

# Türkiye’de Febril Nötropenik Hastada Tanı ve Tedavi Yaklaşımları

Mustafa Pehlivan

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Erişkin Hematoloji Bilim Dalı, Gazi Antep

*1. Profilaktik antibakteriyel ve/veya antifungal ve/veya antiviral ajanlar kullanılıyor mu? “Evet” ise hangi durum ve endikasyonlarda?*

**Kinolon profilaksisi:** Allojeneik kemik iliği transplantasyonu (AKİT) yapılan hastalarda ve akut lösemi (AL)’lerde bir yıldan bu yana, remisyon indüksiyon (Ara-c/ida, Hoelzer) ve kurtarma (salvage FLAG-ida, EMA vd.) kemoterapi alıp nötropeni süresi yedi günden fazla sürmesi beklenen yüksek riskli hasta grubunda fluorokinolon (moksifloksasin) 400 mg/gün febril nötropenik atağa veya nötropeniden çıkana dek kullanılmaktadır. Remisyona giren AL hastalarında konsolidasyon kemoterapilerinde (HIDAC, Ara-c/ida, Hoelzer, hiper CVAD vd.), lenfoma ve miyelomda uygulanan kemoterapilerden sonra gelişen febril nötropeni ataklarında kullanılmamaktadır.

**Ko-trimoksazol profilaksisi:** AKİT ve alemtuzumab alan hastalarda.

**Primer antifungal profilaksisi:** AKİT/OKİT hastalarında flukonazol 400 mg/gün PO 100 gün/engrafman olana dek.

**Sekonder antifungal profilaksisi:** Önceki KT sikluslarında kesin veya yüksek olasılıklı İPA geçirenlerde BUT’na uygun olarak amfoterisin B veya vorikonazol.

**Primer antiviral profilaksisi:** AKİT ve OKİT/alemtuzumab alan KLL hastalarında valasiklovir 2 x 1 g PO 100 gün/engrafman olana dek verilmektedir. HBsAg pozitif tüm hematolojik malignitelerde lamivudin KT bitiminden üç-altı ay sonraya dek kullanılmaktadır.

*2. Empirik antibakteriyel tedavi başlama endikasyonları ve kullanılan ilaçlar?*

FEN Türk Erişkin Kılavuzuna uygun olarak tek değer 38.3°C veya bir saat süreli 38°C ateşi olan nötropenik hastalarda gerekli mikrobiyolojik, radyolojik incelemeler yapıldıktan sonra risk değerlendirilmesi yapılarak (MASSC) yüksek riskli ve AL’li hastalar yatırılarak sulbaktam/sefoperazon veya karbapenem grubu antibiyotikler monoterapi olarak eğer hastalarda hipotansiyon, ağır sepsis/septik şok bulguları var ise veya önceki ataklardaki üremeler göz önünde bulundurularak amikasin empirik olarak eklenmektedir. MASSC’ye göre düşük risk grubunda olup uygun kriterleri taşıyan AL dışındaki hematolojik maligniteli hastalara PO klavulanik asit/sip-

rofloksasin verilmektedir. Hastanemizin piperasilin/tazobaktam direnci yüksek olduğu için empirik tedavide kullanılmamaktadır.

*3. Empirik antibakteriyel tedaviyi modifiye etme ne zaman ve ne şekilde oluyor?*

İlk 72 saatte ateşi düşen ve etken saptanamayan, genel durumu iyi, yüksek risk grubundaki hastalarda antibiyotik tedavisi beş-yedi ateşsiz günde kesilmekte, genel durumu stabil olmayan, ateşi düşen hastalarda nötropeniden çıkınca tedavi sürdürülmektedir. İlk 72 saatte ateşi düşen ve kültür sonuçlarında etken saptanan hastalarda antipsödomonal spektrum korunarak uygun modifikasyon yapılmaktadır.

İlk 72 saatte ateşi düşmeyen, pozitif kanıtı olmayan olgularda hastanın genel durumu iyi ise antimikrobiyal tedavide değişiklik yapmaksızın kültür örnekleme devam ederek yakın izlem yapılmaktadır. Genel durumu bozuk hastalarda ise başlangıç tedavisi karbapenem dışında bir antibiyotik ise kesilerek karbapenemlere geçilmektedir. Ayrıca, gram-pozitif bakteri infeksiyonları açısından risk faktörü taşıyan hastalara [hipotansiyon, kateter giriş yerinde endüryasyon, kızarıklık, pürülans, ciddi mukozit, metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) kolonizasyonu] glikopeptid antibiyotikleri başlanmaktadır.

Beşinci günde ateş yanıtı alınamayan hastalarda empirik klasik amfoterisin B başlanmaktadır.

*4. Fungal infeksiyon tanı ve izleminde CT ve galaktomannan kullanımı var mı? Varsa, ne zaman ve ne sıklıkta kullanılıyor?*

Üçüncü günde ateş yanıtı alınamayan hastalarda HRCT, galaktomannan (Ga), *Aspergillus*, *Candida* polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yapılmakta, izleminde Ga haftada iki kez diğerleri haftada bir kez izlenmekte ve izlem 1-2 negatiflikte kesilmektedir. Preemptif yaklaşım ve tedavi uygulanmaya çalışılmaktadır.

*5. Empirik/preemptif antifungal kullanımında tercih edilen antifungaller ve kullanım süreleri:*

Empirik/preemptif antifungal tedavide BUT gereğince başlangıç olarak klasik amfoterisin B kullanılmaktadır. Böbrek, karaciğer yetmezliği veya allerji gelişenlerde lipozomal amfoterisin B, kasprofungin ve vorikonazol seçeneklerinden birine geçilmektedir. Empirik antifungal tedavi genellikle nötropeniden çıkana dek sürdürülmektedir. Preemptif antifungal tedavi iki negatif bulguya dek devam edilmektedir.

*6. İnvaziv kandidiyaziste tedavi (hangi kandida türü için hangi ilaç, ne süreyle?)*

İnvaziv kandidiyazis başlangıç tedavisi klasik amfoterisin B ile yapılmaktadır. Mikrobiyolojik tiplendirme çıktığında klinik yanıt ile birlikte değerlendirilerek tedavi değişikliğine gidilebilmektedir.

Tiplendirmede *Candida glabrata*, *Candida krusei* türlerinde saptanırsa, kaspo-fungin veya lipozomal amfoterisin B tercih edilmektedir.

Klinik semptom ve bulguların düzelmesi, hastanın nötropeniden çıkması ve 1-2 negatif kültür, PCR ve/veya radyolojik görüntüleme sonra tedavi genellikle iki hafta sonra kesilmektedir.

7. *İnvaziv aspergilloziste tedavi (hangi ilaç ve ne kadar süreyle?):*

İnvaziv aspergilloziste BUT nedeniyle klasik amfoterisin B ile başlayıp en kısa zamanda vorikonazol veya lipozomal amfoterisin B'ye geçiş yapılmaktadır. Tedaviye yanıt alınamayan hastalarda salvage kombine ikili tedavi verilmektedir.

Tedavi süresi; galaktomannan, PCR ve radyolojik görüntüleme izlenerek *Aspergillus* lehine bulguların kaybolmasından iki hafta sonra kesilmektedir. Tedavi süresi hastaya göre değişmekle birlikte, en az 6-12 hafta devam edilmektedir.

Genel durumu düzelen hastalarda oral vorikonazole geçilmekte, immünsüpresyona ve yanıt göre tedavi süresi değişebilmektedir.

AKİT hastalarında sitomegalovirüs (CMV) antijenemi ve CMV enfeksiyonu tanısında CMV antijenemi ve CMV PCR haftada bir yapılmaktadır. Nötropenik dönemde CMV PCR testi tercih edilmektedir. Pozitiflik saptanan olgularda preemtif ve tedavi edici olarak gansiklovir 2 x 5 mg/kg/gün dozunda başlanmakta ve tedavi CMV antijenemi takibi ile en az üç hafta sürdürülmektedir. Genel durumu düzelen hastalarda ayaktan valgansiklovir 2 x 450 mg PO tercih edilebilmektedir.