

Febril Nötropenik Hasta Takibinde Kılavuzlar: IDSA ve ECIL Karşılaştırması

The Guidelines for Febril Neutropenic Patients: The Comparison of Guidelines of IDSA and ECIL

Bircan KAYAASLAN¹

¹ Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

İnfeksiyonlar hemato-onkolojik kanserli hastalarda en sık ölüm nedenlerinden biridir. Bu nedenle infeksiyonların önlenmesi ve/veya uygun tedavisi bu hastalarda hayati önem taşır. "Infectious Diseases Society of America (IDSA)"nın "Kanserli Nötropenik Hastalarda Antimikrobiyal Ajanların Kullanımına İlişkin Klinik Uygulama Kılavuzu" ve "European Conference on Infections in Leukemia (ECIL)" Uzman Grubunun geliştirdiği "Artan Direnç Çağında Febril Nötropenik Hastaların Ampirik Antibakteriyel Tedavisi İçin Kurallar" rehberi, tanı ve tedavinin yönlendirilmesinde hekimlere yol gösteren ve kanıta dayalı tıp uygulamalarına katkıda bulunan iki temel kılavuzdur. IDSA kılavuzu ECIL'e göre çok daha kapsamlıdır. İki kılavuzun önerileri büyük oranda benzerdir. Ancak bazı noktalarda farklılık arz etmektedir. Her iki kılavuzun hasta sınıflaması ve başlangıç antibiyotik önerileri arasında farklılıklar vardır. Ancak iki kılavuz arasındaki temel fark, antifungal başlama endikasyonları ve tedavi süreleriyle ilgili önerilerinden kaynaklanmaktadır. IDSA kılavuzu ateşi devam eden febril nötropenik hastalarda kliniği stabil olsun olmasın antifungal tedavi başlanmasını önerirken, ECIL kılavuzu sadece ateşi devam eden ve kliniği kötüleşen hastalarda antifungal tedavinin başlanmasını önerir. IDSA kılavuzu, başlanan antibiyotik tedavisine hasta nötropeniden çıkana kadar devam edilmesini önerirken, ECIL kılavuzu 72 saattir intravenöz tedavi alan ve 48 saattir ateşsiz olan kliniği stabil hastalarda nötrofil sayısından bağımsız olarak tedavinin kesilebileceğini belirtir.

Anahtar Kelimeler: Febril; nötropeni

SUMMARY

The Guidelines for Febril Neutropenic Patients: The Comparison of Guidelines of IDSA and ECIL

Bircan KAYAASLAN¹

¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Yıldırım Beyazıt, Ankara, Turkey

Infections are one of the major cause of death in the patients with hemato-oncological cancer. The prevention and appropriate treatment of infections is lifesaving. Infectious Diseases Society of America (IDSA)-licensed guideline "Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the IDSA" and "European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in

Leukemia (ECIL)“ written by the 4th ECIL expert group are two main guidelines that help clinicians for the diagnosis and treatment of infections in febril neutropenic patients and contribute to evidence-based medicine. The IDSA guideline is more comprehensive than the ECIL. The recommendations of two guidelines are mostly similar. However, there are differences in some issues between the two guidelines. The risk stratification and empiric antibiotics recommendation are different. However, the main differences between the two guidelines result from their recommendations about the empiric antifungal indication and the discontinuation time of therapy. Empirical antifungal treatment is recommended in both febril patients who are clinically stabil or unstabil in the IDSA guideline, although ECIL guideline recommends empirical antifungal treatment in only febril patients who are clinically unstabil. IDSA guideline recommends clinicians to continue antibiotic treatment for at least the duration of neutropenia. However, ECIL guideline recommends to discontinue of antibiotics after 72 hours in neutropenic patients who are hemodynamically stable and afebrile for at least 48 hours, irrespective of neutrophil count.

Key Words: Febril; neutropenia

Hemato-onkolojik maligniteli hastalar ciddi, hayatı tehdit eden infeksiyonların gelişimi açısından risk altındadır^[1,2]. İnfeksiyonların önlenmesi ve/veya uygun tedavisi bu hastalarda hayati önem taşımaktadır^[3]. Son yıllarda kemoterapi ile indüklenen nötropeni sırasında görülen infeksiyonların yönetimiyle ilgili ulusal ve uluslararası tedavi algoritmaları ve rehberler geliştirilmiştir^[2-5]. Bu rehberlerden en yaygın kullanılanları “Infectious Diseases Society of America (IDSA)”nın “Kanserli Nötropenik Hastalarda Antimikrobiyal Ajanların Kullanımına İlişkin Klinik Uygulama Kılavuzu” ve “European Conference on Infections in Leukemia (ECIL)” Uzman Grubunun geliştirdiği “Artan Direnç Çağında Febril Nötropenik Hastaların Ampirik Antibakteriyel Tedavisi İçin Kurallar” rehberidir^[2,5]. Bu iki rehberin dışında her ülkenin kendine ait ulusal rehberleri de bulunmaktadır. Bu makalede febril nötropenik hastaların takip ve tedavisinde kullandığımız bu iki temel kılavuzun karşılaştırılması planlanmıştır.

KILAVUZLARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

IDSA, ilk olarak 1990 yılında açıklanamayan ateşi olan nötropenik hastalarda antimikrobiyal tedavi kullanımı konusunda bir kılavuz yayınlamış, 1997 ve 2002 yıllarında bu önerilerini güncellemiş ve genişletmiştir. Son yıllarda yeni antimikrobiyal tedavilerin kullanıma girmesi, artan klinik deneyimler ve literatüre yeni çalışma bulgularının eklenmesiyle kılavuz 2010 yılında tekrar güncellenmiş ve daha kapsamlı ve net bir profilaksi ve tedavi yaklaşımı geliştirilmiştir. Diğer yandan, Avrupa Kan ve İlik Nakli Grubu (European Group for Blood and Marrow Transplantation), Kanser Araştırma ve Tedavisi Avrupa Organizasyonu [The European Organization for Treatment and

Research of Cancer (EORTC)], Avrupa Lösemi Ağı (The European Leukemia Net) ve İmmün-yetmezlikli Konak Topluluğu (Immunocompromised Host Society) 2005 yılında biraraya gelerek lösemide ve kök hücre nakli yapılan hastalarda infeksiyonların yönetimi için önerilerde bulunmak ve kılavuzlar hazırlamak üzere ECIL uzman grubu toplantısının ilkinin organize etmişlerdir. Grup, 2006 yılında da ilk ECIL slayt setlerini hazırlamış, 2007 yılında önerilerini yayınlamış, 2009 yılında 3. ECIL toplantısı sonrasında önceki önerilerini güncellemiştir^[6]. Son olarak 2011 yılında 4. ECIL toplantısında artan direnç sorununa da dikkat çekilerek febril nötropenik hastalardaki antibakteriyel tedavi önerileri tekrar güncellenmiş ve 2013 yılında yayınlanmıştır. Bu iki kılavuz kemoterapi ilişkili nötropenisi olan kanser hastalarında ateş ve nötropenin yönetimde klinisyenlerin karar verme süreçlerine destek olmayı ve bu konuda kanıta dayalı öneriler geliştirmeyi amaçlamaktadır. Birçok konuda benzer öneriler yer alırken, bazı temel noktalarda iki kılavuzun önerileri birbirinden farklılık arz etmektedir.

GENEL BENZERLİKLER ve FARKLILIKLAR

IDSA kılavuzu ECIL kılavuzuna göre daha kapsamlı hazırlanmıştır. Hemato-onkolojik kanseri olan hastalarda ateş ve nötropeni tanımlarına ayrıntılı olarak değinilmiştir. Fizik muayene, laboratuvar tetkikleri ve kan kültürü alınma kuralları, ayrıca hematopoyetik büyüme faktörlerinin (granülosit koloni stimülan faktör veya granülosit makrofaj-koloni stimülan faktör) rolü ile ilgili görüşler de yer almaktadır. Ayrıca febril nötropenik hastaların tedavisi sırasında el hijyeni, izolasyon ve bariyer

önlemleri, yemek sağlığı, odanın havalandırılması, hastanın deri ve ağız bakımı, bitki ve hayvanlar, sağlık çalışanları ve ziyaretçiler ile infeksiyon kontrol sürveyansı gibi çevresel faktörler için de bir bölüm ayrılmıştır.

ECIL kılavuzu, adından da anlaşılacağı gibi febril nötropenik hastalara sadece antibakteriyel tedavi ile ilgili önerilerde bulunurken, IDSA kılavuzu tüm antimikrobiyal profilaksi ve tedavileriyle ilgili önerileri içerir. Nötropenik hastalarda infeksiyonun önlenmesi, IDSA kılavuzunda önemli bir odak noktasıdır. ECIL'de antimikrobiyal profilaksi ile ilgili öneriler yer almazken, IDSA kılavuzunda bakteriyel, fungal ve viral infeksiyonların önlenmesi için profilaksi önerilerinde bulunulmuştur. Etkili bir infeksiyon koruması sağlanması ile antibiyotiklerin aşırı kullanımından kaynaklanan dirençli infeksiyon riskinin azaltılması arasında bir denge sağlamayı merkezine alan antibakteriyel profilaksi yaklaşımı benimsenmiştir. Sadece yüksek riskli hastalarda kinolon profilaksisi, seçilmiş hasta grubunda ise antifungal ve antiviral profilaksi önerilmiştir.

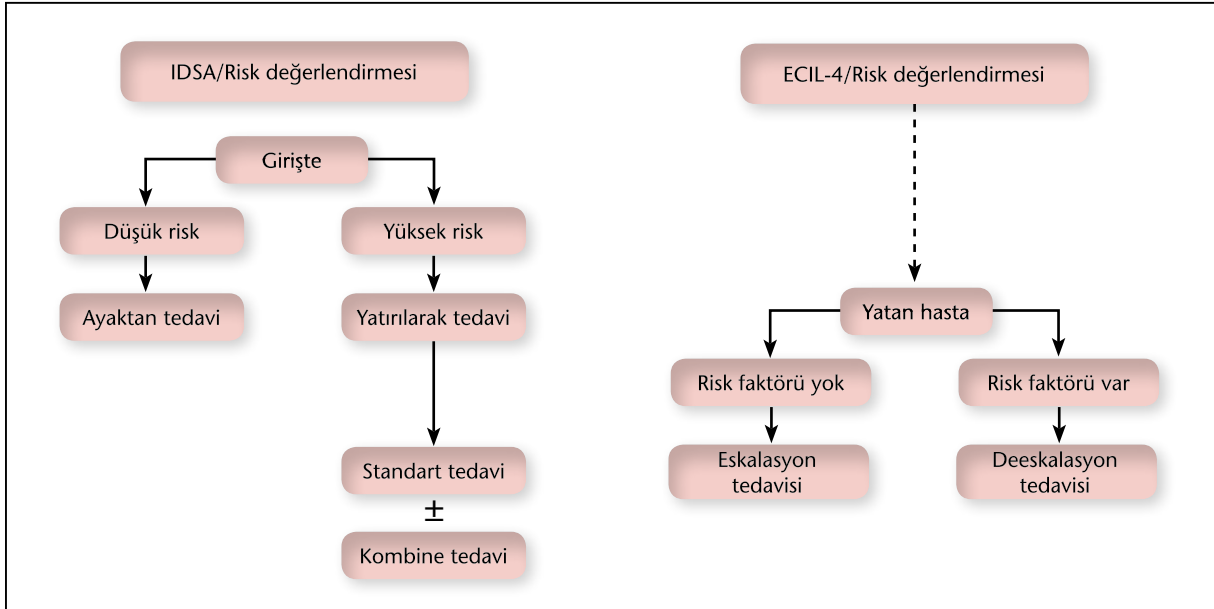
ATEŞ ve NÖTROPENİ OLAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

IDSA kılavuzu ampirik antibiyotik tedavisini belirlemeden önce hastalarda risk değerlendirmesi yapar. Hastalar “düşük riskli” ve “yüksek riskli” olarak iki gruba ayrılır. Risk değerlendirmesi ampirik antibiyotik tedavisinin tipini [oral veya intravenöz (IV)], yerini (poliklinik veya servis) ve tedavi süresini belirlemede yardımcıdır. Uzamış (> 7 gün) derin nötropenisi [mutlak nötrofil sayısı (MNS) < 100 hücre/mm³] olan ve/veya hipotansiyon, pnömoni, yeni başlayan karın ağrısı veya nörolojik değişiklikler gibi anlamlı tıbbi komorbid durumları olan hastalar yüksek riskli hastalar olarak kabul edilmektedir. Nötropeni süresinin yedi günden kısa sürmesi beklenen hastalar, hiç komorbiditesi olmayan veya çok az komorbiditesi olan hastalar düşük riskli olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, IDSA kılavuzu “Kanserde Destekleyici Bakım İçin Çok Uluslu İlişki (MASCC)” skorlama sistemiyle de hastaların risk sınıflandırılmasının yapılabileceğini belirtmektedir. Klinik bir skorlama sistemi olan MASCC skorlamasında hastanın yaşı, öyküsü, semptomları, ayaktan/yatan hasta olması ve komorbid durumlarına göre hastalara puan verilmekte, MASCC skoru < 20 olan hastalar yüksek

riskli hastalar olarak kabul edilmektedir. Hastanın risk sınıflandırılmasının yapılması özellikle hastanın tedavisini nerede alacağını belirlemede yol göstericidir. Yüksek riskli hastaların IV ampirik tedavi için hastaneye yatışı gerekmektedir. Düşük riskli hastalarda ise kısa bir yatan hasta sürecinden sonra oral antibiyotik tedavisinin kullanılabileceği belirtilmektedir.

ECIL kılavuzunda hasta sınıflandırılması eskalasyon (genişletme) ve deeskalasyon (daraltma) tedavisi alacak hastaları belirlemek için yapılmaktadır. Her iki tedavi grubu da yatan hastaları içermektedir, IDSA'dan farklı olarak ayaktan hasta grubu tanımlanmamıştır. ECIL'deki eskalasyon ve deeskalasyon tedavi grupları IDSA kılavuzunda yüksek riskli hasta grubu olarak tanımlanan IV tedavi alan hospitalize hastalardır. Deeskalasyon tedavisi, yani karbapenem ve kombinasyonlarını içeren rejimler ancak belirli risk faktörü olan hastalarla sınırlandırılmıştır. Standart antibiyotiklere direncin artması sonucu karbapenem ve kombinasyonlarını içeren geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımında artışa bağlı gelişen, kollateral hasar olarak da tanımlayabileceğimiz, karbapeneme ve çok ilaca dirençli patojenlerin seçilmesi, fungal infeksiyonlara ve *Clostridium difficile* ilişkili ishale yatkınlık, 4. ECIL uzman grubunu harekete geçirmiş ve güncel ECIL kılavuzu artan direnç sorunu zemininde şekillendirilmiştir. Kılavuzun primer hedefi ampirik karbapenem ve kombinasyon tedavilerinin kullanımını en az düzeye indirmektir. Bu nedenle karbapenem ve kombinasyon tedavilerini ampirik tedavide alacak hastalar belirli endikasyonlarla sınırlandırılmıştır. IDSA ve ECIL kılavuzunun hasta sınıflandırması şematik olarak Şekil 1'de özetlenmiştir.

Deeskalasyon tedavisi için risk faktörleri; önceden dirençli patojenlerle infeksiyon/kolonizasyon, komplike klinik seyir ve febril nötropeni başlangıcında dirençli patojenlerin görüldüğü merkezlerde bulunma olarak belirlenmiştir. ECIL ile benzer şekilde IDSA kılavuzunda da komplikasyonların tedavisinde, dirençli mikroorganizmalar ile infeksiyondan şüphelenilmesi veya infeksiyonun kanıtlanması halinde ilk antibiyotik rejimine başka antimikrobiyallerin eklenebileceği belirtilmiştir. Dirençli bakteriyel infeksiyon şüphesi ise yüksek endemik hastanede tedavi, geçmişte dirençli patojenle infeksiyon gecirme veya şu an kolonize olma şartları-



Şekil 1. IDSA ve ECIL hasta değerlendirmesi ve tedavi.

na bağlanmıştır. IDSA kılavuzunda ECIL'den farklı olarak dirençli patojen ile önceki kolonizasyon kombine tedavi başlanması için bir gereklilik arz etmemektedir. Ayrıca, ECIL kılavuzunda dirençli patojenlerle kolonizasyonu belirlemek için dirençli patojen prevalansı yüksek olan merkezlerde hastaneye yatışta ve daha sonra haftada bir veya iki kez gastrointestinal kolonizasyon taraması yapılması önerilmektedir. IDSA kılavuzunda ise her ne kadar dirençli bakterilerle kolonizasyon kombine tedaviler için bir gereklilik olarak sayılsa da hastalarda rutin gastrointestinal kolonizasyon taraması yapılması için bir öneri yapılmamıştır. Dirençli patojenlerin sık görüldüğü hastaneleri tanımlamak için ise her iki kılavuzda da bir eşik değeri bildirilmemiştir.

BAŞLANGIÇ AMPİRİK ANTİMİKROBİYAL TEDAVİ

IDSA kılavuzu düşük riskli hastalarda başlangıçta bir klinik veya hastane ortamında oral veya IV antibiyotiklerin ilk dozlarının alınmasının ardından klinik durumlarının uygun olması halinde ayaktan oral veya IV tedaviye geçilebileceğini belirtir. Yüksek riskli hastalarda ise sefepim, piperasilin-tazobaktam veya bir karbapenem (meropenem veya imipenem-silastatin) gibi antipsödomonal beta-laktam ile monoterapi önerir. Dirençli infeksiyon riski olan hastalarda veya komplikasyon gelişen hastalarda başlangıç antibiyotik tedavisine başka antimikrobiyal

(aminoglikozid, florokinolon ve/veya vankomisin) eklenebilir. IDSA kılavuzu febril nötropenik hastaların tedavisinde güvenilir bir ajan olmadığı için seftazidim monoterapisini artık önermez.

ECIL kılavuzu eskalasyon tedavisinde antipsödomonal sefalosporin (seftazidim, sefepim), piperasilin-tazobaktam veya diğer muhtemel ajanları (sefoperazon-sulbaktam, tikarsilin-klavulanik asit, piperasilin + gentamisin) önerirken, deeskalasyon tedavisinde karbapenem monoterapisi, antipsödomonal beta-laktam + aminoglikozid/kinolon kombinasyonu, kolistin + beta-laktam ± rifampisin kombinasyonu veya erken dönemde glikopeptid veya diğer yeni ajanlarla kombinasyon önerir. ECIL kılavuzunda seftazidim eskalasyon tedavisinde önerilir.

Her iki kılavuzda da vankomisin veya diğer gram-pozitif koklara etkili ajanlar birinci basamak antibiyotik tedavisinin bir parçası olarak önerilmez. Bu ajanların kullanımı özgün klinik endikasyonlarla sınırlandırılmıştır. Hemodinamik instabilite veya diğer ağır sepsis kanıtları, pnömoni, MRSA veya VRE kolonizasyonu, kateter ilişkili infeksiyon şüphesi, cilt ve yumuşak doku infeksiyonu her iki kılavuzda da gram-pozitif bakterilere yönelik tedavi endikasyonları olarak sayılmıştır. ECIL kılavuzu oral mukozit varlığını, gram-pozitif bakterilere yönelik tedavi endikasyonları arasında saymamaktadır. IDSA kılavuzu ise kusursuz viridans streptokok

etkinliği nedeniyle sefepim, piperasilin-tazobaktam ve karbapenem tedavisi alan hastalarda yalnızca oral mukozit varlığını gram-pozitif koka yönelik tedavi başlanma endikasyonu olarak kabul etmez. IDSA kılavuzunun 2002 yılındaki versiyonu olan nütropenik hastada antimikrobiyal kullanım kılavuzunda (çeşitli merkezlerde klinisyen uygulamalarına dayandırılarak), tek başına oral mukozit varlığı veya ateş başlangıcından önce kinolon profilaksisi almış olmak, gram-pozitif kok etkili ajan kullanım endikasyonları arasında sayılmıştır^[7]. Ancak bu endikasyon, 2010 IDSA kılavuzunda “kinolon profilaksisi alan veya ampirik antibiyotik olarak seftazidim kullanan hastalarda ağır mukozit gelişmesi halinde birinci basamak antibiyotik rejimine gram-pozitif koklara etkili ajan eklenmesi” şeklinde değiştirilmiştir. Ayrıca, gram-pozitif mikroorganizma izole edilememesi halinde iki veya üç günde tedavinin kesilmesi önerisi eklenmiştir.

TEDAVİ YANITININ TAKİBİ

Her iki kılavuzda da hastalar tedaviye yanıt açısından 3-4 gün (ECIL 2-4 gün) sonra tekrar değerlendirilir. Hastalar tedavi yanıtlarına göre; ateşi düşen stabil hasta, ateşi devam eden stabil hasta, ateşi devam eden durumu kötüleşen hasta ve belgelenmiş infeksiyonu olan hasta olmak üzere dört grupta değerlendirilir.

Ateşi devam eden stabil hastalarda, her iki kılavuz da hastaların infeksiyöz veya noninfeksiyöz nedenlerinin ayrıntılı değerlendirilmesini önerir. IDSA kılavuzu yapılacak tetkiklerle ilgili daha ayrıntılı bilgiler içerir. Her iki kılavuz da ateşi devam eden ancak klinik durumunda bozulma olmayan hastalarda kontrolsüz antibiyotik ilaveleri ve değişikliklerinin yapılmamasını önerir. ECIL kılavuzu eskalasyon tedavisi başlanmış hastalarda tedaviye devam edilmesi, geniş spektrumlu tedavi başlanan deeskalasyon grubunda ise alıyorsa kombinasyon ajanlarının kesilmesini, başlanan tedavinin korunmasını veya daha dar spektrumlu beta-laktam ajanlara (sefepim, seftazidim, piperasilin-tazobaktam, sefoperazon-sulbaktam veya tikarsilin-klavulanik asit) daraltılmasını önerir. Kanıtlanmış bir yararı olmadığından tedaviye ampirik gram-pozitif bakterilere etkili antibiyotik eklenmesi önerilmez. IDSA kılavuzu, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen ateşi devam eden hastalarda ateşin kaynağının bulunamaması durumunda ateşin 4-7. gününde tedaviye ampirik antifungal ajan eklenmesini önerir. Alternatif olarak preemptif te-

davinin de tercih edilebileceğini belirtir, ancak bu konuda uzun açıklamalarda bulunmaz. ECIL kılavuzu ateşi devam eden kliniği stabil hastalarda mantara yönelik tetkiklerin yapılmasıyla birlikte bu hastalarda antifungal tedavi başlanmasını önermez. ECIL kılavuzu ampirik antifungal tedaviyi sadece ateşi devam eden ve durumu kötüleşen hastalar için önerir, bu nedenle de preemptif antifungal tedavi önerisi içermez.

Ateşi devam eden ve kliniği stabil olmayan/kötüleşen febril nütropenik hastalarda her iki kılavuz da dirençli gram-negatif, gram-pozitif, anaerobik bakteriler ve mantarları kapsayan genişletilmiş antimikrobiyal tedavi verilmesini önermektedir. IDSA kılavuzu başlangıç tedavisine vankomisin + aminoglikozid/siprofloksasin veya aztreonam eklenmesi veya birinci basamaktaki sefalosporinden imipenem veya meropenem gibi bir karbapeneme geçilmesini önerir. Birinci basamakta piperasilin-tazobaktam tedavisi alan hastalarda tedavinin karbapeneme değiştirilmesiyle ilgili bir öneri yoktur. ECIL kılavuzunda eskalasyon tedavisi alan hastalarda tedavinin karbapenem ± aminoglikozid/kinolon/kolistin kombinasyonu şeklinde değiştirilmesi, gram-pozitif bakteri infeksiyonu, fungal ve viral infeksiyon şüphesi varsa uygun ajan eklenmesi, zaten geniş spektrumlu tedavi alan deeskalasyon grubunda ise tedaviye kolistin veya diğer gram-negatif ajanlara etkili tedavi, muhtemelse gram-pozitif bakteri infeksiyonu, fungal ve viral infeksiyona yönelik uygun ajan eklenmesi önerilir.

Ateşi düşen stabil hastalarda ECIL kılavuzu, toplamda 72 saattir IV tedavi alıyorsa ve son 48 saattir ateşsiz ise tedavinin kesilmesini önerir. IDSA kılavuzu ise hastanın nütrofil sayısı > 500 hücre/mm³ olana kadar başlanan antibiyotik tedavisine devam edilmesini önerirken, düşük riskli hastalarda klinik açıdan stabil olmaları halinde yatarak veya ayaktan oral antibiyotik tedavisi uygulanması gibi basitleştirilmiş tedavi yaklaşımına izin verir.

Belgelenmiş infeksiyonlarda IDSA kılavuzu, bölgeye veya izole edilen mikroorganizmaya göre 7-14 gün veya daha uzun süre yani hasta nütropeniden çıkana kadar (MNS > 500 hücre/mm³) uygun ajan verilmesini önerir. ECIL kılavuzu antibiyotik uygunluğunun gözden geçirilmesini, eğer kombinasyon tedavisi alan bir hasta ise aminoglikozid, kinolon, kolistin veya anti-gram-pozitif ajanın kesilmesini önerir. Her iki kılavuzun tedaviye yanıt durumuna göre önerileri Tablo 1’de özetlenmiştir.

TEDAVİ SÜRESİ

Tedavi süreleri iki kılavuz arasındaki en temel farktır. IDSA kılavuzu açıklanamayan ateşi olan nötropenik hastalarda daha güvenli olması nedeniyle birinci basamak tedaviye kemik iliği iyileşme belirtileri görülene kadar ($MNS > 500$ hücre/ mm^3) devam edilmesini önerir. Burada amaç, hastanın kendi bağışıklık sistemi, infeksiyonlardan hastayı koruyabilecek düzeye gelene kadar latent bir infeksiyonun antibiyotikler yardımıyla kontrol altına alınmasıdır. Bu öneriyi yaparken hastaların düşük veya yüksek riskli olmasına, ateşin düşmesine veya devam etmesine yönelik bir ayırımda bulunmaz. Tedaviyi kesmek için hastanın nötropeniden çıkmış olması şarttır. Aynı şart belgelenmiş infeksiyonlar için de geçerlidir. Belgelenmiş infeksiyonlarda da hastanın en az 7-14 gün tedavi alması önerilir, ancak süre bitiminde hasta hala nötropenik ise nötropeniden çıkana kadar tedavinin devamı önerilir. Hastanın klinik durumu uygunsa tedaviye oral antibiyotik ile devam edilebilir. Alternatif olarak, belgelenmiş infeksiyonlarda hastanın tüm infeksiyon bulguları ortadan kalkmışsa hasta nötropeniden çıkana kadar oral florokinolon profilaksisine dönülebilir. Düşük riskli hastalardaki açıklanamayan ateş varlığında üç günlük tedavi sonrasında hasta ateşsiz hale geldiyse ve klinik açıdan stabilse oral siprofloksasin + amoksisilin-klavulanik asit rejimine geçilmesi önerilmektedir. Hem ateşi hem de nötropenisi devam eden yüksek riskli hastalarda ise antibiyotik tedavisinin kesilmesi kesinlikle önerilmez. Bu hastalarda başta fungal infeksiyonlar açısından hastanın tetkik edilmesi ve antimikrobiyal kapsamın genişletilmesi önerilir.

ECIL kılavuzunun yaklaşımı IDSA kılavuzundan tamamen farklıdır. Toplam 72 saattir IV tedavi alan ve son 48 saattir ateşi olmayan durumu stabil hastalarda hastanın nötrofil sayısına ve beklenen nötropeni süresinin uzunluğuna bakılmaksızın tedavinin kesilebileceğini ifade eder. ECIL kılavuzu, hastaların eskalasyon veya deeskalasyon tedavisi alması veya derin nötropenisinin bulunup bulunmamasına göre bir ayırımda bulunmaz. ECIL kılavuzunun bu radikal kararının temelinde, kılavuzun adına da yansımış olan, giderek artan bir direnç sorunu ile karşı karşıya kalmış olmamızın tetiklediği kaygı vardır. Antibiyotik süresinin kısa tutulmasıyla kollateral hasarın yani geniş spekt-

rumlu antibiyotiklerin uzun süre kullanılmasıyla ilişkili gelişen direncin seçilmesinin önüne geçilmesi hedeflenmiştir. Ancak ECIL kılavuzu önerisinin bir takım kısıtlılıkları mevcuttur. ECIL kılavuzu kısa süreli tedaviyi önerirken, bu konuda yapılan 17 yayına atıfta bulunur. Bu 17 yayının yalnızca beşi erişkinlerde yapılmıştır, diğerleri çocuklarda yapılan çalışmalardır^[8-24]. Yine yalnızca beş çalışma yakın tarihli (2000-2009) olup, diğerleri daha eski tarihli çalışmalardır (1984-1997). Çoğu çalışmada hastalar kliniği stabil olanlar, düşük riskli olanlar ve hastalığı remisyonunda olanlar arasından seçilmiştir. Eski çalışmalar olması nedeniyle infeksiyonlardan elde edilen etken profili de günümüz etkenlerinden oldukça farklı olarak duyarlı mikroorganizmalardan oluşmaktadır. Çoğu gram-pozitif kok veya duyarlı gram-negatif mikroorganizmalardır. Çalışmalarda bahsi geçen febril nötropenik hastalarda kullanılan antibiyotikler ise günümüze kıyasla dar spektrumlu, bazen oral antibiyotiklerden oluşmaktadır. ECIL kılavuzu önerisini uygularken bu kısıtlılıkları göz önünde bulundurmamak faydalı olabilir. Özellikle yüksek riskli olan veya derin nötropeniden çıkmamış hastalarda ($MNS < 100$ hücre/ mm^3) antibiyotik secimi ve tedavi süresine karar verirken dikkatli olunmalıdır. Tedavi süresi konusunda IDSA kılavuzunun yaklaşımı ECIL kılavuzuna göre çok daha ihtiyatlıdır.

KILAVUZLARIN UYGULANABİLİRLİĞİ

IDSA kılavuzunda, bu kılavuzun uygulanabilirliği konusunda bir uyarıda bulunulmuştur. Kılavuzu hazırlamak üzere toplanan panel üyelerinin tümünün Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'ndeki veya Kanada'daki kurumlardan gelmesi ve kılavuzun Kuzey Amerika uygulamaları bağlamında geliştirilmesi nedeniyle, kılavuzdaki bazı önerilerin mevcut antibiyotiklerde, baskın patojenlerde ve/veya sağlık bakımı ile ilişkili ekonomik koşullarda farklılığın bulunduğu bölgelerde uygulanabilir olmayabileceği belirtilmiştir. ECIL'de de buna benzer bir uyarı mevcuttur. Ampirik antibiyotik seçiminin öncelikle lokal, bakteriyel, epidemiyolojik veriler ve direnç paternleri temel alınarak belirlenmesi gerektiği ve bunların Avrupa çevresinde bile çok değişken olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle, her kurumun kendi epidemiyolojik verilerini bilmesi ve kılavuzlar eşliğinde bu verilere uygun özgün uygulamalarını da geliştirmesi en faydalı yaklaşım gibi görünmektedir.

Tablo 1. Febril nötropenik hastalarda IDSA ve ECIL kılavuz önerileri

Kılavuz	IDSA	ECIL
Ateş düştü, hasta stabil	<p>Düşük riskli hasta:</p> <ul style="list-style-type: none"> MNS > 500 oluncaya kadar tedaviye devam et Hasta düşük riskli ise kombine oral tedaviye geç <p>Yüksek riskli hasta:</p> <ul style="list-style-type: none"> MNS > 500 oluncaya kadar tedaviye devam et 	<p>Eskalasyon yaklaşımı:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nötrofil sayısına bakmaksızın > 48 saat ateşsiz ve > 72 saat antibiyotik alıyorsa tedaviyi kes (BII) <p>Deeskalasyon yaklaşımı:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nötrofil sayısına bakmaksızın > 48 saat ateşsiz ve > 72 saat antibiyotik alıyorsa tedaviyi kes (BII) Kombinasyon ajanını kes Beta-laktam ajanı daralt (BIII)
Ateş devam ediyor, hasta stabil	<p>Düşük riskli hasta:</p> <ul style="list-style-type: none"> Yüksek riskli hasta grubuna dönüşür <p>Yüksek riskli hasta:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kontrolsüz antibiyotik ilaveleri veya değişimleri yapma Bir ampirik monoterapiden diğerine geçiş veya tedavi rejimine bir aminoglikozidin eklenmesi yararlı değil Ampirik vankomisin eklenmesinin kanıtlanmış bir avantajı yok Başlangıçta vankomisin başlandı ve gram- pozitif infeksiyon bulgusu yoksa 2 gün sonra kes (AII) Ampirik antifungal düşün (AII) 	<p>Eskalasyon yaklaşımı (BII):</p> <ul style="list-style-type: none"> Antibiyotik değişikliği yapma Tanısız test yap <p>Deeskalasyon yaklaşımı (BIII):</p> <ul style="list-style-type: none"> Tanısız test yap, hatta fungal ve diğer etyolojiyi düşün Gram-pozitif ve gram-negatif ajanlara yönelik verilen kombinasyon tedavilerini kes Daha dar spektrumlu beta-laktam ajanlara deescale et Ampirik antifungal düşün (AII)
Ateş devam ediyor, hasta kötüleşiyor	<p>Düşük riskli hasta:</p> <ul style="list-style-type: none"> Yüksek riskli hasta grubuna dönüşür. <p>Yüksek riskli hasta:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dirençli gram-negatif, gram-pozitif ve anaerop bakteriler ve mantarları kapsayan bir spektruma genişlet (AIII). Vankomisin + aminoglikozid/siprofloksasin veya aztreonam eklenebilir. Vankomisin + birinci basamak rejimdeki sefalosporinden antipsödomonal karbapeneme geçilebilir. 	<p>Eskalasyon yaklaşımı (BII):</p> <ul style="list-style-type: none"> Tanısız test yap Dirençli gram-negatif düşün: karbapenem ± aminoglikozid/kinolon/kolistin Dirençli gram-pozitif düşün, muhtemelse uygun ajan ekle Fungal, viral ve diğer etyolojiyi düşün <p>Deeskalasyon yaklaşım (BIII):</p> <ul style="list-style-type: none"> Tanısız test yap Dirençli gram-negatif düşün: kolistin veya gram-negatifeye yönelik diğer ajan ekle Dirençli gram-pozitif düşün, klinik dokümanite infeksiyonda uygun ajan ekle Fungal, viral ve diğer etyolojiyi düşün
Belgelenmiş infeksiyon	<p>Düşük riskli hasta:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bölgeye ve izole edilen organizmanın duyarlılığına göre uygun antibiyotik ver <p>Yüksek riskli hasta:</p> <ul style="list-style-type: none"> Bölgeye ve izole edilen organizmanın duyarlılığına göre uygun antibiyotik ver 	<p>Eskalasyon yaklaşım (BIII):</p> <ul style="list-style-type: none"> Antibiyotik tedavisinin uygunluğunu gözden geçir <p>Deeskalasyon yaklaşımı (BIII):</p> <p><i>Febril hasta:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Antibiyotik tedavisinin uygunluğunu gözden geçir <p><i>Afebril hasta:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Antibiyotik tedavisinin uygunluğunu gözden geçir Kombinasyon ajanlarını kesmeyi düşün

MNS: Mutlak nötrofil sayısı.

SONUÇ

Febril nötropenik hastaların takibinde kullanılan ve hekimlere oldukça yol gösterici olan IDSA ve ECIL kılavuzları büyük oranda benzer önerilere sahiptir. Ancak bazı noktalarda farklılık arz etmektedir. IDSA kılavuzu ECIL'e göre çok daha kapsamlıdır. Farklı olarak fizik muayene, laboratuvar tetkikleri ve kan kültürü alınma kuralları, enfeksiyonların önlenmesine yönelik profilaksi uygulanması ve antifungal tedavi seçenekleri ile çevresel faktörlere yönelik önlemler konusunda da önerilerde bulunur. Hastaların risk sınıflandırması, başlangıç antibiyotik önerileri ve hastaların tedaviye cevabına göre tedavinin düzenlenmesinde çok ciddi olmayan farklılıklar vardır. Ancak iki kılavuz arasındaki en temel farklar, antifungal başlama endikasyonları ve tedavi süreleri ile ilgili önerilerinden kaynaklanmaktadır. ECIL kılavuzunun bu konulardaki önerileri, artan direnç kaygısı zemininde şekillenmiş olup, çok daha radikal çizgiler içermektedir.

KAYNAKLAR

1. Bastug A, Kayaaslan B, Kazancioglu S, But A, Aslaner H, Akinci E, et al. Emergence of multidrug resistant isolates and mortality predictors in patients with solid tumors or hematological malignancies. *J Infect Dev Ctries* 2015;9:1100-7.
2. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013;98:1826-35.
3. Virizuela JA, Carratalà J, Aguado JM, Vicente D, Salavert M, Ruiz M, et al. Management of infection and febrile neutropenia in patients with solid cancer. *Clin Transl Oncol* 2016;18:557-70.
4. Febril Nötropeni Çalışma Grubu. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu. *FLORA* 2004;9:5-28.
5. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JJ, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the Use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America IDSA guidelines. *Clin Infect Dis* 2011;52:56-93.
6. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Fluckiger U, Frere P, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3-2009 Update. *Bone Marrow Transplant* 2011;46:709-18.
7. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.
8. Horowitz HW, Holmgren D, Seiter K. Stepdown single agent antibiotic therapy for the management of the high risk neutropenic adult with hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma* 1996;2:159-63.
9. Joshi JH, Schimpff SC, Tenney JH, Newman KA, Jongh CA. Can antibacterial therapy be discontinued in persistently febrile granulocytopenic cancer patients? *Am J Med* 1984;76:450-7.
10. Cherif H, Bjorkholm M, Engvall P, Johansson P, Ljungman P, Hast R, et al. A prospective, randomized study comparing cefepime and imipenem-cilastatin in the empirical treatment of febrile neutropenia in patients treated for haematological malignancies. *Scand J Infect Dis* 2004;36:593-600.
11. Cornelissen JJ, Rozenberg-Arska M, Dekker AW. Discontinuation of intravenous antibiotic therapy during persistent neutropenia in patients receiving prophylaxis with oral ciprofloxacin. *Clin Infect Dis* 1995;21:1300-2.
12. Slobbe L, Waal L, Jongman LR, Lugtenburg PJ, Rijnders BJ. Three-day treatment with imipenem for unexplained fever during prolonged neutropenia in haematology patients receiving fluoroquinolone and fluconazole prophylaxis: a prospective observational safety study. *Eur J Cancer* 2009;45:2810-7.
13. Link H, Maschmeyer G, Meyer P, Hiddemann W, Stine W, Helmerking M, et al. Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. Study Group of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy. *Ann Hematol* 1994;69:231-43.
14. Santolaya ME, Villarreal M, Avendano L, Cofre J. Discontinuation of antimicrobial therapy for febrile, neutropenic children with cancer: a prospective study. *Clin Infect Dis* 1997;25:92-7.
15. Klaassen RJ, Allen U, Doyle JJ. Randomized placebo-controlled trial of oral antibiotics in pediatric oncology patients at low-risk with fever and neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:405-11.
16. Aquino VM, Buchanan GR, Tkaczewski I, Mustafa MM. Safety of early hospital discharge of selected febrile children and adolescents with cancer with prolonged neutropenia. *Med Pediatr Oncol* 1997;28:191-5.
17. Aquino VM, Tkaczewski I, Buchanan GR. Early discharge of low-risk febrile neutropenic children and adolescents with cancer. *Clin Infect Dis* 1997;25:74-8.
18. Bash RO, Katz JA, Cash JV, Buchanan GR. Safety and cost effectiveness of early hospital discharge of lower risk children with cancer admitted for fever and neutropenia. *Cancer* 1994;74:189-96.
19. Griffin TC, Buchanan GR. Hematologic predictors of bone marrow recovery in neutropenic patients hospitalized for fever: implications for discontinuation of antibiotics and early discharge from the hospital. *J Pediatr* 1992;121:28-33.
20. Hodgson-Viden H, Grundy PE, Robinson JL. Early discontinuation of intravenous antimicrobial therapy in pediatric oncology patients with febrile neutropenia. *BMC Pediatr* 2005;5:10.

21. Lehrnbecher T, Stanescu A, Kuhl J. Short courses of intravenous empirical antibiotic treatment in selected febrile neutropenic children with cancer. *Infection* 2002;30:17-21.
22. Mullen CA, Buchanan GR. Early hospital discharge of children with cancer treated for fever and neutropenia: identification and management of the low-risk patient. *J Clin Oncol* 1990;8:1998-2004.
23. Jones GR, Konsler GK, Dunaway RP, Gold SH, Cooper HA, Wells RJ. Risk factors for recurrent fever after the discontinuation of empiric antibiotic therapy for fever and neutropenia in pediatric patients with a malignancy or hematologic condition. *J Pediatr* 1994;124(5 Pt 1):703-8.
24. Wacker P, Halperin DS, Wyss M, Humbert J. Early hospital discharge of children with fever and neutropenia: a prospective study. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:208-11.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Yrd. Doç. Bircan KAYAASLAN

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Ankara-Türkiye

E-posta: drbican@gmail.com