

ATEŞLİ NÖTROPENİK HASTADA AMPİRİK TEDAVİ YAKLAŞIMI

Empirical treatment approach in febrile neutropenic patients

Bülent ESER¹, Mustafa ÇETİN², Ali ÜNAL³, Hasan Şenol COŞKUN⁴,
Üner KAYABAŞ⁵, Mustafa ALTINBAŞ⁶

Özet: Kanserli hastalarda infeksiyonlar en önemli mortalite nedenidir. İnfeksiyon riskini artıran faktörlerin başında da nötrojeni gelir. Nötropenik hastalarda tanı ve tedavi yaklaşımı diğer infeksiyonlardan farklıdır. Fizik muayene bulguları kadar laboratuvar bulguları da kanıt içermeyebilir. Bu hastalarda psödomonaslara bağlı infeksiyonların diğer hastalara göre daha tehlikeli seyretmesi nedeniyle nötrojenik ateş tespit edilir edilmez ampirik antibiyotik tedavisine başlamak gerekir. Bu hastalar için "European Organisation for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) ve "Infectious Disease Society of America" (IDSA) tarafından ampirik tedavi kılavuzları belirlenmiştir. Bu kılavuzlar esas alınmakla birlikte ampirik antimikrobiyal tedavi her merkezin kendi mikrobiyolojik verilerine göre belirlenmelidir. Bu yazıda nötrojenik kanserli hastalarda yaklaşım ve ampirik antimikrobiyal tedavi prensipleri açıklanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Ateş, Nötropeni, Tedavi

Abstract: Infections are the most important cause of mortality in cancer patients. Neutropenia is a leading cause that increases the risk of infection. In neutropenic patients diagnosis and treatment strategies are different from other infectious diseases. Occasionally, neither physical nor laboratory examination may indicate any evidence related to the cause. Once neutropenic fever is determined, it is necessary to start empirical antibiotic therapy since pseudomonas infections are more dangerous in these patients. Empirical therapy guidelines have been determined by European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and Infectious Disease Society of America (IDSA). Despite these effective guidelines, empirical therapy must be determined according to the microbiologic data of each center. In this review, management of neutropenic patients with cancer and the principles of empirical antimicrobial therapy are evaluated.

Key Words: Fever, Neutropenia, Therapeutics

Kanserli hastalarda infeksiyonlar normal kişilere oranla fazla görülür. Bu hastalarda infeksiyonların ortaya çıkma nedeni, hem tümöre hem de uygulanan tedavi ve girişimlere bağlı olarak doğal savunma mekanizmalarının bozulmasıdır. Kanserli hastaları infeksiyonlara açık hale getiren faktörler tablo I'de gösterilmiştir (1-3). İnfeksiyona zemin hazırlayan faktörlerin en önemlisi nötrojenidir. Nötropenik hastaların tanı ve tedavisi diğer hastalardan farklı yaklaşımlar gerektirir.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
Hematoloji. Uzm.Dr.¹, Y.Doç.Dr.², Doç.Dr.³, Onkoloji.
Uzm.Dr.⁴, Doç.Dr.⁵, Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon
Hastalıkları. Uzm.Dr.⁶

Geliş tarihi: 29 Haziran 1999

ATEŞLİ NÖTROPENİK HASTAYA YAKLAŞIM

Kanserli hastalarda granülosit sayısının periferik kandaki mutlak değerinin $0.5 \times 10^9/L$ 'nin altında olması nötrojeni olarak kabul edilir. Pratik olarak nötrofil sayısı $0.5-1 \times 10^9/L$ arasında olup kemoterapiye bağlı olarak 24-48 saat içerisinde $0.5 \times 10^9/L$ 'nin altına düşmesi beklenenler de nötrojenik olarak kabul edilmektedirler. Ateş tanımında ise değişik yaklaşımlar mevcuttur (tablo II).

Nötropenik hastalarda inflamatuvar cevabın yetersiz olması nedeniyle inflamasyona ait bulgular gözlenmeyebilir. Ayrıca tedavisi yapılmayan infeksiyonlar hızlı ilerler. Bu nedenle ateşli nötrojenik hastalarda muayeneler sık aralıklarla yapılmalı ve şüpheli bulgular dikkatli

değerlendirilmelidir. Bu hastalardaki tedavi öncesi klinik değerlendirmede yapılması gerekenler tablo III'te açıklanmıştır.

Risk Gruplarının Ayırımı: Yapılan çalışmalar nötropeninin derecesi ve süresinin infeksiyon riski ile doğrudan ilişkili olduğunu göstermiştir. Nötropeninin süresi uzadıkça tekrarlayan ateş gelişme olasılığı ve tedaviye cevapsızlık oranı artmaktadır. Kontrolsüz malignite, kemik iliği transplantasyonu, indüksiyon lösemi tedavisi ve diğer yoğun kemoterapi rejimleri nötropeninin süresinin uzamasına yol açarlar. Bunların yanında hastada mevcut olan organ yetmezliği, nörolojik bozukluklar, şiddetli mukozit ve ateşin hastanede yatarken çıkması gibi ilave faktörler de hastanın yüksek riskli olarak kabul edilmesini gerektirir. Diğer taraftan nötropenisi yedi günden kısa sürmesi beklenen ve diğer risk faktörleri olmayan hastalar düşük riskli grupta değerlendirilmelidir (2).

Ampirik Antibiyotik Tedavisi: Nötropenik hastalarda infeksiyona neden olan patojenlerin çoğunluğunu bakteriyel etkenler oluşturur [gram negatif bakterilerden en sık; *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* ve *Pseudomonas aeruginosa*; gram pozitif bakterilerden ise, koagülaz negatif stafilokoklar, *Staphylococcus aureus* ve enterokoklar] (3,4). Özellikle psödomonaslara olan infeksiyonlarda mortalitenin yüksek seyretmesi nedeniyle ampirik tedavide anti-psödomonal etkisi olan ilaçlar tercih edilmektedir. Günümüze kadar ampirik tedavi için çeşitli alternatifler denenmiştir. Başlangıçta anti-psödomonal bir penisilin ile bir aminoglikozid kombinasyonu kullanılmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalar seftazidim monoterapisinin kombinasyon tedavisi kadar etkili ve daha güvenilir olduğunu göstermiştir (5,6). Sonraki çalışmalarda da seftazidim-amikasin kombinasyonunun seftazidim monoterapisine göre daha etkili olduğu görülmüştür.

Son yıllarda çoğu merkezde seftazidime dirençli bakterilerin sayısının artması nedeniyle tedavide yeni alternatifler denenmektedir. Karbapenem grubu antibiyotikler iyi bir seçenek olabilir. İmipenem ve

meropenem ile yapılan çalışmalarda en az seftazidim kadar etkili oldukları görülmüştür (7,9). Bununla birlikte imipenem kullanımı sırasında yan etkiler meropenem ve seftazidime göre daha fazla gözlenmektedir. Ampirik tedavide bir diğer seçenek de sefepimdir. Bir dördüncü kuşak sefalosporin olup gram pozitif ve gram negatif geniş etki spektrumu nedeniyle kullanımı denenmiş ve standart kombinasyon rejimleri kadar etkili olduğu görülmüştür (10). European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise piperasilin tazobaktam ile amikasin kombinasyonunun ampirik tedavide seftazidim-amikasin kombinasyonuna göre daha etkili olduğu görülmüştür (11).

Glikopeptid Antibiyotiklerin Kullanımı: Son 20 yılda gram pozitif mikroorganizmalara bağlı infeksiyonlarda gözlenen artış nedeniyle başlangıç tedavisine glikopeptid ilavesi gündeme gelmiştir. Bununla birlikte geniş hasta grubu üzerinde yapılan bir çalışmada başlangıç tedavisine vankomisin ilavesinin sağkalım açısından faydalı etkisi olmadığı görülmüştür (12). Teikoplaninin de vankomisine benzer etkiye sahiptir (13). Başlangıç tedavisinde rutin olmamakla birlikte IDSA tarafından yapılan öneride seçilmiş hastalarda başlangıç tedavisine vankomisin ilave edilebileceği belirtilmektedir (14) (tablo IV).

Ampirik Antifungal Tedavi: Nötropenik hastalarda ampirik antibiyotik tedavisine rağmen dört-yedi gün zarfında ateşi düşmeyen ve mikrobiyolojik olarak etken izole edilemeyen vakalarda ampirik olarak antifungal tedaviye başlanması çoğu merkezde kabul gören bir yaklaşımdır. Bu amaçla genellikle amfoterisin B kullanılmaktadır. Ampirik tedavi için önerilen doz 0.5-0.8 mg/kg/gün dür. Böbrek fonksiyonları normal hastalarda konvansiyonel amfoterisin B kullanılırken böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda lipozomal formlar tercih edilmelidir (15).

Sitokinlerin kullanımı ve granülosit transfüzyonu: Nötropenik hastalarda terapötik

amaçlı olarak granülosit transfüzyonu denenmiştir. Önemli yan etkileri olabilir, faydalı etkisi ise tartışmalıdır (16). Günümüzde nötropeni düzeltmek amacıyla daha çok hematopoetik büyüme faktörleri kullanılmaktadır. Çalışmalar G-CSF ve GM-CSF üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu ajanlar nötropeni süresini ve derinliğini azaltırlar (17,18). Bununla birlikte hangi hastalarda ve ne dozda uygulanacakları konusu kesinlik kazanmamıştır. Nitekim Infectious Disease Society of America (IDSA) ve EORTC bu konuda farklı yaklaşımlar önermektedirler (14,19). Genel eğilim otolog ve allogenik kemik iliği naklinde (özellikle engrafman gecikmesinde) ve uzun sürmesi beklenen derin nötropenilerde kullanılmaları yönündedir. Ampirik antibiyotik ve sitokinlerin kullanımı ile ilgili olarak EORTC tarafından önerilen kılavuz şekil 1'de gösterilmiştir (19). Bu kılavuzda özellikle koloni stimülan faktör ve glikopeptid ilavesi sadece bir öneri şeklindedir. Bu uygulamaların faydası olup olmadığına ilişkin henüz elimizde kesin bir veri yoktur.

Ampirik Tedavide Değişiklik Yapılması Gereken Durumlar: Nötropenik kanserli hastalarda mikrobiyolojik veriler yanında klinik olarak tespit

edilen infeksiyon şüphesinde de ampirik tedavide bazı değişiklikler yapılması gerekebilir. Tedavide yapılması önerilen değişiklikler tablo V'te özetlenmiştir.

Ampirik Tedavinin Süresi: Ampirik tedavi alan nötropenik hastalarda tedavinin ne kadar devam ettirileceği hastadaki ateş varlığı ve nötropenin derecesine göre değişir. IDSA'nın yayınladığı tedavi kılavuzunda tedavinin hangi hastalarda ne kadar süre devam ettirilmesi gerektiği konusunda öneriler getirilmiştir (13) (Şekil 2).

Düşük Riskli Hastalarda Yaklaşım: Düşük riskli hastalarda tedavi yaklaşımları yüksek riskli hastalardan farklıdır. Bu hastaların çoğunluğu hastaneye yatırılmadan tedavi edilebilir. Yapılan çalışmaların çoğunda ya tek doz intravenöz antibiyotikler (seftriakson gibi) ya da oral kinolonlar tek başlarına veya bir oral betalaktam antibiyotikle kombine olarak denenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Bu tedavi yaklaşımının hastane patojenlerinden korunma, uygulama kolaylığı ve ekonomik olması gibi avantajları yanında tedavi etkinliğinin ve toksisitenin değerlendirme zorluğu gibi olumsuz etkileri de vardır (20,21).

Tablo I. Kanserli hastaları infeksiyonlara açık hale getiren faktörler

Nötropeni ve fagositik savunmada bozukluk
Hücrel immun fonksiyon bozukluğu
Humoral immun fonksiyon bozukluğu
Obstrüktif nedenlerle doğal pasajların tıkanması
Merkezi sinir sistemi fonksiyon bozukluğu
Deri ve mukoza bütünlüğünün bozulması
Beslenme ile ilgili problemler

Tablo II. Nütropenik Hastalarda Ateş Tanımları

Infectious Disease Society of America (IDSA) kriterleri:
Oral ateşin tek ölçümde 38,3°C veya üzerinde bulunması veya,
Bir saat süreyle 38°C veya üzerinde seyretmesi

European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) kriterleri:
Aksiller ateşin bir kez 38,5°C veya üzeri bulunması veya,
12 saatlik sürede en az üç kere 38°C üzeri ateş tespit edilmesi

Immunocompromised Host Society (IHS)) kriterleri:
Oral veya aksiller ateşin bir kez 38,5°C üzeri bulunması veya,
12 saatlik süre zarfında iki veya daha fazla sayıda 38°C üzeri ölçüm tespit edilmesi

Tablo III. Nütropenik hastalarda antimikrobiyal tedavi öncesi yapılması gerekenler

-
- Fizik muayene (ağız içi ve anal bölge muayenesi mutlaka yapılmalı)
 - En az üç adet kan kültürü
 - İdrar kültürü
 - Kateter mevcutsa tüm lümenlerden ayrı kültürler
 - İnfeksiyon şüphesi olan bölgelerden kültür örnekleri ve direkt boyama
 - PA akciğer grafisi
 - Şüpheli durumlarda yapılacak ileri tetkikler:
 - Semptomlu hastalarda akciğer grafisinde tespit edilemeyen infiltratların erken tespitinde ince kesitli toraks bilgisayarlı tomografisi (BT)
 - İntraabdominal infeksiyon şüphesinde abdominal BT
 - Viral infeksiyonların hızlı teşhisinde ELISA yöntemi veya immünofloresan tekniği
 - Mikobakteriyel infeksiyonların erken teşhisinde ise "DNA-RNA hibridizasyon prob tekniği"
-

Tablo IV. IDSA tarafından başlangıç tedavisine vankomisin ilave edilmesi önerilen hastalar

-
- Ciddi kateter infeksiyonu olanlar
 - Yüksek doz ARA-C kullananlar
 - Ateş öncesi kinolon profilaksisi alanlar
 - Penisiline dirençli pnömokok veya MRSA* ile kolonize olduğu bilinenler
 - Daha önceki ateşli dönemde gram pozitif bakteri izole edilenler
 - Hipotansiyon ve kardiyak yetmezlik bulgusu gelişenler.
-

* MRSA : Metisiline rezistan *S.aureus*

Tablo V. Ampirik tedavide değişiklik yapılması gereken durumlar

Tedavi öncesi alınan kültürlerde izolasyon

Gram pozitif bakteri izolasyonu: Tedaviye glikopeptid ilave edilmelidir.

Gram negatif bakteri izolasyonu: Etken kullanılan antibiyotiğe duyarlıysa ve hastanın klinik durumu iyiye aynı tedaviye devam edilir. Etken duyarlı olmasına rağmen *P.aeruginosa*, enterobakter veya sitrobakter izole edilmişse direnç gelişme riski nedeniyle tedaviye aminoglikozid ilave edilmesinde fayda vardır.

Antibiyotik tedavisi sırasında alınan kültürlerde izolasyon

Verilen tedavi kesilir ve izole edilen etkenin duyarlılık durumuna göre uygun tedavi verilir.

Kateter infeksiyonu

Kan ve kateter kültüründe basillus türleri veya kandida izolasyonu: Kateter çıkarılır ve etkene yönelik tedavi yapılır.

Kan ve kateter kültüründe basillus türleri veya kandida dışı izolasyon: Öncelikle antibiyotik tedavisi denenmelidir. Şayet 48 saat sonunda yanıt alınmaz veya hastanın durumu kötüleşirse kateter çıkarılır.

Pseudomonaslar, mikobakteriler veya aspergillus bağlı çıkış yeri infeksiyonu (kateter giriş yerinden iki cm mesafeye kadar olan infeksiyonlar): Kateter çıkarılıp etkene yönelik tedavi verilir.

Pseudomonaslar, mikobakteriler veya aspergillus dışı etkenlere bağlı çıkış yeri infeksiyonu: Öncelikle etkene yönelik tedavi denir. Cevap alınamayan vakalarda kateter çıkarılır.

Tünel infeksiyonu: Etkenin türüne bakmadan kateterin çıkarılması ve etkene yönelik tedavi yapılması gerekir.

Klinik olarak infeksiyona ait şüpheli bulgular

Ağız muayenesinde nekrotizan jinjitit şüphesi: Tedaviye spesifik antianerobik ajan ilave edilir (metronidazol veya klindamisin)

Herpetik mukoza veya deri infeksiyonu tespit edilenler: Tedaviye asiklovir ilave edilmelidir.

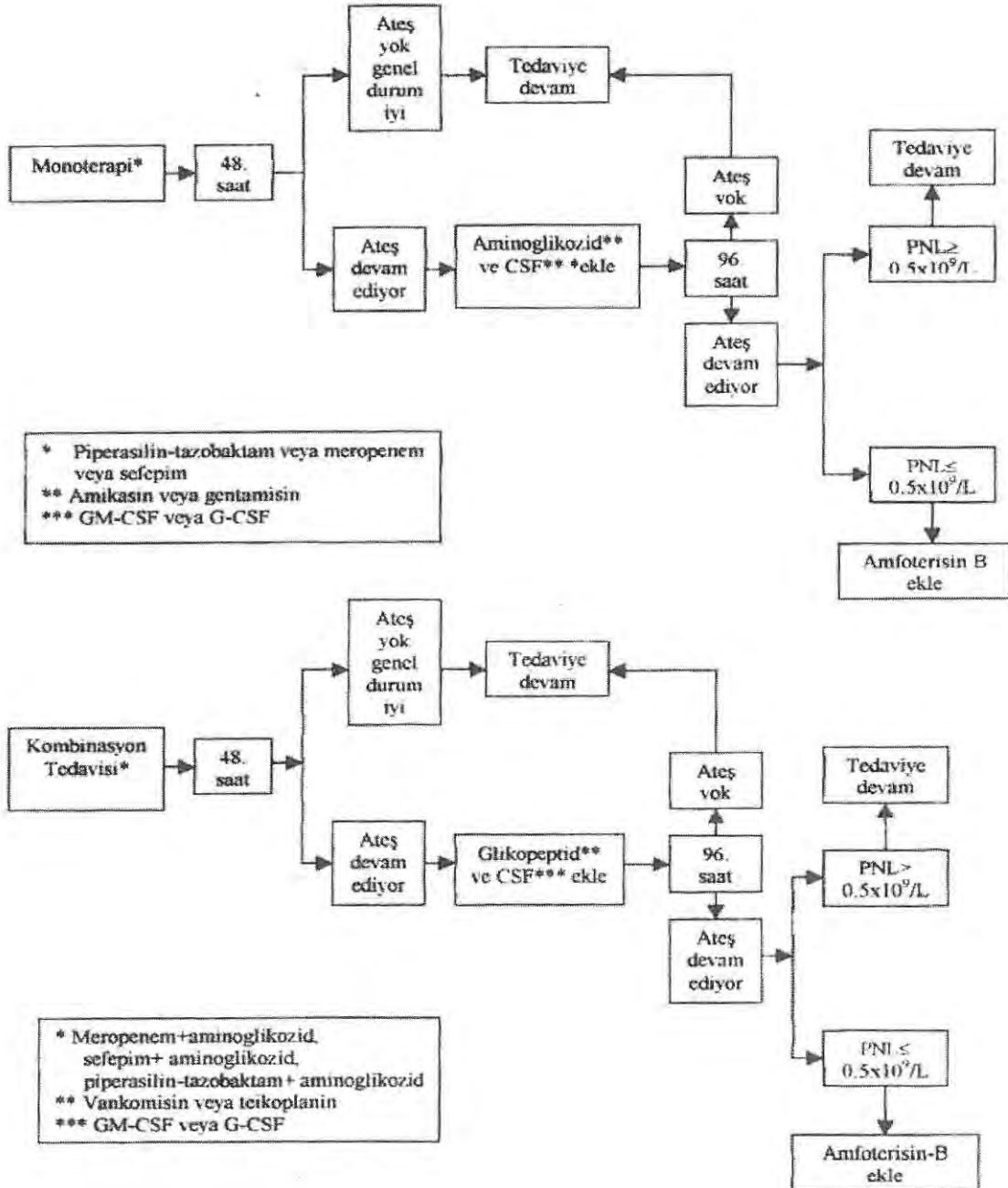
Orofarengeal veya başka bir odakta kandida infeksiyonu tespit edilmişse: Tedaviye antifungal (flukanazol çoğunlukla yeterli olabilir) ilave edilir.

Akut karın ağrısı olan hastalarda: Tedaviye spesifik antianerobik ajan ilave edilmelidir (metronidazol veya klindamisin). Konservatif tedaviyle düzelmeyen vakalarda nekrotizan enterokolit akıldan çıkarılmamalıdır. Gerekirse cerrahi müdahale yapılabilir.

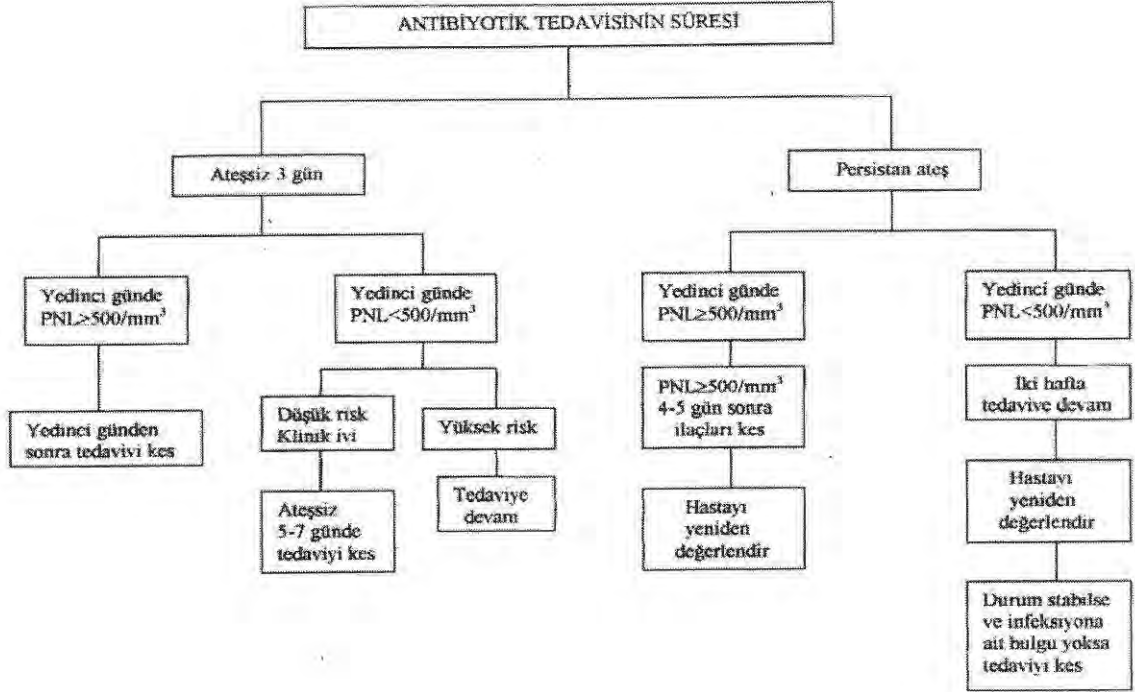
Perianal bölgede ağrı veya hassasiyet: Tedaviye spesifik antianerobik ajan ilave edilmelidir Konservatif yaklaşımla düzelmeyen hastalarda gerekirse cerrahi müdahale yapılabilir.

Akciğer grafisinde yeni fokal lezyon tespit edilenlerde: Hastanın durumu uygunsa bronkoskopi, bronko-alveoler lavaj (BAL) ve transbronşiyal biyopsi yapılır. Etken izole edilen vakalarda uygun tedavi verilir. İnvaziv girişim yapılamayanlarda yüksek doz amfoterisin B (1-5 mg/kg/gün) ilave edilir.

İnterstitiyel pnömoni, difüz infiltrasyon tespit edilenlerde: Balgam örneğinden yapılan gram, giemsa, ARB boyama ve kültür veya BAL sonucuna göre tedavi düzenlenir. Yapılamazsa tedaviye trimetoprim-sulfametaksazol ve eritromisin ilave edilmelidir. Tedavinin dördüncü gününde düzelme olmazsa açık akciğer biyopsisi açısından değerlendirilebilirler.



Şekil 1. Nötropenik hastalarda ampirik tedavi kılavuzu (EORTC önerileri)



Şekil 2. Ampirik tedavi uygulanan hastalarda takipteki bulgulara göre tavsiye edilen tedavi süreleri (IDSA tarafından yapılan öneriler)

KAYNAKLAR

1. Schimpff SC. Infections in the cancer patient- diagnosis, prevention, and treatment. In: Mandell GL, Bennett SE, Dolin R (eds), Principles And Practice of Infectious Diseases. 4th ed. Churchill Livingstone, New York 1995, pp 2666-2675.
2. Freifeld AG, Pizzo PA, Walsh TJ. Infections in the cancer patients. In: de Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds), Cancer: Principles And Practice of Oncology (fifth edition). Lippincot-Raven Publishers, Philadelphia 1997, pp 2659-2704.
3. Chanoock S. Evolving risk factors for infectious complications of cancer therapy. Hematol/Oncol Clin North Am 1993; 7: 771-791.
4. Eser B, Çetin M, Ünal A, Coşkun HŞ, Kayabaş Ü, Altınbaş M. Kanserli hastalarda bakteriyemi ve fungemi ile birlikteliği olan faktörler. Flora 2000; 5: 49-55.
5. Pauw BED, Deresinski SC, Feld R, et al. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empirical treatment of fever in neutropenic patients with cancer. Ann Intern Med 1994; 120: 834-844.
6. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J, et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. N Engl J Med 1986; 315: 552-558.
7. Rolston KVI, Berkey P, Bodey GP, et al. A comparison of imipenem to ceftazidime with or without amikacin as empiric therapy in febrile neutropenic patients. Arch Intern Med 1992; 152: 283-291.

8. Hathorn JW, and Lyke K. Empirical treatment of febrile neutropenia; evolution of current therapeutic approaches. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (suppl 2): 5256-5265.
9. Cometta A, Calandra T, Gaya H, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1108-1115.
10. Cordonnier C, Herbrecht R, Pico JL, et al. Cefepime/amikacin versus cefazidime/amikacin as empirical therapy for febrile episodes in neutropenic patients: A comparative study. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 41-51.
11. Cometta A, Zinner S, De Bock R, et al. Piperacillin/tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as an empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 445-452.
12. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *J Infect Dis* 1991; 163: 951-958.
13. Menichetti F, Martino P, Buconeve G, et al. Effects of teicoplanin and those of vancomycin in initial empirical antibiotic regimen for febrile, neutropenic patients with hematologic malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2041-2046.
14. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 551-573.
15. Coşkun HŞ, Arslan Ö, Üstün C, Koç H, Akan H. Standart ve lipozomal amfoterisin B'nin nötropenik hastalarda etkinliğinin değerlendirilmesi. *Flora* 1998; 3: 85-90.
16. Straus RG. Therapeutic granulocyte transfusions in 1993. *Blood* 1993; 81: 1675-1678.
17. Maher DW, Liesschke GJ, Green M, et al. Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Ann Intern Med* 1994; 121: 492-501.
18. Çetin M, Eser B, Ünal A, Altınbaş M, Güven M. Febril nötropenik kanserli hastalarda hematopoetik büyüme faktörlerinin kullanımı. *Türk Hematoloji-Onkoloji Dergisi (THOD)* 1999; 9: 166-171.
19. Gaya H, and Klastersky J. Empirical therapy for bacterial infections in neutropenic patients. *Türk J Haematol* 1998; 15: 3-15.
20. Rubenstein EB, Rolston KVI, Benjamin RS, et al. Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer* 1993; 71: 3640-3646.
21. Buchanon GR. Approach to treatment of the febrile cancer patient with low-risk neutropenia. *Hematol/Oncol Clin North Am* 1993; 7: 919-933.