

NÖTROPENİK HASTADA AKILCI ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Recep Öztürk

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Gerek toplum gerekse hastanede gelişen enfeksiyon hastalıkları akılcı olmayan (gereksiz kullanım, yanlış antibiyotik seçimi, yanlış doz ve/veya yol vd) antimikrobik kullanılması sonucu uygun şekilde tedavi edilememekte, sonuçta hasta kaybedilebilmektedir. Bunun yanında bir viral enfeksiyonda antibiyotik kullanımı veya gerekenden daha uzun süre kullanım gibi akılcı olmayan yaklaşımlar sonunda mikroorganizmalar antimikrobiklere direnç kazanmakta, gereksiz harcamalar yapılmakta ve oluşan yan etkiler nedeniyle hasta zarar görmektedir.

Akılcı bir şekilde uygulanan uygun antimikrobik tedavi sağ kalım, komplikasyonların önlenmesi, hastalık şiddet ve süresinin kısaltılması açısından önemli katkı sağlar. Bazı durumlarda tedavinin dakikalar içinde başlatılması mortalitenin önlenmesiyle yakından ilişkilidir. Örneğin sepsis, akut bakteri endokarditi ve pürülan menenjitte tedaviye erken başlama noktasında dakikalar bile çok önemlidir. Bu durum nötropeni vb bağışıklık bozukluğu olan hastalar için de çok önemlidir. Bununla birlikte enfeksiyon hastalıklarında toplum sağlığı açısından büyük katkılar sağlayan antimikrobik ilaçların akılcı olmayan

kullanımı ne yazık ki çok sıktır. Başka bir ifadeyle antibiyotikler kullanımı en fazla suistimal edilen ilaçlardır. İlaç kullanımında denetim mekanizmalarını geliştirmiş ABD’de bile antibiyotikler %25-50 oranında uygunsuz kullanılmaktadır. Ülkemizde de, antimikrobik maddeler halen en fazla reçete edilen ilaçlar arasında yer almaktadır. “Reçete Bilgi Sistemi (RBS)”nden yararlanılarak, birinci basamakta 2011 yılında düzenlenmiş reçeteler değerlendirildiğinde; toplam kutuda %12,71; genel maliyet yönünden %14,14’ünü antibiyotikler oluşturmaktadır. Hastanelerde de profilaksi ve tedavi amacıyla antimikrobiklerin uygunsuz kullanım oranlarının değişik izlem çalışmalarında çok yüksek olduğu görülmektedir.

Akılcı antimikrobik kullanımı; doğru tanı sonrası, en uygun antimikrobik maddeyi/maddeleri, en uygun yoldan, etkin dozda, optimum aralıklarla, uygun süreyle vermektir. Bu amaçla; her hastada, ayrıntılı anamnez ve sistemik klinik muayene sonrasında ayırıcı tanıda bir enfeksiyon hastalığı da düşünülmüşse, tedavide antibiyotiklerin yeri olup olmadığı iyice düşünülmeli ve antibiyotik kullanımının akılcı olması için 10 soru (Tablo 1) her antibiyotiği reçeteleme ve uygulama öncesinde

Tablo 1. Antibiyotik seçimi öncesinde yanıtlanması gereken önemli sorular

1. Antibiyotik kullanmak gerekli midir, endikasyon var mıdır?
2. Antibiyotik kullanımı öncesi uygun laboratuvar tetkikler yapıp mikrobiyolojik inceleme için uygun klinik örnekler alındı mı?
3. Ön tanısı yapılmış olan enfeksiyon hastalığının olası etkeni(ler) ne(ler)dir?
4. Düşünülen etken(ler)i tedavi edici etkiye sahip değişik antibiyotik seçenekleri mevcutsa hangisini seçmek en uygundur? Kurumun/birimin antimikrobik direnç profili nasıldır? Antimikrobik direnç ampirik kullanımda hangi seçenekleri kısıtlamaktadır?
5. Teşhis edilen enfeksiyon hastalığını tedavi etmek için kombine antibiyotik tedavisi gerekli midir?
6. Tedavi esnasında dikkate alınması gereken önemli konak faktörleri var mıdır?
7. Antibiyotik hangi yoldan kullanılmalıdır?
8. Antibiyotiğin uygun dozu nedir?
9. Kültür sonuçlarından sonra başlanılmış olan antibiyotik değiştirilmeli midir?
10. Antimikrobik tedavinin uygun süresi nedir? Uzun süreli tedavi esnasında direnç gelişimi olası mıdır?

yanıtlanmalıdır. Ampirik antibiyotik kullanımında özellikle giderek artan direnç sorunu nedeniyle alternatifler ayrıntılı şekilde irdelenmelidir. Ancak, nötropeni gibi diğer bağışıklık bozukluk durumlarında gelişen enfeksiyonlarında antimikrobik tedavi kararının ve uygulamasının acil olarak yapılması gerektiği de unutulmamalıdır.

Nötropenik hastalarda gelişen bakteriyel enfeksiyonların etken spektrumunda son 20 yıl içinde önemli değişiklikler olmuştur; mutad etkenlerin sıklığı görece azalmış, yeni bazı etkenler daha sık saptanmağa başlamıştır. *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp* baskın (%60-70) etkenler iken, geri kalan olgularda *Staphylococcus aureus* ana etkenlerden idi. Son dönemlerde gram pozitif bakterilerin (koagülaz negatif stafilokoklar, *Enterococcus spp*, viridans streptokoklar, diğer gram pozitifler) sıklığında (%50-70) artış görülmektedir.

Mantarların oranında, saptanan cins/tür sayısında da artışlar olmuştur.

Etken spektrumunda değişiklik yanında, antimikrobiklere daha dirençli etkenlerin sıklığında belirgin artış dikkat çekmektedir. Antibiyotiklere direnç açısından vankomisine dirençli enterokoklar, viridans streptokoklarda penisiline karşı dirençte artış, gram negatif fermentatif ve non-fermentatif çomaklarda değişik mekanizmalarla (genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz, karbapenamaz yapımı, effluks mekanizması vd) bağlı çoklu direnç söz konusudur. Fungal etkenlerde de direnç sorunu vardır.

Nötropenik hastalarda vankomisine dirençli enterokok (VRE) bakteremi/sepsislerinde mortalite yüksektir (%76). Ülkemizde VRE kökenleriyle 1999 yılından bu yana karşılaşmakta olup, son yıllarda hematoloji-onkoloji klinikleri başta olmak üzere pek çok hastane biriminde VRE sorunu yaşanmaktadır.

Son zamanlarda viridans streptokok sıklığı ve direnç durumunda artış vardır. Direnç oranları ülkeler, bölgeler ve hastaneler arasında farklıdır. Viridans streptokok (VS) bakteriyemisi olan febril nötropenik hastalar genellikle kinolon veya kotrimoksazol profilaksisi alanlardır. Viridans streptokok bakteriyemilerinin çoğunda ARDS dahil ciddi sepsis bulguları gelişir. Direnç nozokomiyal kökenler ve immun düşkün hasta örneklerinde daha fazladır. VS'larda penisiline direnç (orta ve yüksek seviye) %13-54; ABD'de, siprofloksasin profilaksisi yapılanlarda VS'larda penisiline %38, seftazidime

%54 ve siprofloksasin ve ofloksasine %95 karşı direnç saptanmıştır. Kliniğimiz laboratuvarında üretilen viridans streptokoklarda penisiline karşı yüksek düzey direnç %0, orta düzeyli direnç %50 saptanmıştır.

Penisilin ve seftriakson dirençli pnömokok kökenleri de sorun oluşturabilen diğer dirençli gram pozitif bakterilerdendir.

Febril nötropenik hastalardan üretilen *K.pneumoniae* kökenlerinde GSBL %20-50; *E.coli* kökenlerinde GSBL %10-15, oranında saptanmıştır. GSBL üreten bakteriler sıklıkla çoklu ilaç direncine de sahiptir. Seftazidime dirençli *K.pneumoniae* sepsislerinde mortalite anlamlı olarak yüksektir (%50/%13).

Karbapenemlere karşı da son yıllarda direnç gelişimi söz konusudur. Karbapenem direnci, diğer hasta grupları yanında, febril nötropeni hasta grubunda da dikkatle izlenip, çok sıkı korunma tedbirleri uygulanmasını gerektirmektedir.

Febril nötropenik hastaların bakteremi kökenlerinde *E.coli*'de florokinolon direnci %0-35 arasında bildirilmektedir. Direnç artışında kinolon profilaksisi yapılması ve toplumda kinolonların sık kullanılmasının katkısı vardır.

Fakültemizde hematolojik maliniteli hastalardan 2005-2011 yılları arasında hemokültürden üretilen kökenlerde; gram pozitif:%51,7 (en sık etken KNS, enterokoklar, viridans streptokoklar, *S.aureus*); Gram negatif %42,2 (*E.coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas ...*), polimikrobik %3,1, mantar %3 (*C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. albicans*) saptanmıştır. GSBL pozitifliği, *E.coli*'de %32, *Klebsiella spp*'de %38,6 saptanmış; 7 karbapenamaz pozitif *Klebsiella* üretilmiştir(<%1).

Benzer sonuçlar başka kurum ve birimlerden de bildirilmiştir.

Son yıllarda nötropenik hasta enfeksiyonlarında *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Trichosporon spp*, *Fusarium spp*, *Geothrichum candidum*, *Pseudoallescheria boydii*, *Penicillium marnefei* gibi etkenler de üretilmektedir.

C.glabrata, *Candida* enfeksiyonlarının %10-15'inden sorumludur; flukonazole dirençlidir (%40) ve flukonazol profilaksisi esnasında araya giren fungemiler yapmaktadır., *C.krusei*, flukonazole %95 oranında direnç gösterir., *Fusarium spp*, en ciddi enfeksiyon yapan mantarlardan biridir. İmi-

dazollere ve triazollere dirençlidir; vorikonazol ve amfoterisin B'ye cevap verir.

Özellikle gram negatiflerin etken olduğu kan dolaşımı enfeksiyonlarında başlangıçta uygun olmayan antimikrobiklerin mortaliteyi anlamlı şekilde artırdığı bilinmektedir.

Profilakside öneriler

Antibakteriyal ve antifungal profilaksi sadece yedi günden fazla <100 nötrofil/ μ L gelişecek hastalarda veya komplikasyonlar veya mortaliteyi aynı düzeyde artıracak başka risk faktörleri durumunda uygulanmalıdır. Yüksek riskli hastalarda antimikrobik profilaksi alttaki hastalık (AML, ALL, KİT, aplastik anemi, GVHD varlığı/yokluğu vd), uygulanan kemoterapi protokolü (vinca alkaloidleri veya tirozin kinaz inhibitör vd) dikkate alınarak düzenlenir. Protokolde belirlenmiş antimikrobikler (siprofloksasin, kotrimoksazol; asiklovir; flukonazol, vorikonazol, posakonazol, kaspofungin, mikafungin) uygun şekilde ve sürede (bazı durumlar hariç genelde en az 48 saat; nötrofil >500/ μ L olana kadar) verilmelidir.

Ayaktan izleme veya hastaneye yatırma

Dikkatli anamnez ve muayene ile birlikte, "MASCC" skoru ≥ 21 veya Talcott grup 4'de yer alan ve başka risk faktörü olmayan hastalar dört saatlik bir yakın gözlem sonrası ayaktan takip edilebilir. Bu hastalar için oral florokinolon (siprofloksasin, levofloksasin) + amoksilin klavulanat (penisiline alerjikse klindamisin) uygundur. Florokinolon profilaksisi uygulanırken ateş gelişen hastalarda florokinolon kullanılması uygun değildir.

Yüksek riskli hastalar hastanede tedavi edilmelidir.

Hastanın tam değerlendirmesi sonrası, kan kültürü, diğer gerekli kültürler (endikasyon halinde idrar kültürü, balgam/BAL kültürü, deri biopsi kültürü, dışkıda C. difficile toksin A/B, MRSA, VRE vd gerekli dirençli bakteri tarama kültürleri, CMV DNA vd viral araştırmalar, galaktomannan vd mikrobiyolojik araştırmalar) ve tetkikler (PA Akciğer grafisi, toraks BT, karın USG/BT vd; biyokimya –hematoloji laboratuvar testleri) planlanıp yapılır.

Febril nötropenik hastada bir saat içinde uygun antimikrobik tedavi başlanmalıdır.

Hastanın anamnezi, alerji durumu, septom ve bulguları, yeni antibiyotik kullanım öyküsü, mikrobiyolojik inceleme sonuçları, kurumdaki nozoko-

miyal enfeksiyonların etken ve direnç profili dikkate alınarak antimikrobik tercihi yapılır. Antipsödomonal, bakterisidal etkili bir antibiyotikle (piperasilin-tazobaktam/sefepim/ seftazidim (gram pozitif enfeksiyon riski yüksek veya merkezde GSBL oranı yüksekse tercih edilmez) /imipenem/meropenem $\pm$ aminoglikozit(amikasin, gentamisin vd) İV olarak başlanır. Dirençli etken ihtimali yüksekse başlangıçta kombine tedavi (aminoglikozit eklenmiş kombinasyonlar vd) ile başlanabilir. Ek bir enfeksiyon varlığında gerekli diğer antibiyotikler eklenir. Bu amaçla glikopetrit endikasyonları (deri vd yumuşak doku enfeksiyonları, damar içi kateter enfeksiyon kuşkusu, hemokültürde gram pozitif üreme, daha önce MRSA veya penisiline dirençli pnömokok ile geçirilen enfeksiyon veya kolonize olma durumu, pnömoni, ciddi mukozit, şuur bozukluğu, hipotansiyon varlığı) varlığında glikopeptitler; C. difficile ile ilişkili ishal/kolit varlığında metronidazol, pnömoni varlığında azitromisin/klaritromisin/levofloksasin, herpes enfeksiyon kuşkusunda (oral ulserasyon vd) asiklovir tedaviye eklenir.

Linezolid, daptomisin (pnömoni olguları hariç) glikopeptitlere alternatif olarak kullanılabilir.

Hasta 24-48 saat içinde klinik olarak kötüleşirse, muayene ve tetkikleri (hemokültür vd) tekrarlanır; gerekli konsültasyonlar yapılır. Daha önce karbapenem verilmemiş olanlara antibiyotik bir karbapenemle değiştirilir; glikopeptit vd antimikrobik endikasyonları gözden geçirilir; yeni bir endikasyon halinde ilgili antimikrobikler eklenir. Karbapenem direnci kuşkusunda kolistin, tigesiklin vb alternatifler kullanılır

Kültürde olan üreme durumuna göre başlanan antimikrobik tedavi de değişiklik veya eklemeler yapılmalıdır.

Hasta stabil ve kültürler negatif ise, başlangıçta aminoglikozit kombinasyonu yapılmışsa aminoglikozit kesilir.

Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyon kuşkusunda alınan kültürlerde 72 saat içinde üreme olmazsa başlanmış glikopeptit antibiyotik kesilir.

Kateter enfeksiyonu tanısı durumunda, bazı etkenlerin (S.aureus, P. aeruginosa Candida spp, diğer mantarlar, hızlı üreyen mikobakteriler) varlığında veya tunel enfeksiyonu, port enfeksiyonu, septik tromboz, endokardit, hemodinamik stabiliteyi bozan sepsis uygun antimikrobik tedaviye

rağmen 72 saatten daha uzun süren kan dolaşımı enfeksiyonu varlığında kateter çekilmelidir.

Geniş spektrumlu antimikrobik tedaviye rağmen, ateş devam ederse (4-7 gün) bir antifungal eklenir. Antifungal profilaksi almayan ve belirgin bir enfeksiyon odağı olamayanlarda (akciğerde nodül gibi), kaspofungin başlanabilir. BT bulguları negatif ve GM sonucu negatif ise antifungal tedavi sonlandırılır. Serum galaktomannan (GM; indeks >0,5) veya toraks BT mantar pnömonisi düşündürürse (akciğerde nodül veya nodüler infiltrasyon) tedaviye vorikonazol veya amfoterisin B eklenir. BAL planlanır ve 72 saat içinde mümkünse yapılır. Pozitif BAL ve GM durumunda antifungal tedavi 12 hafta kadar devam edilir.

Klinik düzelme durumunda antimikrobiklere devam süresi enfeksiyon tipi ile ilişkilidir.

Genelde asgari tedavi süreleri; bakteremi, pnömoni, pyelonefrit, C. difficile enfeksiyonunda 14 gün, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında 7 gün, osteomyelitte 6-8 haftadır. Konsültasyon sonucuna göre bu süreler daha da artırılabilir.

Nötropenik hastalarda antimikrobiklerin kullanımı konusunda akılcı yaklaşım dışına çıkılan en sık hususlar şunlardır:

1. En geniş spektrumlu antimikrobikleri (karbapenem vb) öncelikle başlama arzusu .
2. Gereksiz eklemeler (glikopeptit vd) ve kombinasyonlar yapmak
3. Zamanla enfeksiyon kanıtları ortaya konamamasına ve enfeksiyon dışı ateş ihtimali öne çıkmasına rağmen antimikrobikleri azaltamama/sonlandıramama
4. Bronkoskopi gibi bazı invazif işlemlerde çekingen davranma
5. Tedavi sürelerini literatür ve rehberlere göre daha fazla uzun tutmak
6. Tedaviyle birlikte özenle uygulanması gereken korunma tedbirlerine özen göstermemek.

Yukarıda bilgiler çerçevesinde nötropenik hastada akılcı antibiyotik kullanımını başarabilmek için aşağıdaki hususların gözetilmesi gerekmektedir.

Nötropenik hastada enfeksiyonlar acil kapsamındadır. Hızla anamnez, muayene ve laboratuvar

incelemeler yapılarak acil olarak antimikrobik(ler) başlanmalıdır.

Hastanın risk durumu dikkate alınarak, verilere dayanarak olası etken(ler) tahmin edilip, direnç profili de dikkate alınıp en uygun antimikrobik (ler) belirlenmelidir.

Klinik ve laboratuvar yakından takip edilmelidir.

Hastalar hematoloji/onkoloji, enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji, tıbbi mikrobiyoloji, radyoloji, göğüs hastalıkları, dermatoloji, tıbbi mikrobiyoloji ve duruma göre diğer uzmanlık alanlarından alanında tecrübeli ekip tarafından değerlendirilmelidir.

Laboratuvar sonuçlarının mümkün olan en kısa sürede alınması temin edilmelidir.

Ulusal ve uluslar arası rehberler, yayınlar, lokal veriler dikkate alınarak güncellenmiş klinik protokollere göre ampirik antimikrobikler başlanmalı; klinik ve laboratuvar sonucuna göre başlanmış kombine antimikrobikler duruma göre daraltılmalı veya yeniden düzenlenmelidir.

Giderek artan direnç sorunu nedeniyle korunma tedavilerine her düzeyden sağlık çalışanının, hasta ve refakatçilerin uyumuna özel önem verilmeli, eğitim ve takipler aralıksız devam ettirilmelidir.

Her hastanede, Hastane Enfeksiyon Kontrol Komitesi bünyesinde, antibiyotik kontrolü komiteleri aktif çalışmalı ve antimikrobik tedavi planlama ve yönetimini (stewardship) üstlenmelidir.

Etkin bir planlama ve yönetim sonucunda (antimikrobiklerin kısıtlanması, periyodik antibiyotik değişimi, prospektif gözlem ve geri bildirim, “de-eskalasyon”) ile uygun ve akılcı antimikrobik kullanımı sağlanır; antimikrobiklerin gereksiz kullanımı azaltılır. Azalan antimikrobik madde kullanımına paralel dirençli mikroorganizmaların seçim riski azalarak direnç zamanla azalır; hastalarda antibiyotik ilişkili toksisite vd ilişkili sorunlar (antibiyotik ilişkili ishal vd) ve maliyetler azalır

Sonuç olarak; nötropenik hastada gelişen enfeksiyonlar için acil değerlendirme sonrası uygun antibiyotik(ler) başlanır. Klinik duruma göre antibiyotik tedavide gereken düzenlemeler yapılır. Her birim etkenlerinin dağılımını ve bunların direnç durumunu sürekli izlemeli ve ampirik tedaviyi kendi verilerine göre düzenlemelidir. Enfeksiyondan korunma ve kontrol önlemleri özenle uygulanmalıdır.

Kaynaklar

1. Bow E. Treatment and prevention of neutropenic fever syndromes in adult cancer patients at low risk for complications. UpToDate 2013; http://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-neutropenic-fever-syndromes-in-adult-cancer-patients-at-low-risk-for-complications?detectedLanguage=en&source=search_result&search=febrile+neutropenia&selectedTitle=3~150&provider=noProvider
2. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KV, Bodey GP. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. Clin Infect Dis. 1997 ;25:247-59.
3. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR, 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 15;52:e56-93
4. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, Kuderer NM, Langston AA, Marr KA, Rolston KV, Ramsey SD. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2013 ;31:794-810.
5. http://www.akilciilac.gov.tr/?page_id=88 (erişim tarihi; 7 Eylül 2013)
6. http://www.antimicrobialstewardship.com/sites/default/files/asp_fn_protocol_secured_edition.pdf (erişim tarihi; 7 Eylül 2013)
7. Kara Ali R. Febril nütropenik hastalarda gelişen kan dolaşımı enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve mortalite üzerine etkili prognostik faktörler, Uzmanlık Tezi, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD, 2012.
8. Mete B, Murtezaoglu A, Öztürk R, Tabak F, Mert A, Hondur N, Aktuğlu Y. Hemokültürlerde üretilen viridans streptokokların penisline direnç durumu. X. Türk Klinik ve Mikrobiyoloji Kongresi 15-19 Ekim 2001, Adana, Program Kitabı, P10/55
9. Öztürk R. Febril nütropenide yeni etkenler ve antimikrobiklere karşı direnç, 3. Febril Nütropeni Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu Özet Kitabı; 2004:15-25.
10. Tam CS, O'Reilly M, Andresen D, Lingaratnam S, Kelly A, Burbury K, Turnidge J, Slavin MA, Worth LJ, Dawson L, Thursky KA; Australian Consensus Guidelines 2011 Steering Committee. Use of empiric antimicrobial therapy in neutropenic fever. Australian Consensus Guidelines 2011 Steering Committee. Intern Med J. 2011 ;41(1b):90-101.
11. Tverdek FP, Rolston KV, Chemaly RF. Antimicrobial stewardship in patients with cancer. Pharmacotherapy. 2012 ;32:722-34.
12. Wingard JR. Treatment of neutropenic fever syndromes in adults with hematologic malignancies and hematopoietic cell transplant recipients (high-risk patients). UpToDate 2013; http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-neutropenic-fever-syndromes-in-adults-with-hematologic-malignancies-and-hematopoietic-cell-transplant-recipients-high-risk-patients?detectedLanguage=en&source=search_result&search=febrile+neutropenia&selectedTitle=4~150&provider=noProvider