

Antibakteriyel Tedavi ve Profilaksi

Lütfiye Mülazımođlu

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Febril nötropenide antifungal ve antiviral tanı, tedavi ve profilaksi ile ilgili gelişmelerin aksine son yıllar içerisinde antibakteriyel tedavi ve profilaksidedeki gelişmeler sınırlı kalmıştır.

2005-2006 yılları içerisinde yayınlanan meta-analizler nötropenik hastada antibiyotik profilaksisinin mortaliteyi azalttığını; glikopeptidlerin febril nötropenik hastada başlangıç empirik tedavisinde kullanılmasını destekleyecek yeterli kanıt olmadığını netleştirirken; bu grup hastalarda sefepim monoterapisinin diğer beta-laktam tedavilere kıyasla tüm nedenlere bağlı mortalitede anlamlı artışa neden olduğu yolundaki meta-analiz sonucu ile empirik antibiyotik kullanım yaklaşımının bir kez daha gözden geçirilmesi gerektiğini düşündürmüştür.

Kronolojik olarak meta-analizlerden başlayarak gelişmelere bakıldığında, 2007 yılında yayınlanan bir meta-analizde florokinolon profilaksisinin lenfoma dahil solid tümörlü ayaktan hastalarda febril epizod riskini ve mortaliteyi azalttığı görüşü teyid edilmiştir.

Ancak yoğun antibiyotik kullanımının direnç problemini de birlikte gündeme getireceği doğaldır. Nitekim bu soruyu irdelemeye yönelik 2008 yılının ilk aylarında yayınlanan çalışmada, hematolojik malignansili hastalarda kinolon dirençli *Escherichia coli* suşlarındaki artışa dikkat çekilmektedir.

2007 yılında yayınlanan bir diğer meta-analizde ise hematopoitik koloni stimüle edici faktörlerin kanser kemoterapisi alan hastalarda ve kök hücre transplant alıcılarında mortalite üzerine etkisinin çok az olduğu veya hiç olmadığı; ancak infeksiyon oranlarını azalttığı teyid edilmiştir.

2006-2007 yılı içerisinde febril nötropenide antibiyotik kullanımı ile ilgili erişkin ve pediatrik grupta kısıtlı sayıda randomize-kontrollü çalışma Amerikan Ulusal Kütüphanesi kayıtlarına dahil olmuştur.

Son yıllara dek dirençli gram-pozitif mikroorganizmalar için tek alternatif glikopeptidler iken, gram-pozitif etkinliğe sahip diğer bazı ilaçların klinik kullanıma girmesi ile bunların glikopeptidlere alternatif olup olamayacağı sorusu gündeme gelmiştir. Bu konuda 2006 yılında yapılan çalışma linezolid ve vankomisin febril nötropenik hastada uygun endikasyonda eş değer etkinlik sağladığını göstermiştir.

Febril nötropenide empirik ve konvansiyonel antibiyotik kullanımında hangi yaklaşımın üstün olduğunun sorgulandığı çalışmada, hematopoietik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda empirik nötropenin başlangıç günü- tedavi koluunda kan dolaşımı infeksiyonlarının azaldığı gösterilmiştir. Ancak yatış süresi, eng- rafmente dek geçen süre, ilave antibiyotik kullanımı ve 30 günde mortalite açısından fark gösterilemediğinden preemptif tedavi önerilir bulunmamıştır.

Febril nötropenide son yıllarda alışlagelmiş beta-laktam + aminoglikozid kombinasyonunun yerine monoterapiye doğru bir eğilim söz konusudur. Nitekim bu bağ- lamda hem erişkin hem pediatrik grupta çalışmalar devam etmektedir. Türkiye’den yapılan iki çalışmada pediatrik febril nötropeni vakalarında sefepim, meropenem ve piperasilin/tazobaktam monoterapileri eş değer etkinliklerde bulunmuştur. EORTC grubu da yüksek risk grubunda yer alan febril nötropenik 763 hastada yaptığı çalış- mada, piperasilin/tazobaktam monoterapisini etkin ve güvenilir bulmuştur.

Bu gelişmeler ışığında 28-29 Eylül 2007 tarihlerinde ikinci kez toplanan “Euro- pean Conferans on Infections in Leukemia 2 (ECIL-2)” önerilerini gözden geçirmiş, antifungal tedavi ve profilaksi bölümünü güncellemiş ve viral etkenlerle ilgili ekle- melerde bulunmuştur. Avrupa kılavuzu da aminoglikozid kombinasyonu için tek en- dikasyonu hastanın septik şokta olması olarak belirlemiştir.

Tüm gelişmelere rağmen febril nötropenik hasta grubunda görülen infeksiyonlar- la ilgili cevaplanacak sorular henüz bitmemiş olup, yeni çalışmalara olan ihtiyaç de- vam etmektedir.

Kaynaklar

1. Cattaneo C, Quaresmini G, Casari S, et al. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* among patients with haematological malignancies: Results of a prospective study on 823 patients at a single institution. J Antimicrob Chemother 2008; 24 [Epub ahead of print].
2. Corapcioglu F, Sarper N, Zengin E. Monotherapy with piperacillin/tazobactam versus cefepime as empirical therapy for febrile neutropenia in pediatric cancer patients: A randomized comparison. Pediatr Hematol Oncol 2006; 23:177-86.
3. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: Antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. Ann Intern Med 2005;142(12 Pt 1):979-95. Erratum in: Ann Intern Med 2006; 144:704.
4. Imran H, Tleyjeh IM, Arndt CA, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in patients with neutropenia: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008; 27:53-63.
5. Jaksic B, Martinelli G, Perez-Oteya J, Hartman CS, Leonard LB, Tack KJ. Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutrope- nic patients with cancer. Clin Infect Dis 2006; 42:597-607.

6. Oguz A, Karadeniz C, Citak EC, Cil V, Eldes N. Experience with cefepime versus meropenem as empiric monotherapy for neutropenia and fever in pediatric patients with solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol* 2006; 23:245-53.
7. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:176-89. Review.
8. Slavin MA, Grigg AP, Schwarzer AP, et al. A randomized comparison of empiric or pre-emptive antibiotic therapy after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40:157-63.
9. Sung L, Nathan PC, Alibhai SM, Tomlinson GA, Beyene J. Meta-analysis: Effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Ann Intern Med* 2007; 147:400-11.
10. Vardakas KZ, Samonis G, Chrysanthopoulou SA, Bliziotis IA, Falagas ME. Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:431-9.
11. Viscoli C, Cometta A, Kern WV, et al. International Antimicrobial Therapy Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Piperacillin-tazobactam monotherapy in high-risk febrile and neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12:212-6.
12. www.febrilnotropeni.net