüm odakların kültürü istenmelidir. Akciğer grafisi çekilmelidir.

İmmünitesi baskılanmış kişilerde dökümanite edilebilen ateşli infeksiyonların %85-90'ı bakterilere bağlıdır(8,11,13,16,18). Geçmişte Gram negatif patojenler daha sık saptanırken, günümüzde çoğu merkezde Gram pozitif patojenlere daha sık rastlanılmaktadır. Gram negatif bakterilere, özellikle *P.aeruginosa*'ya bağlı infeksiyonlar fulminan olabilir ve tedavide gecikme mortaliteye neden olabilir. O nedenle ateşli nötropenik kanserli çocuklarda infeksiyon odağı saptanmasa da, hemen empirik geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Bu yaklaşım ile eskiden %80 oranında olan Gram negatif infeksiyonlara bağlı mortalite %10'lara düşmüştür(8,16,18).

Seçilecek empirik antibiyotik rejimi geniş spektrumlu olmalı, serumda yüksek bakterisid ilaç seviyeleri sağlamalı, toksisitesi düşük ve uygulanabilirliği kolay olmalıdır. Başlangıç empirik antibiyotik tedavisi için çeşitli antibiyotik kombinasyonları kullanılmıştır. 1980 önceleri birinci jenerasyon sefalosporin, aminoglikozid ve/veya karboksipenisilin kombinasyonları sık kullanılmış, daha sonraları ise sıklıkla aminoglikozid ile (amikasin, gentamisin, tobramisin, netilmisin gibi) birlikte bir

antipsödomonal 3. kuşak sefalosporin (seftazidim veya sefoperazon) veya geniş spektrumlu penisilin (mezlosilin veya piperasilin gibi) kombine olarak kullanılmıştır(13,16,18). Yakın zamanda geliştirilen bir sefalosporin olan sefepimle aminoglikozid kombinasyonunun etkinliği, seftazidim-amikasin kombinasyonuna eşdeğer bulunmuştur(3).

Son yıllarda daha kolay uygulanabilirliği olan, daha ucuz olan ve daha az toksisiteye yol açan tekli tedavi arayışları başlamıştır. Seftazidim, sefoperazon gibi 3.kuşak sefalosporin ve imipenem, meropenem gibi karbapenemlerin kullanımı, aminoglikozid içeren kombine rejimlere alternatif olarak sunulmuştur. Bu antibiyotiklerle de geniş antimikrobiyal spektrum ve yüksek bakterisidal etki sağlanabildiği gösterilmiştir(4,6,7,19,21).

NCI (National Cancer Institute) tarafından çocuklarda yapılan prospektif randomize bir çalışmada 550 febril nötropeni atağında tek başına seftazidim ile sefalotin, karbenisilin ve gentamisin kombinasyonu karşılaştırılmış ve her iki grupta başarı oranında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışmada seftazidim monoterapisi başlanan hastaların yalnız %15'ine aminoglikozid veya vankomisin eklenmesi gerekli görüldüğü, bu şekilde tek ajan kullanımıyla ilaca bağlı toksisitenin de az olacağı vurgulanmıştır(19). Fainstein ve ark.(6) da seftazidimin tek başına, seftazidim+tobramisin kadar başarılı olduğunu saptamışlardır.

Avrupa'da çoğu akut lösemi tedavisi ve kemikiliği transplantasyonu geçiren hastalarda uygulanan çok merkezli geniş bir çalışmada 876 ateşli nötropenik atakta seftazidim monoterapisi piperasilin ve tobramisin kombinasyonu ile karşılaştırılmış, sonuçta seftazidim monoterapisi kombinasyon tedavisi kadar etkin ve kombinasyon tedavisinden daha az toksik bulunmuştur(4).

Çocuklarda febril nötropenide yürütülen bir çalışmada imipenem empirik antibiyoterapide seftazidim kadar başarılı bulunmuş; ancak bulantı, kusma ve nörolojik bozukluk gibi yan etkiler imipenem kolunda fazla görülmüştür(7).

Gram pozitif patojenlere etkili bir antibiyotığın (vankomisin, teikoplanin gibi) empirik tedaviye baştan eklenmesi konusu halen tartışmalıdır. Başlangıçta empirik tedaviye vankomisin eklenmemesinin mortaliteyi etkilemediği gösterilmiştir. Kateter kullanan hastalarda *S.aureus* ve koagülaz negatif stafilokok infeksiyonları sık görülmektedir. Bu infeksiyonların ciddi sorunlar yarattığı merkezlerde vankomisin veya teikoplaninin başlangıç tedavisine eklenmesi önerilebilir(8,13,19). Her merkezin kendi mikrobiyolojik sonuçlarını göz önüne alarak empirik antibiyotik tedavi rejimini düzenlemesi önemlidir.

Fungal infeksiyonlar ateşli nötropenik atağın başlangıcında, hastaların ancak %5'inde saptanabilmektedir. Bakteriyel ve fungal infeksiyonlar birarada olabilirler. Empirik antibiyotik tedavisi ile bakteri eradikasyonundan sonra fungal infeksiyon, devam eden veya yeni çıkan bir ateşle kendini gösterebilir. Nötropeni uzadıkça, fungal infeksiyon riski artar. O nedenle geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan hastalarda, 7.gün halen ateş ve nötropeni devam ediyor ve infeksiyon odağı saptanamıyorsa amfoterisin B başlanır(5,8,11). Toksikitesi nedeniyle amfoterisin B alamayan hastalarda, liposomal amfoterisin B preparatları kullanılabilir(8).

Empirik tedavi başladıktan sonra elde edilen kültür sonuçlarına ve hastanın klinik gidişine göre olguların %20-59'unda modifikasyon gerekebilir(8,17,18). Monoterapi uygulanan hastalarda kültürlerde üreme olmasa bile, 48 saat içinde ateş düşmüyorsa 4. günde bir aminoglikozid, yine düşmüyor ise vankomisin/teikoplanin eklenmesi önerilir(13). Ateşin 7.gün ve sonra devam etmesi durumunda antifungal tedavi başlanır(5,8,11).

Muayenede jinjivit veya perianal hassasiyet veya akut karın ağrısı olan olgulara bir antianaerob antimikrobiyal (klindamisin veya metronidazol) ampirik tedaviye eklenir. Ülseratif veya veziküler lezyon varlığında *Herpes simplex* infeksiyonu düşünülerek asiklovir başlanır. Retrosternal ağrı ve yanma *Candida* veya *Herpes simplex'e* bağlı olabilir; öncelikle antifungal eklenir, yanıt alınamayan olgularda asiklovir denir. Özofajit bakteriyel de olabilir. 48 saatte yanıt alınmazsa endoskopi önerilir. Akciğerde fokal lezyon aspergillozu düşündürür ve amfoterisin B başlanır. İnterstisyel pnömonide *P.carinii* düşünülerek trimetoprim-sulfametoksazol önerilir. Mümkünse balgam tetkiki ve bronkoalveolar lavaj yapılır(8).

Çocuklarda febril nötropenide hemen, hastanede ve intravenöz yoldan tedaviye başlanması ve tedavinin ateş düşüp, mutlak nötrofil sayısı  $500/\text{mm}^3$ 'ün üstüne çıkana kadar sürdürülmesi standart yaklaşımdır(8).

Son yıllarda hastanede kalış süresinin kısaltılması için arayışlar vardır. Çocuklardaki bir çalışmada tedaviye damar yolu ile başlanıp oral devam edilmiş ve iyi sonuç alınmıştır(12). Çocuklardaki diğer bir çalışmada ise ateş düşüp lökosit, MNS, trombositler yükselmeye başlayınca MNS'in  $500/\text{mm}^3$ 'e çıkması beklenmeden tedavi kesilmiş ve başarılı olunmuştur(9). Ancak bu uygulamaların çocuklarda standard kabul edilebilmesi için çalışmaların sayısı henüz yeterli değildir.

Son yıllarda febril nötropenilerde nötrofil sayısını çabuk yükseltmek, hastanede kalış süresini kısaltmak amacı ile antibiyotiklere ek olarak hematopoietik büyüme faktörleri kullanılmaya başlanmıştır. Çeşitli çalışmalara karşın, bu konudaki sonuçlar tartışmalıdır. Bazı erişkin çalışmalarında, büyüme faktörlerinin kullanılması ile hastanede kalış süresi ve tedavi giderlerinin azaldığı raporlanmakta, başka çalışmalarda ise bu faktörlerin genellikle yaşam kalitesini yükseltmediği ve infeksiyon mortalitesini azaltmadığı bildirilmektedir(1).

Çocukluk çağı malignitelerinde de büyüme faktörleri gerek yoğun kemoterapi sonrasında nötropeni gelişmeden profilaktik olarak, gerekse febril nötropeni sırasında kullanılmaktadır. Kemoterapi sonrası bu faktörlerin profilaktik kullanılması ile febril nötropeni sıklığının azaldığını bildiren çalışmaların yanısıra, fark bulunmadığını gösterenler de vardır(1,15). Febril nötropenide kullanım konusunda da farklı sonuçlar bildirilmektedir. Hastanede kalış süresinin ve antibiyotik kullanılan gün sayısının azaldığı, böylelikle ekonomik yarar sağladığını bildiren çalışmalar olmasına karşın(14,20,22) bu konuda daha fazla çalışmaya gereksinim olduğu bildirilmektedir(9). Amerikan Klinik Onkoloji Derneğinin (ASCO) hematopoietik büyüme faktörlerinin kullanım önerilerinde, febril nötropenide bu faktörlerin kullanımı ancak hipertansiyon ve şok durumunda önerilmektedir(1).

İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü Pediatrik Onkoloji Bilim Dalında Ağustos 1994-Ağustos 1995 arasında 26 solid tümürlü çocukta 44 atakta seftazidim monoterapisi kullanılmış, %98 oranında başarı elde edilmiştir. Atakların yalnız %25'inde modifikasyon gerekmiştir(10). Ağustos 1996-Ağustos 1997 arasında yine aynı merkezde 45 çocukta 74 atakta seftazidim veya sefoperazon+sulbaktam randomize edilerek kullanılmış, her iki grupta da başarı (%97 vs %100), modifikasyon oranı (%27 vs %24), ateşli gün sayısı, hastanede kalış süresi, antibiyotik kullanılan gün sayısında anlamlı fark saptanamamıştır(2). Bu sonuçlara da dayanarak, bilim dalımızda ateşli nötropenide ampirik başlangıç tedavi olarak monoterapi uygulanmaktadır.

Febril nötropenide etkin bir antibiyotik seçimi kadar, seçilen tedavinin tam ve yeterli uygulanabilirliği de başarı oranını etkileyecektir. Antibiyotik seçiminde her merkezin kendi mikrobiyolojik sonuçlarını ve sosyoekonomik koşullarını dikkate alması gerekmektedir. Sosyoekonomik durumu kötü olan ülkelerde en düşük ilaç maliyeti ve

sağlık personeli için en kolay uygulanabilirliği olan bir tedavi protokolü çok daha uygundur.

#### KAYNAKLAR

- 1- ASCO Ad Hoc Colony-Stimulating Factor Guideline Expert Panel: American Society of Clinical Oncology recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors. Evidence-based clinical practice guidelines, *J Clin Oncol* 12:2471 (1994).
- 2- Ayan İ, Kebudi R, Görgün Ö, Gürlü N, Akıncı F, Töreci K: Solid tümörlerde nötrojenik hastalarda sefoperazon+sulbaktam ile seftazidimin karşılaştırılması (özet), *ANKEM Derg* 12:160 (1998).
- 3- Cordonnier C, Herbercht R, Pico JL et al.: Cefepime/amikacin vs. ceftazidime/amikacin as empirical therapy for febrile episodes in neutropenic patients: A comparative study, *Clin Infect Dis* 24:41 (1997).
- 4- De Pauw B, Deresinski S, Feld R et al: Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever and neutropenic patients with cancer, *Ann Intern Med* 120:834 (1994).
- 5- EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group: Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients, *Am J Med* 86:668 (1989).
- 6- Fainstein V, Bodev CP, Elting L: A randomized study of ceftazidime compared to ceftazidime and tobramycin for the treatment of infections in cancer patients, *J Antimicrob Chemother* 12(Suppl A):101 (1983).
- 7- Freifeld AG, Walsh T, Marshall D et al: Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: A randomized comparison of ceftazidime versus imipenem, *J Clin Oncol* 13:165 (1995).
- 8- Freifeld AG, Walsh TJ, Pizzo PA: Infectious complications in the pediatric cancer patient, "Pizzo PA, Poplack DG (eds): *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 3.baskı" kitabında s.1069, JP Lippincott, Philadelphia (1997).
- 9- Griffin TC, Buchanan GR: Hematologic predictors of bone marrow recovery in neutropenic patients hospitalized for fever: Implications for discontinuation of antibiotics and early discharge from the hospital, *J Pediatr* 121:28 (1992).
- 10- Kebudi R, Ayan İ, Doğan S, Görgün Ö, Tokuç G: Febril nötrojenide seftazidim ve büyüme faktörleri, *ANKEM Derg* 10:409 (1996).
- 11- Klastersky J: Therapy of infections in cancer patients, "Klastersky J, Schimpff SC, Senn H-J (eds): *Handbook of Supportive Care in Cancers*" kitabında s.1, Marcel Dekker Inc, New York (1995).
- 12- Lau RC, Doyle JJ, Freedman MH: Early discharge of pediatric febrile neutropenic cancer patients by substitution of oral for intravenous antibiotics, *Ped Hematol Oncol* 11:417 (1994).
- 13- Lee JW, Pizzo PA: Management of the cancer patient with fever and prolonged neutropenia, *Hematol Oncol Clin North Am* 7:937 (1993).
- 14- Maher D, Green M, Bishop J et al: Randomized, placebo-controlled trial of filgrastim in patients with febrile neutropenia following chemotherapy, *Proc Am Soc Clin Oncol* 12:434 (1993).
- 15- Morina NM, Shema SJ, Bowman LC, Rodman J: Failure of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reduce febrile neutropenia in children with recurrent solid tumors treated with ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy, *Med Ped Oncol* 23:328 (1994).
- 16- Pizzo PA: Granulocytopenia and cancer therapy, *Cancer* 54:2649 (1984).
- 17- Pizzo PA, Armstrong D, Bodey G et al: The design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patients. Report of a consensus panel, *J Infect Dis* 161:397 (1990).
- 18- Pizzo PA, Commers JR, Cotton DJ et al: Approaching the conundrums in the antibacterial management of cancer patients, *Am J Med* 76:436 (1984).

- 19- Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz JW et al: A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia, *N Engl J Med* 315:552 (1986).
- 20- Riikonen P, Saarinen UM, Makiperna A et al: rhGM-CSF in the treatment of fever and neutropenia: A double blind, placebo-controlled study in children with malignancy, *Proc Am Soc Clin Oncol* 12:443 (1993).
- 21- Roinston KV, Berkey P, Bodey GP: A comparison of imipenem to ceftazidime with or without amikacin as empiric therapy in febrile neutropenic patients, *Arch Intern Med* 152:283 (1992).
- 22- Weinthal J, Gillan E, Hodder F, Cairo MS: G-CSF significantly reduces the nadir of neutropenia, hospitalizations and costs during intensive chemotherapy in children with solid tumors, *Proc Am Soc Clin Oncol* 11:362 (1992).