

Febril Nötropenide Oral Antibiyotik Tedavisi

Dr. Halit Özsüt

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, İstanbul

Nötropenik bir hastanın seyrinde ateş hemen hemen kaçınılmaz bir sonuçtur. Nötropenik hastadaki ateş kimi kez altta yatan hastalık, ilaç toksisitesi, hemoraji, pulmoner emboli gibi enfeksiyon dışı nedenlerle veya kan ve kan ürünleri transfüzyonuna bağlı olabilir; fakat en sık neden bir enfeksiyondur. Yaklaşık 30 yıl önce sitotoksik kemoterapötik ajanların klinik kullanıma girmesinin hemen ardından, yapılan kemoterapi kürlerini izleyerek, kemik iliğinin oldukça ağır olabilen süpresyona uğradığı gözlenmiştir. Kemik iliği süpresyonunu izleyerek bu hastalarda oldukça ağır seyirli, çoğu kez hastanın yaşamını tehdit eden, enfeksiyonlar hemen hemen kaçınılmazdır. Hastaların mortalite nedeni büyük oranda altta yatan hastalıkları değil, sepsis, Gram-negatif çomak pnömonileri gibi ağır seyirli enfeksiyonlardır. Yapılan tüm çalışmalarda erken başlanan antibiyoterapinin mortalite ve morbidite oranlarını önemli ölçüde düşürdüğü bildirilmiştir.

Febril nötropeni atak tanısı konulan hasta zaman geçirilmeden olası enfeksiyon odakları yönünden değerlendirilmeli ve laboratuvarla ilgili çalışmalar seri halde tamamladıktan sonra derhal hastanın yattığı klinikte uygulanan antibiyoterapi protokolü başlanılmalıdır. Öncelikle hastaya ait bazı faktörlerin (yaş, primer hastalık, organ fonksiyon bozukluğu, karaciğer ve böbrek yetersizliği, hastada kateter olup olmadığı, hastanın yattığı servisin mikrobiyolojik florasının özelliği, bakterilerin direnç kalıpları ve sık görülen etkenler, hastada sepsis ile uyumlu bulguların olup olmaması ve hastanın önceden antibiyotik kullanmadığı vb) göz önüne alması gerekir.

Febril nötropenik hastaların tedavisinde son yıllardaki en önemli gelişmelerden biri hastaların risk gruplarına ayırımı ve bu gruplar dikkate alınarak değişik antibiyoterapi yaklaşımlarının belirlenmesidir. Özellikle düşük risk grubundaki hastaların hastaneye yatırılmadan ayaktan parenteral veya oral antibiyoterapi yapılması son yıllarda kabul gören bir yaklaşımdır. Spektrumu ve farmakokinetik/farmakodinamik özellikleri uygun yeni antibiyotiklerin (florokinolonlar, amoksisilin-klavulanik asid, sefiksim vd) klinik kullanıma girmesi, son yıllarda febril nötropenik hastalarda oral antibiyoterapi yapılmasını olanaklı kılmıştır.

Böyle bir yaklaşım hastanın yaşam kalitesi artırmak, tedavi maliyetini azaltmak ve hastayı nozokomiyal enfeksiyon etkenlerinden uzak tutmak için dikkatli bir şekilde uygulandığı takdirde mantıklıdır. Böyle bir uygulama yapılması için öncelikle hastanın düşük risk grubunda olduğunun kesin olarak saptanması gerekir.

Oral tedavinin başarılı uygulanabilmesi için kliniğin yeterince destek vermesi (gerekirse telefonla 24 saat süresince), tüm ekibin (hekim, hemşire, eczacı vd) izlem konusunda yeterince eğitilmiş ve bu uygulamayı kabul etmiş olması, lokal etken ve direnç kalıplarının bilinmesi, kullanılacak antibiyotiklerin iyi seçilmiş olması, hastaların kabul etmesi, tedirgin olmaması ve evde tedavi için motive olması ve durumları kötüleştiği takdirde çok kısa süre içinde hastaneye ulaşabilir olmaları gerekli koşullardır.

Kaynaklar

1. De Lalla F. Outpatient therapy for febrile neutropenia: clinical and economic implications. *Pharmacoeconomics* 2003;21:397-413
2. Finberg RW, Talcott JA. Fever and neutropenia--how to use a new treatment strategy. *N Engl J Med* 1999;341:362-3
3. 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* 1999;341:305-11
4. Gardembas-Pain M, Desablens B, Sensebe L, Lamy T, Ghandour C, Boasson M. Home treatment of febrile neutropenia: an empirical oral antibiotic regimen. *Ann Oncol* 1991;2:485-7
5. Giamarellou H, Bassaris HP, Petrikos G, Busch W, Voulgarelis M, Antoniadou A, Grouzi E, Zoumbos N. Monotherapy with intravenous followed by oral high-dose ciprofloxacin versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as initial empiric therapy for granulocytopenic patients with fever. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3264-71
6. Hidalgo M, Hornedo J, Lumbreras C, Trigo JM, Colomer R, Perea S, Gomez C, Ruiz A, Garcia-Carbonero R, Cortes-Funes H. Outpatient therapy with oral ofloxacin for patients with low risk neutropenia and fever: a prospective, randomized clinical trial. *Cancer* 1999;85:213-9
7. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002;34:730-51
8. Innes HE, Smith DB, O'Reilly SM, Clark PI, Kelly V, Marshall E. Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer: a prospective randomised controlled single centre study. *Br J Cancer* 2003;89:43-9
9. Kern WV. Modifications of therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16:139-41
10. Kern WV. Risk assessment and risk-based therapeutic strategies in febrile neutropenia. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14:415-22
11. Kern WV, Cometta A, De Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Gaya H. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1999;341:312-8
12. Koh A, Pizzo PA. Empirical oral antibiotic therapy for low risk febrile cancer patients with neutropenia. *Cancer Invest* 2002;20:420-33

13. Malik IA, Abbas Z, Karim M. Randomised comparison of oral ofloxacin alone with combination of parenteral antibiotics in neutropenic febrile patients. *Lancet* 1992;339:1092-6
14. Malik IA, Khan WA, Aziz Z, Karim M. Self-administered antibiotic therapy for chemotherapy-induced, low-risk febrile neutropenia in patients with nonhematologic neoplasms. *Clin Infect Dis* 1994;19:522-7
15. Malik IA, Khan WA, Karim M, Aziz Z, Khan MA. Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: results of a prospective randomized trial. *Am J Med* 1995;98:224-31
16. Minotti V, Gentile G, Bucaneve G, Iori AP, Micozzi A, Cavicchi F, Barbabietola G, Landonio G, Menichetti F, Martino P, Del Favero A. Domiciliary treatment of febrile episodes in cancer patients: a prospective randomized trial comparing oral versus parenteral empirical antibiotic treatment. *Support Care Cancer* 1999;7:134-9
17. Mullen CA, Petropoulos D, Roberts WM, Rytting M, Zipf T, Chan KW, Culbert SJ, Danielson M, Jeha SS, Kuttesch JF, Rolston KV. Outpatient treatment of fever and neutropenia for low risk pediatric cancer patients. *Cancer* 1999;86:126-34
18. Paesmans M. Risk factors assessment in febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16:107-11
19. Paganini HR, Sarkis CM, De Martino MG, Zubizarreta PA, Casimir L, Fernandez C, Armada AA, Rodriguez-Brieschke MT, Debbag R. Oral administration of cefixime to lower risk febrile neutropenic children with cancer. *Cancer* 2000;88:2848-52
20. Rolston KV. New trends in patient management: risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis*. 1999;29:515-21
21. Rolston KV, Rubenstein EB, Freifeld A. Early empiric antibiotic therapy for febrile neutropenia patients at low risk. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:223-37
22. Rolston KV, Talcott JA. Ambulatory antimicrobial therapy for hematologic malignancies. *Oncology (Huntingt)* 2000 ;14(Suppl 6):17-22
23. Rubenstein EB, Rolston KV. Outpatient management of febrile episodes in neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer* 1994 ;2:369-73
24. Rubenstein EB, Rolston KV. Outpatient treatment of febrile neutropenic patients with cancer. *Eur J Cancer* 1995;31A:2-4
25. Rubenstein EB, Rolston K, Benjamin RS, Loewy J, Escalante C, Manzullo E, Hughes P, Moreland B, Fender A, Kennedy K, et al. Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer* 1993 ;71:3640-6
26. Shenep JL, Flynn PM, Baker DK, Hetherington SV, Hudson MM, Hughes WT, Patrick CC, Roberson PK, Sandlund JT, Santana VM, Sixbey JW, Slobod KS. Oral cefixime is similar to continued intravenous antibiotics in the empirical treatment of febrile neutropenic children with cancer. *Clin Infect Dis* 2001;32:36-43
27. Sundararajan V, Rubenstein EB, Rolston KV, Elting LS. Controversies in new antibiotic therapy for ambulatory patients. *Support Care Cancer* 1997 ;5:358-64
28. Talcott JA. Outpatient Management of febrile neutropenia: Should we change the standard of care? *Oncologist* 1997;2:365-73
29. Talcott JA. Out-patient management of febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 2000;16:169-71

30. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992 ;10:316-22
31. Talcott JA, Whalen A, Clark J, Rieker PP, Finberg R. Home antibiotic therapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia: a pilot study of 30 patients based on a validated prediction rule. *J Clin Oncol* 1994;12:107-14
32. Velasco E, Costa MA, Martins CA, Nucci M. Randomized trial comparing oral ciprofloxacin plus penicillin V with amikacin plus carbenicillin or ceftazidime for empirical treatment of febrile neutropenic cancer patients. *Am J Clin Oncol*. 1995;18:429-35
33. Viscoli C, and the EORTC International Antimicrobial Therapy Group. Management of infection in cancer patients: studies of the EORTC International Antimicrobial Therapy Group (IATG). *Eur J Cancer* 2002;38(Suppl 4):82-7
34. Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: what is new? *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:377-82