

FEBRİL NÖTROPENİK OLGU YÖNETİMİNDE ANTİBAKTERİYEL TEDAVİDE ALGORİTMİK YAKLAŞIM

Rabin SABA

Medstar Antalya Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları, ANTALYA
rabinsaba@gmail.com

ÖZET

Febril nütropenide algoritmik yaklaşım özellikle bu konuda çok sayıda rehberin yayımlanmasından sonra günlük hasta pratiğinde sıklıkla kullanılan bir yöntem olmuştur. Bu derlemede "Infectious Disease Society of America [Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA)]" ve Avrupa Lösemide İnfeksiyonlar Konferansı [European Conference on Infections in Leukemia (ECIL)] 4 tarafından yayımlanan kılavuzlar temel alınarak febril nütropenik olguda antibakteriyel tedavide algoritmik yaklaşım ele alınmıştır.

Anahtar sözcükler: antibakteriyel tedavi, algoritmik yaklaşım, febril nütropeni

SUMMARY

Algorithmic Approaches in Antibacterial Therapy of Febrile Neutropenic Patients

Algorithmic approach in febrile neutropenia has been a method frequently used in practice especially after the publication of numerous guidelines. In this review algorithmic approaches of antibacterial therapy in febrile neutropenic patient care discussed on the basis of Infectious Disease Society of America (IDSA) and European Conference on Infections in Leukemia (ECIL)] 4 guidelines.

Keywords: antibacterial therapy, algorithmic approach, neutropenic fever

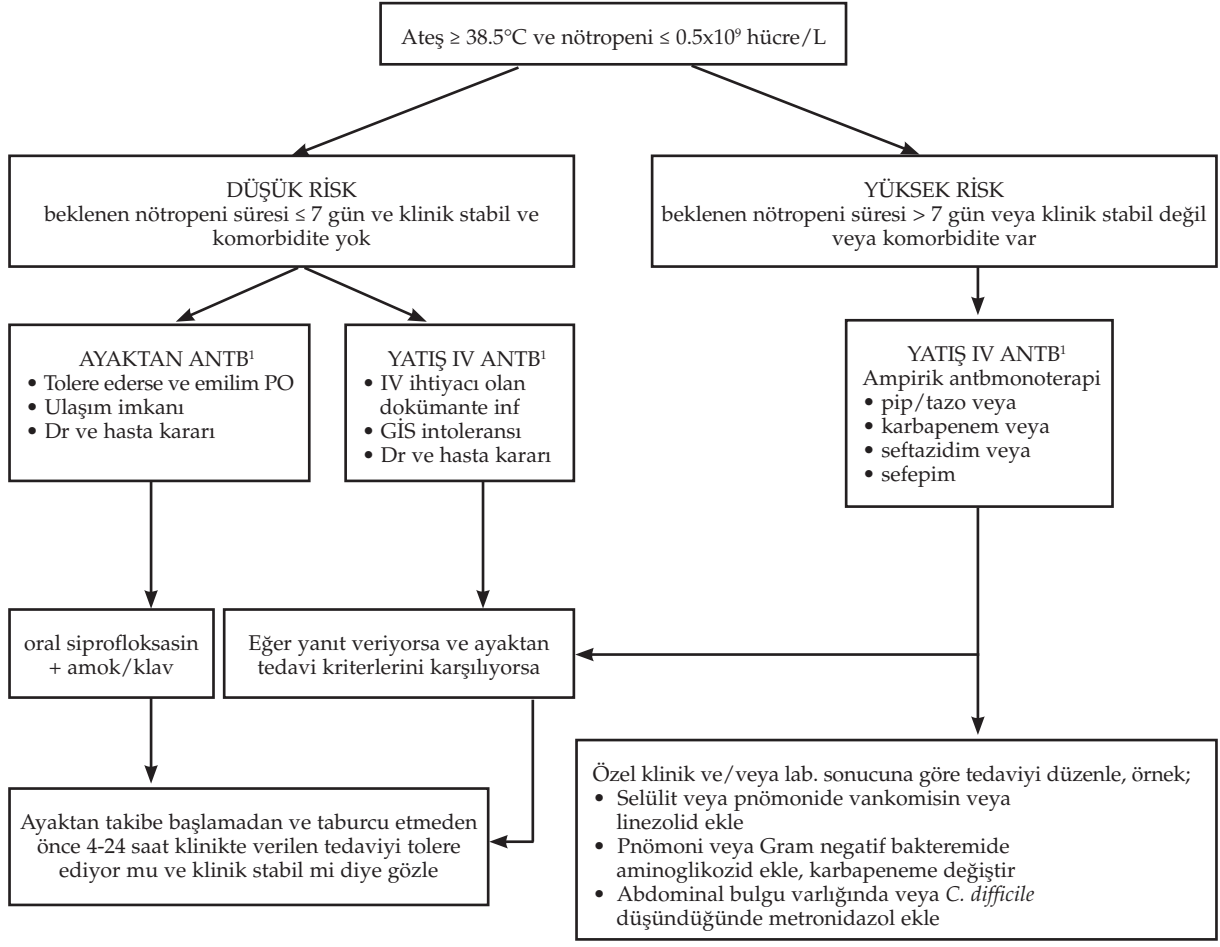
Algoritma, matematikte ve bilgisayar biliminde bir işi yapmak için tanımlanan, bir başlangıç durumundan başladığında açıkça belirlenmiş bir son durumunda sonlanan, sonlu işlemler kümesidir. Yani belli bir problemi çözmek veya belirli bir amaca ulaşmak için çizilen yola algoritma denir. Algoritma tek bir problemi çözecek davranışın, temel işleri yapan komutların veya deyimlerin adım adım ortaya konulmasıdır ve bu adımların sıralamasına dikkat edilmelidir. Bir problem çözülürken algoritmik ve sezgisel (herustic) olmak üzere iki yaklaşım vardır. Algoritmik yaklaşımda çözüm için olası yöntemlerden en uygun olan seçilir ve yapılması gerekenler adım adım ortaya konulur. Algoritmayı belirtmek için metinsel olarak düz ifade ve akış diyagramı olmak üzere iki yöntem kullanılır. Febril nütropeni alanında algoritmaların kullanılması rehberlerin ortaya çıkması ile yaygınlaşmıştır. Febril nütropeni alanında birçok uluslararası ve ulusal rehberler mevcuttur. Bu alandaki ilk rehber 1997 yılında "Infectious

Disease Society of America [Amerika İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA)]" tarafından yayımlanmıştır⁽³⁾. Bu rehber 2002 yılında aynı grup tarafından yenilenmiştir⁽⁴⁾. IDSA 2010 yılında bu rehberi de güncellemiştir⁽²⁾. IDSA tarafından hazırlanan bu rehberler hazırlanan diğer rehberlere de temel teşkil etmiştir. Bu yüzden bu derlemede öncelikle en son 2010 yılında güncellenen rehber ve onun antibakteriyel tedavi yaklaşım algoritmaları ele alınacaktır. Bunların ardından güncel olması ve ülkemizin de içinde bulunması nedeniyle Avrupa rehberinin özellikle günümüzde artan direnç oranlarına göre febril nütropenik hastada ampirik antibakteriyel tedavideki önerileri algoritmik olarak ayrıntılı şekilde ele alınacaktır⁽¹⁾.

AMERİKA İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ (IDSA) 2010 REHBERİ

Bu rehberdeki antibakteriyel tedavi algoritması tanım ile başlamaktadır (Şekil 1). Buna göre ateş oral ölçümde tek seferde $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ veya

Şekil 1. Ateş ve nötropenin başlangıç yönetimi akış şeması*.



*Kaynak 2'den uyarlanmıştır.

¹ANTB: Antibiyotik

≥ 1 saat süreyle ≥ 38.0°C olarak tanımlanmıştır. Nötropeni ise nötrofil sayısının < 500/mm³ olması veya < 1000/mm³ olup < 500/mm³'e düşmesi beklenen durumlar olarak tanımlanmıştır. Ateşli nötropenik hastada gelişebilecek komplikasyonların risk değerlendirmesinin mutlaka yapılması gerektiği belirtilmektedir. Risk sınıflaması için "Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)" kriterleri kullanılabilir (Şekil 2). En yüksek skor 26'dır, ≥ 21 düşük risk olarak sınıflandırılır. Düşük riskli hastalara oral veya intravenöz (IV) tedavi başlanabilir. Her ne kadar MASCC skorlaması nötropenin süresi ve uzunluğunu kriter olarak kabul etmiyorsa da, bu kılavuzda çoğu uzman nötropenin süresi > 7 günden uzun ve derinliği 100/mm³'ün altında ise ve/veya hipotansi-

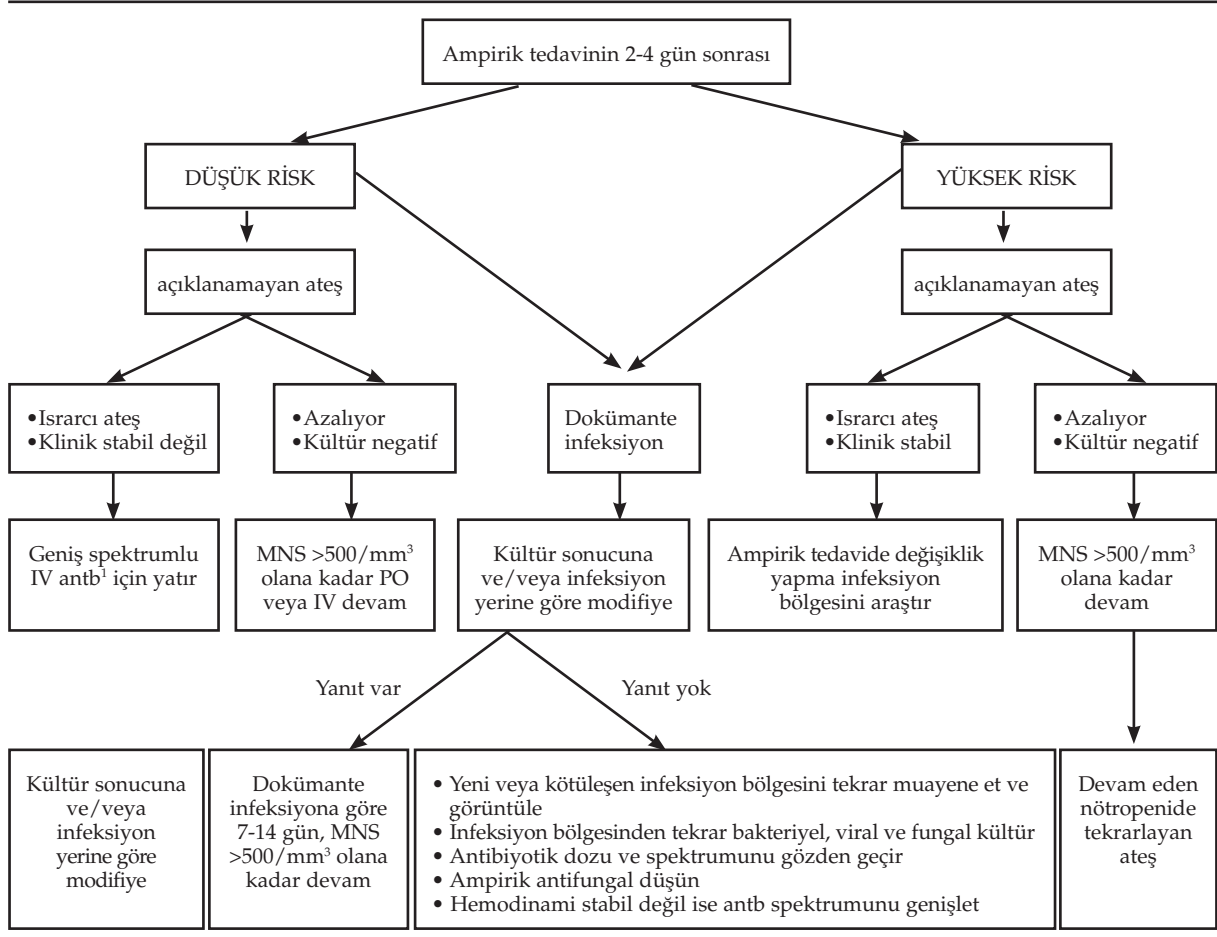
Şekil 2. "The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)" sınıflaması.

Febril nötropeniye bağlı semptomların yaygınlığı

Asemptomatik	5
Hafif semptom	5
Orta derecede semptom	3
Ağır derecede semptom veya ölümcül	0
• Hipotansiyon olmaması (sistolik kan basıncı < 90 mmHg)	5
• Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olmaması	4
• Solid tümörlü olması veya hematolojik hastalığı olup önceden fungal infeksiyon geçirmemiş olması	4
• İntravenöz sıvı gerektiren dehidratasyon olmaması	3
• Ateş başlangıcında hastane dışında olma	3
• Yaş < 60 olması	2

yon, pnömöni gibi durumlar eşlik ediyorsa bu hasta grubunu yüksek riskli olarak kabul etmektedirler. IDSA kılavuzunda febril nötropeni tanı-

Şekil 3. Ampirik antibakteriyel tedavinin 2-4. gününde tekrar değerlendirme akış şeması.



¹antb: Antibiyotik

sı alan hastalar ilk olarak düşük riskli veya yüksek riskli olarak sınıflandırılırlar. Düşük risk grubundaki hastalara ampirik antibiyotik tedavisi ayaktan veya yatırılarak, oral veya IV olarak başlanabileceği belirtilmektedir.

Burada hastaların uyumu ve doktora ulaşılabilirlik ön planda değerlendirilmelidir (Şekil 1). Oral tedavide siprofloksasin ve amoksisilin/klavulanat önerilmektedir. Hasta ayaktan takip edilecek ise de ilaçlarını tolere edebildiğinden ve durumun stabil olduğundan emin olmak için 4-24 saat gözlenmesi önerilmektedir. Hastaya IV tedavi kararı verilmişse sefepim, karbapenem (meropenem veya imipenem-silastatin) veya piperasilin-tazobaktam gibi bir antipsödomonal beta-laktam antibiyotik ile monoterapi başlanabileceği belirtilmektedir. Bu kılavuzda başlangıç tedavisinde vankomisin kullanımı kateter infeksiyonu şüphesinde, cilt ve yumuşak

doku infeksiyonu, pnömoni veya hemodinamik bozukluk durumlarında önerilmektedir. Hastanın durumu stabil değil ise veya hastanın dirençli bakteriler ile infekte olmasından şüpheleniliyor ise başlangıç tedavisinin modifiye edilmesi gerektiği belirtilmektedir. Etken durumuna göre erken dönemde aşağıda tercih edilebilecek antibiyotikler belirtilmiştir.

Metisilin Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA): Vankomisin, linezolid veya daptomisin eklenmesi

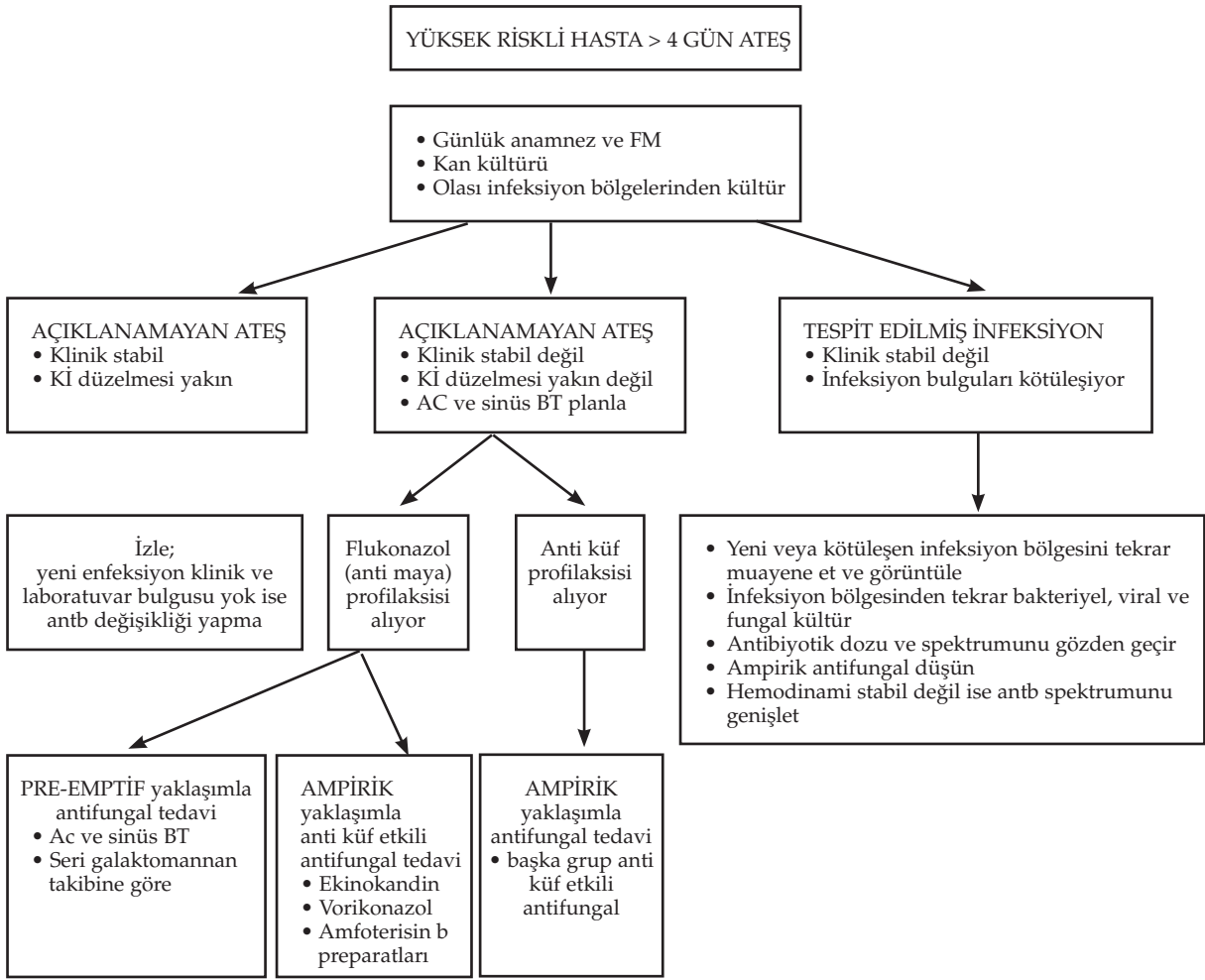
Vankomisin dirençli enterokok (VRE): Linezolid veya daptomisin eklenmesi

Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz salgılayan bakteriler (ESBL): Karbapenem

Karbapenemaz salgılayan *Klebsiella* (KPC): polimiksin-kolistin veya tigesiklin eklenmesi

Hasta 2-4. günde tekrar değerlendirilir

Şeki 4. Yüksek riskli hastada ampirik tedavinin 4. gününden sonra devam eden ateşe yaklaşım akış şeması*.



* Kaynak 2'den uyarlanmıştır.

(Şekil 3). Klinik yanıt ve mikrobiyoloji veri sonuçlarına göre de tedavi modifiye edilmelidir. Tedavi süresi etkene ve infeksiyon yerine göre değişmekle beraber lökosit sayısının 500/mm³'ün üzerine çıkana kadar devam etmesi önerilmektedir. Alternatif olarak hastanın klinik durumu iyi ise ve yeterli süre antibakteriyel tedavi almış ise nötrojeni düzeline kadar kinolon profilaksisi ile devam edilebileceği öne sürülmektedir.

Nötrojeni süresinin uzun (>7 gün) süreceği beklenen yüksek risk hastalarında uygun antibakteriyel tedaviye rağmen 4-7. günlerde ateş yanıtı alınmayan olgularda antifungal tedavi açısından değerlendirme önerilmektedir (Şekil 4). Hem ampirik hem de preemtif yaklaşımın kabul edilebileceği belirtilmektedir.

Avrupa Lösemide İnfeksiyonlar Konferansı [European Conference on Infections in Leukemia (ECIL)] 4 kılavuzu, 2011

Avrupa Lösemide İnfeksiyonlar Konferansı [European Conference on Infections in Leukemia (ECIL)] EBMT İnfeksiyon hastalıkları çalışma grubu, EORTC İnfeksiyon Hastalıkları grubu, European Leukemia NET destek bakım grubu ve uluslararası Immunocompromised Host Society'nin ortak toplantısıdır. İlk konferans 30 Eylül-1 Ekim 2005 tarihlerinde Fransa'da toplanmıştır. 2011 yılında yapılan 4. konferansta günümüzde hematoloji ünitelerinde gittikçe artan dirençli bakteri epidemiyolojisinden bahsedilmektedir. Meydana gelen infeksiyonların dirençli bakteriler tarafından oluşturulma riski ve oluşan infeksiyonun komplike olma riskini

Şekil 5. Dirençli bakteri infeksiyonları için risk faktörleri ve komplike seyretme riskini arttıran faktörler*.

Dirençli bakteri infeksiyonları için risk faktörleri	Komplike seyretme riskini arttıran faktörler
<ul style="list-style-type: none">• Daha önce özellikle 3. kuşak sefalosporin olmak üzere geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı• Nozokomiyal infeksiyon• Uzamış hastane yatışı ve/veya tekrarlayan yatışlar• Üriner kateter kullanımı• İleri yaş• Yoğun bakımda yatış	<ul style="list-style-type: none">• İeri yaş• Hastanede yatış• Uzamış ve derin aplazi• Komorbiditeler (kanama, dehidrasyon, organ yetmezliği, kronik hastalık)• Şok, hemodinamik bozukluk• Lokalize infeksiyon (pnömoni, enterit, kateter infeksiyonu)

*Kaynak 1'den uyarlanmıştır.

Şekil 6. Yüksek riskli hastalarda başlangıç tedavisinde eskalasyon ve de-eskalasyon tedavisi yaklaşımları*.

Eskalasyon	De-eskalasyon
<ol style="list-style-type: none">1. Komplike olmayan prezentasyon2. Dirençli bakteri ile kolonizasyon yok3. Dirençli bakteri ile infeksiyon risk faktörü yok4. Febril nötropeni ataklarında dirençli patojenlerin nadiren görüldüğü bir merkez	<ol style="list-style-type: none">1. Komplike prezentasyon2. Dirençli bakteri ile kolonizasyon var3. Dirençli bakteri ile infeksiyon risk faktörü var4. Febril nötropeni ataklarında dirençli patojenlerin sıklıkla görüldüğü bir merkez
Başlangıç antibiyotik seçenekleri	
<ol style="list-style-type: none">1. Antipsödomonal sefalosporin (seftazidim veya sefepim)2. Piperasilin/tazobaktam3. Diğer seçenekler Tikarsilin/klavunat Sefaperozon/sulbaktam Piperasilin + gentamisin	<ol style="list-style-type: none">1. Karbapenem monoterapisi2. Antipsödomonal beta laktam + kinolon veya aminoglikozid (ciddi hastalıkta beta laktam karbapenem)3. Kolistin + beta laktam± rifampisin4. Gram + bakteri infeksiyon riski varsa glikopeptit veya daptomisin + linezolid eklenmesi

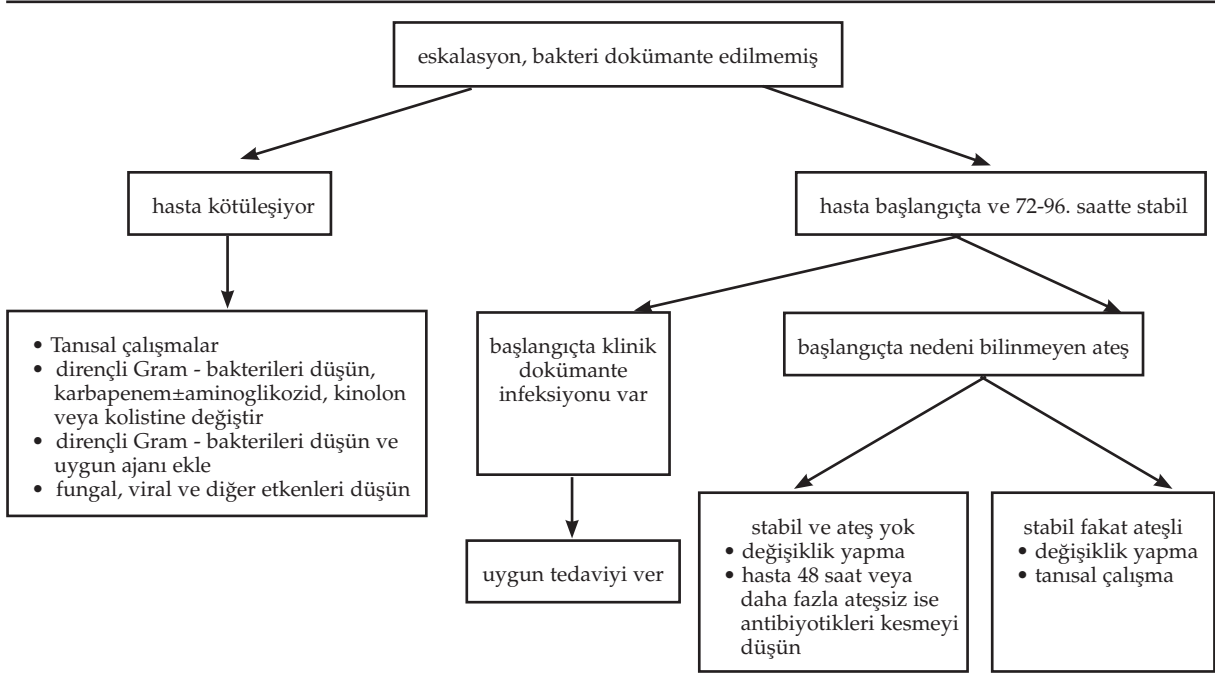
*Kaynak 1'den uyarlanmıştır.

arttıran faktörler Şekil 5'te gösterilmiştir. Bunun sonucu olarak başlangıç tedavisini iki ana başlıkta incelemiştirlerdir. Eskalasyon ve de-eskalasyon tedavisi (Şekil 6). Eskalasyon tedavisi hastanın komplike olmadığı, dirençli bakteriyel infeksiyonlar için risk taşımadığı ve tedavi gördüğü merkezde febril nötropeni hastalarında dirençli bakterilere rastlanılmayan durumlarda önerilmektedir. Eskalasyon stratejisinde aminoglikozid veya kinolon kombinasyonu olmadan karbapenem dışı bir beta-laktam antibiyotikle tedaviye başlanması önerilmektedir. De-eskalasyon tedavisinde ise hangi durumlarda başlangıç rejiminde karbapenemler ile başlanacağı veya aminoglikozid kombinasyonu kullanacağı veya dirençli Gram pozitif mikroorganizmaların kapsanacağı belirtilmiştir. Eskalasyon tedavisi yaklaşımı yapılan febril nötropenik hastalarda başlangıç tedavisi olarak seftazidim, sefepim, piperasilin/tazobaktam seçilebilir, alternatif olarak tikarsilin/klavulanat, sefoperazon/sulbaktam veya piperasilin + gentamisin kullanılabilir.

De-eskalasyon yaklaşımının uygun olacağı hastalarda karbapenem monoterapisi, antipsödomonal beta-laktam + kinolon (kinolon profilaksisi kullanılmayan hastalarda) veya aminoglikozid (ciddi hastalıkta beta-laktam karbapenem), karbapenamaz salgılayan bakteri ile infeksiyon düşünüldüğünde kolistin + beta-laktam ± rifampisin düşünülebilir. Son çalışmalarda rifampisin eklenmesinin mortalite üzerine etkisi gösterilememiştir. Gram pozitif bakteri infeksiyonu riski varsa glikopeptit veya daptomisin + linezolid eklenmesi önerilmektedir.

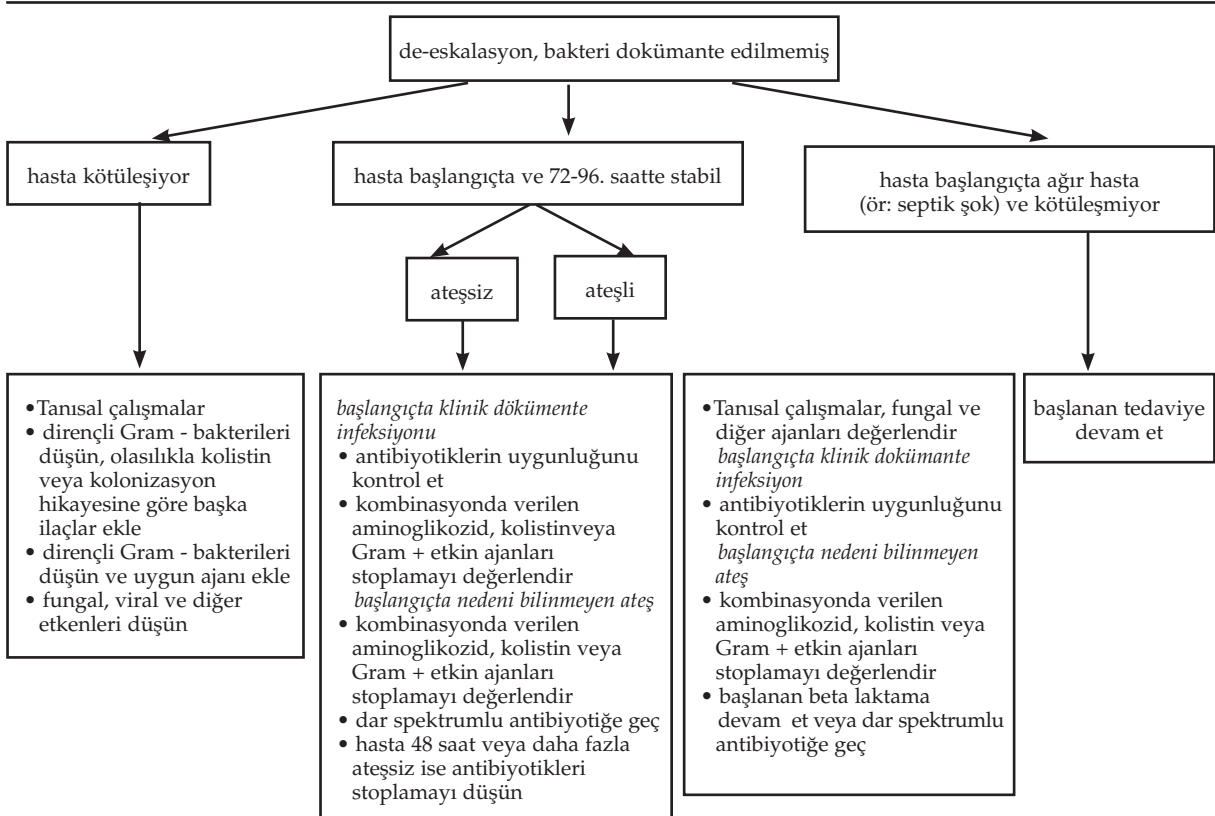
Her iki durumda da hastanın 24-72 saat içinde tekrar değerlendirilmesi gerektiği, kültürde saptanan etkene göre tedavinin modifiye edilmesi belirtilmektedir (Şekil 7- 8). Eskalasyon tedavisi altında olan hastalarda hastanın genel durumu bozuluyor ise beklenmeden tedavinin modifiye edilmesi önerilmektedir (Şekil 7). Hastanın genel durumunun bozulmaya başladığı durumlarda hem eskalasyon hem de de-eskalasyon stratejilerinde etkeni saptamak için her

Şekil 7. Eskalasyon yaklaşımı yapıldığında değişik durumlarda uygulanması gereken yaklaşımın akış şeması*.



*Kaynak 1'den uyarlanmıştır.

Şeki 8. De-eskalasyon yaklaşımı yapıldığında değişik durumlarda uygulanması gereken yaklaşımın akış şeması*.



*Kaynak 1'den uyarlanmıştır.

türlü girişimin yapılması önerilmektedir.

Tedavi süreleri ise nedeni bilinmeyen ateşli olgularda, hasta 48 saatten uzun süredir ateşsiz ve stabil ise tedavinin > 72. saatinden itibaren nötropeni süresi ve derinliği ile ilgisiz olarak sonlandırılabilceği belirtilmektedir.

Klinik ve/veya mikrobiyolojik olarak dokümente edilen infeksiyonlarda ise klinik ve mikrobiyolojik eradikasyon sağlanıncaya kadar dört günü stabil ve ateşsiz olmak üzere en az yedi gün devam ettirilmesi önerilmektedir.

Unutulmaması gereken nokta, rehberlerin ve algoritmik yaklaşımın klinik değerlendirmenin yerinin tutamayacağıdır. Her hasta kendi özelinde değerlendirilmeli ve tedavisi yönlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Averbuch D. European guidelines for empirical therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia, *Haematologica* 2013;98(12):1826-35. <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2013.091025>
2. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America, *Clin Infect Dis* 2011;52(4):e56-93. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cir073>
3. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America, *Clin Infect Dis* 1997;25(3):551-73. <http://dx.doi.org/10.1086/513764>
4. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer, *Clin Infect Dis* 2002;34(6):730-51. <http://dx.doi.org/10.1086/339215>