

# FEBRİL NÖTROPENİLİ HASTALARDA AMPİRİK ANTİBİYOTİK REJİMLERİNİN ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Ramazan Sarı\*  
İsmet Aydoğdu\*\*  
Haluk Şavlı\*  
Mehmet Bayraktar\*\*\*  
Alper Sevinç\*

\* İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
MALATYA  
\*\* İnönü Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı,  
MALATYA  
\*\*\* İnönü Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim  
Dalı, MALATYA

**Yazışma Adresi:**  
Doç. Dr. İsmet AYDOĞDU  
Turgut Özal Tıp Merkezi,  
Hematoloji Bilim Dalı  
44069, MALATYA  
Tel: 422 3410660-4201  
Fax: 422 3410728

Kabul tarihi / Accepted date:  
16.04.2000

**Amaç:** Turgut Özal Tıp Merkezi erişkin Hematoloji kliniğindeki febril nötropenik hastalarda ampirik tedavi rejimlerinin etkinliklerinin karşılaştırılması.

**Materyal ve metod:** Dört farklı antibiyotik rejimi, Seftazidim+Amikasin (n=19), İmipenem+Amikasin (n=14), Sefepim+Amikasin (n=20), Sulbaktam/Sefoperazon+Amikasin (n=20) karşılaştırıldı. Kırk üç hastada gelişen toplam 73 febril nötropenik atak değerlendirildi.

**Bulgular:** Dört farklı antibiyotik rejimi alan gruplar arasında etkinlik ve toksite açısından fark yoktu (p>0.05).

**Sonuç:** Her dört rejim de toksisite ve etkinlik açısından febril nötropenik hastalarda başlangıç tedavisinde kullanılabilirliği görüşüne varıldı.

**Anahtar kelimeler:** Febril nötropeni, ampirik tedavi

**The comparison of the efficacy of empirical antibiotic regimens in febrile neutropenic patients**

**Objectives:** To compare of the efficacy of empirical antibiotic regimens in febrile neutropenic patients in in Adult Hematology Clinic of Turgut Ozal Medical Center.

**Material and methods:** Four different antibiotic regimens Ceftazidime+Amikacin (n=19), Imipenem+Amikacin (n=14), Cefepime+Amikacin (n=20) and Sulbactam/Cefoperazone+Amikacin (n=20) were assessed as initial empirical therapy in febrile neutropenic patients.

**Results:** Seventy-three febrile neutropenic episodes in 43 patients were evaluated. There was no significant difference in the efficacy and toxicity of antibiotics between the four different regimens (p>0.05).

**Conclusion:** All of the four empirical antibiotic regimens were equally effective and well tolerated as initial therapy for neutropenic patients with fever.

**Key words:** Febrile neutropenia, empiric therapy.

Febril nötropeni kanser hastalarında hala en önemli ölüm nedenlerinden birisidir. Bu hastalarda nötropeni ve immün sistem bozukluğu nedeniyle enfeksiyonun beklenen semptomlarının görülmemesi, patojen mikroorganizmanın izolasyon şansının düşük olması, morbidite ve mortalitenin yüksek olması nedeniyle çeşitli ampirik antimikrobiyal tedaviler uygulanmaktadır<sup>1-4</sup>. Bu çerçevede üçüncü veya dördüncü jenerasyon sefalosporinler ile aminoglikozid kombinasyonu, antipsödomonal etkili penisilin ile aminoglikozid kombinasyonu, karbapenem türevleri ile aminoglikozit veya antipsödomonal etkili güçlü ajanlarla monoterapi kullanılmaktadır<sup>5,6</sup>. Seftazidim güçlü antipsödomonal etkiye sahip bir üçüncü jenerasyon sefalosporin olup Seftazidim+Amikasin kombinasyonu febril

nötropenik hastalarda ampirik tedavi yaklaşımında altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu hastalarda kullanılan diğer tedavi seçeneklerininin etkinliklerini saptamak için bu kombinasyonla karşılaştırmak doğru bir yaklaşım olabilir<sup>7</sup>. Bu çalışmada Turgut Özal Tıp Merkezi erişkin Hematoloji servisinde takip edilen febril nötropeni ataklarında kullanılan dört ayrı ampirik tedavi protokolünün etkinlik ve toksisite açısından karşılaştırılması amaçlandı.

## HASTALAR VE YÖNTEM

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Erişkin Hematoloji Kliniğinde Mart 1997- Temmuz 1998 tarihleri arasında yatan yaş ortalaması 38.6 (14-67 yıl) olan 41 hastada saptanan 73 febril nötropeni atağında ampirik başlangıç te-

davileri karşılaştırıldı. Febril nötropeni ataklarından 41'i akut myeloblastik lösemili hastalarda, 11'i akut lenfoblastik lösemili hastalarda, dokuzu multiple myelomalı hastalarda, sekizi aplastik anemili hastalarda, dördü kronik myelositer lösemili hastalarda saptandı. Granülosit sayısı  $<1000/\text{mm}^3$ 'nin altında bir saatten fazla  $38.5^\circ\text{C}$ 'yi geçen ateş, bir kez  $39^\circ\text{C}$  ateşi olan veya 24 saat içinde iki kez  $38^\circ\text{C}$  ateşi olan hastalar febril nötropeni olarak kabul edilerek çalışmaya alındı. Hastalardan ateşli dönemlerinde rutin kan, idrar ve boğaz kültürleri, gerektiği durumlarda katater, yara yeri, balgam, gaita kültür ve mikrobiyolojik incelemeleri yapıldı. 19 febril atakta Seftazidim-Amikasin (grup 1), 14 atakta İmipenem-Amikasin (grup 2), 20 atakta Sefepim-Amikasin (grup 3), 20 atakta Sulbaktam/Sefoperazon-Amikasin (grup 4) kullanıldı. Çalışmaya alınan hastalarda Sefepim  $2 \times 2$  g, Amikasin  $1 \times 1$  g, Seftazidim  $3 \times 2$  g, İmipenem  $4 \times 500$  mg, Sulbaktam/Sefoperazon  $2 \times 2$  g dozunda kullanıldı. Hastalar tedavinin başlangıcından sonraki üçüncü ve beşinci günlerde enfeksiyon ve komplikasyonlar açısından değerlendirildi. İlk 72. saatte klinik ve ateş yanıtı alınamayan hastalarda tedaviye Vankomisin, beşinci günde yanıt alınamayan hastalarda ise Amfoterisin B ilave edildi. Ateş olmaksızın geçen beş günden sonra tedavilere son verildi. Febril nötropeni atağından önceki 5 gün içinde herhangi bir antibiyotik kullanmış olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Farklı antibiyotik kombinasyonları ile empirik tedavi alan dört grubun etkinliklerinin kendi aralarında karşılaştırılması için Kruskal-Wallis 1-Way Anova testi kullanıldı.  $P < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## SONUÇLAR

Febril nötropeni ataklarının 42'sinde (%58.3) mikroorganizma izole edildi. Onüç atakta (%17.8) bakteriyemi (grup 1, 2, 3'de üçer hastada, grup 4'de 4 hastada), 29 atakta (%39.7) diğer mikrobiyolojik yöntemlerle enfeksiyon (grup 1, 2 ve 4'de yedişer, grup 3'de sekiz hastada) gösterildi. Onüç (%17.8) atak klinik olarak enfeksiyon (grup 1, 3 ve 4'de üçer, grup 2'de dört hastada) kabul edilirken 18 atakta (%24.7) klinik ve mikrobiyolojik olarak herhangi bir enfeksiyon (grup 1 ve 2'de beşer, grup 3 ve 4'de dörder hastada) gösterilemedi (Tablo 1. Febril nötropeni hastalarda ateş sebepleri.

1). Bakteriyemi dışında 24 atakta idrar, iki atakta boğaz, bir atakta katater ucu, bir atakta balgam, bir atakta yara yeri kültüründe mikroorganizma üretildi. Bakteriyemi saptanan 13 hastanın 6 tanesinde gram pozitif mikroorganizmalar (iki tanesinde *S. aureus*, 4 tanesinde Koagülaz-negatif *Staphylococcus*), 6 tanesinde gram negatif mikroorganizmalar (4 tanesinde *E. coli*, iki tanesinde *K. pneumonia*), bir tanesinde *C. albicans* etken olarak saptandı. Toplam enfeksiyonlar ele alındığında ise 19 hastada gram pozitif mikroorganizmalar (4 tanesinde *S. aureus*, 10 tanesinde Koagülaz-negatif *Staphylococcus*, üç tanesinde *S. pneumonia*), 21 tanesinde gram negatif mikroorganizmalar (17 tanesinde *E. coli*, üç tanesinde *K. pneumonia*, 1 tanesinde *P. aeruginosa*), iki tanesinde *C. albicans* etken olarak saptandı (Tablo 2). Beklenen nötropeni süresi ve derinliğinin fazla olduğu ve tedavi modifikasyonu ile cevap alınamayan hastalara koloni stimülan faktörler uygulandı. Koloni stimülan faktör kullanılan 15 hastadan dört tanesinde ilk üç günde, yedi hastada ilk beş günde, 4 hastada beş günden sonra cevap alınırken bir hastada cevap alınamadı ve hasta öldü. İlk üç ve beş günde cevap alınan hasta sayıları sırayla dokuz ve 13, altı ve dokuz, dokuz ve 12, sekiz ve 12 olarak bulundu. Gruplarda saptanan kültür pozitiflik sayıları sırasıyla 10, dokuz, 11, ve 12 olarak saptandı. Üç hasta enfeksiyon nedeniyle öldü. Dört atakta vankomisine, üç atakta amfoterisine bağlı antibiyotik ateşi görüldü ve bu ilaçların kesilmesi ile hastaların ateşleri düştü. Hastalarda doz kısıtlaması ve tedavi modifikasyonu gerektirecek ototoksite, nefrotoksite ve hepatotoksiteye rastlanmadı. Gruplarda ortalama antibiyotik kullanım süresi sırayla 10.4, 11.0, 11.5, 11.7 gün, ateş süresi sırayla 4.3, 5.4, 5.6, 3.9 gün, ortalama nötrofil sayısı 656.8, 480.0, 577.0,  $644.5/\text{mm}^3$ , nötropeni süresi 12.5, 11.6, 10.8 12.1 gün olarak bulundu. Ampirik antibiyotik rejimleri, nötropeni derinliği, ortalama antibiyotik tedavi süresi, ateş süresi, Koloni stimülan faktör kullanımı, ilk 72. saatteki cevap oranları, 5. gündeki cevap oranları, Vankomisin, Amfoterisin B gereksinimi dolayısı ile etkinlik ve toksisite açısından kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark bulunmadı ( $p > 0.05$ ) (Tablo 3).

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Total
	n	n	n	n	n (%)
<b>Bakteriyemi</b>	3	3	3	4	13 (17.8)
<b>Diğer mikrobiyolojik yöntemlerle gösterilen infeksiyon</b>	7	7	8	7	29 (39.7)
<b>Klinik olarak saptanan infeksiyon</b>	3	4	3	3	13 (17.8)
<b>Mikrobiyolojik ve klinik olarak infeksiyon gösterilemeyen</b>	5	5	4	4	18 (24.7)

Tablo 2. Febril nötropenik ataklarda mikrobiyolojik dökümantasyon.

Mikroorganizmalar	Bakteriyemi saptanan ataklar (n)	Toplam (n)
Gram-pozitif mikroorganizmalar	6	19
S. aureus	2	4
Koagülaz-negatif Staphylococcus	4	10
S. pneumonia	--	3
Gram-negatif mikroorganizmalar	6	21
E. coli	4	17
K. pneumonia	2	3
P. aeruginosa	--	1
C. albicans	1	2
<b>Genel Toplam</b>	<b>13</b>	<b>42</b>

Tablo 3. Antibiyotik rejimlerinin karşılaştırılması.

	Seftazidim amikasin	İmipenem amikasin	Sefepim amikasin	Sulbaktam sefaperazon amikasin
<b>Antibiyotik süresi (ortalama, gün)</b>	10.4	11.0	11.5	11.7
<b>Ateş süresi (ortalama, gün)</b>	4.3	5.4	5.6	3.9
<b>Nötrofil sayısı /mm<sup>3</sup> (ortalama)</b>	656.8	480.0	577.0	644.5
<b>Nötropeni süresi (ortalama, gün)</b>	12.5	11.6	10.8	12.1
<b>&lt;3 gün ateş cevabı (n)</b>	9	6	9	8
<b>&lt; 5 gün ateş cevabı (n)</b>	13	9	12	12
<b>Vankomisin eklenen ataklar (n)</b>	6	4	5	3
<b>Amfoterisin B eklenen ataklar (n)</b>	4	2	4	3
<b>Koloni stimulan faktör kullanımı (n)</b>	5	3	3	4
<b>Nötrofil &lt;100/mm<sup>3</sup> olan atak (n)</b>	1	5	6	4
<b>Nötrofil sayısı 100-500/mm<sup>3</sup> olan atak (n)</b>	10	5	7	4
<b>Nötrofil sayısı 500-1000/ mm<sup>3</sup> olan atak (n)</b>	8	4	7	12
<b>İntravenöz kataterli ataklar (n)</b>	4	4	5	4
<b>Profilaktik antifungal tedavi (n)</b>	9	8	10	11
<b>Kültür pozitifliği (n)</b>	10	9	11	12

## TARTIŞMA

Febril nötropeni ile mücadelede belirli yerleşik kavramlar vardır. İnfeksiyona ait başka bir belirti bulunmamasına rağmen ateşli nötropenik hastaların en az %60'ında daha sonra mikrobiyolojik veya klinik olarak gösterilen infeksiyonun ortaya çıkması ve tedavinin kültür sonuçları çıkıncaya kadar geciktirilmesi halinde hastalarda morbidite ve mortalitenin artması söz konusudur. Bu hastalarda acilen ampirik olarak geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine başlanma zorunluluğu vardır. Bu konuda belirlenmiş bir ideal rejim olmamakla birlikte çeşitli antibiyotik kombinasyonları ve monoterapiler denenmektedir<sup>3-9</sup>. Genelde kullanılan pek çok ajanın etkin olduğu gösterilse de etkinlik ve yan etki açısından diğerlerine karşı

belirgin üstünlük gösteren bir kombinasyon ve monoterapi yoktur. Kombinasyon tedavilerinin amacı spektrumu genişletmektir. Monoterapi uygulanan hastalarda toksite daha az olmaktadır. Febril nötropenili hastaların tedavisinde tedavi sırasında nötropeninin düzelmesi tedaviye yanıtı olumlu yönde etkileyebilmektedir.

Son 25 yılda febril nötropenik hastalarda %50'den fazla olan infeksiyona bağlı mortalite oranı %10'a kadar düşmüştür<sup>10</sup>. Literatürdeki çalışmaların büyük çoğunluğunda febril nötropenik hastalarda kombinasyon tedavisi önerilmektedir. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda kombinasyon tedavilerine alternatif olarak geniş spektrumlu antibiyotiklerle monoterapi uygulamaları da gündeme gelmiş-

tir<sup>11-13</sup>. Akova ve arkadaşları<sup>14</sup> bu grup hastalarda meropenem monoterapisinin ceftazidime +amikacin tedavisi kadar etkili olduğunu göstermişlerdir.

Nötropenik hastalarda başlangıç tedavileri için seçilecek farklı empirik antibiyotik rejimlerinin ötesinde her türlü enfeksiyonun prognozunu belirleyen en önemli faktör altta yatan hastalığın seyri, kontrol altında olup olmadığı, nötropenin düzeliş düzelmediğidir<sup>1,15</sup>. Bu nedenle hastalarda altta yatan hastalıkların tedavileri gerektiği şekilde yapılmalı, ateş ve enfeksiyonun varlığı primer hastalığın tedavisini geciktirecek bir faktör olarak görülmemelidir.

Nötropeni süresini kısaltmada kullanılan hemopoetik büyüme faktörleri (GM-CSF ve G-CSF), seçilmiş hasta gruplarında enfeksiyonların kontrol altına alınmasını kolaylaştırabilirler. Ancak bu tür büyüme faktörlerinin kullanımı yüksek bir maliyet gerektirdiğinden bu tedavilerin kullanılacağı hasta gruplarının iyi belirlenmesi gereklidir. Ateşli nötropenik hastalarda koloni stimülan faktörlerin rutin kullanımları önerilmemektedir<sup>16</sup>. Bizim değerlendirmeye aldığımız toplam 73 febril nötropenik ataktan 15 tanesinde (%20.5) koloni stimülan faktörler kullanılmış olup, koloni stimülan faktör kullanılan atak sayıları açısından gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamıştır. Beklenen nötropeni süresi ve derinliğinin fazla olduğu ve tedavi modifikasyonu ile cevap alınamayan hastalara koloni stimülan faktörler uygulandı. Koloni stimülan faktör kullanılan 15 hastadan dört tanesinde ilk üç günde, yedi hastada ilk beş günde, 4 hastada beş günden sonra cevap alınırken bir hastada cevap alınamadı ve hasta öldü.

Febril nötropenik hastalar düşük ve yüksek risk grubu olmak üzere ikiye ayrılır. Yüksek riskli hasta grubu nötropeni süresi 10 gün veya daha uzun olan, altta yatan kanseri kontrol altında olmayan, yoğun kemoterapi almış veya alması planlanan, ciddi nötropenisi olan, komplikasyon saptanan ve genel durumu kötü olan hastaları içerir ki bu hastalarda kombine antibiyotik rejimleri empirik tedavi seçeneği olarak kullanılmalıdır<sup>2,8</sup>. Bizim çalışmamızda incelenen febril nötropenik atakların tamamı yüksek riskli hasta grubu olarak kabul edilmiş, düşük riskli febril nötropeni atakları çalışma dışında

birakılmıştı. Hastaların febril nötropenik ataklarında kombine antibiyotik rejimleri ile empirik antibiyotik tedavisine başlanmıştır. Bizim çalışmamızda her dört antibiyotik grubu ile tedavi edilen hastalarda ortalama nötrofil sayısı, nötropeni derinliği ve ortalama nötropeni süresi farklı değildi. Bakteriyemi açısından incelendiğine de tüm gruplardaki pozitif kültür saptanan febril nötropenik atak sayıları benzer bulunmuştur.

Nötropenik hastalardaki empirik antibiyotik tedavisinin önemli bir parçasını başlangıçtaki antibakteriyel tedaviye rağmen ateşi 5-7 günde düşmeyen ve enfeksiyon odağı saptanamayan hastalarda empirik olarak başlanan Vankomisin ve Amfoterisin B oluşturur<sup>1,3,8,17</sup>. Bizim incelediğimiz ataklardan 18'inde (%24) Vankomisin, 13'ünde (%17) Amfoterisin B tedavisi ilave edilmiş olup Vankomisin ve Amfoterisin B tedavisi ileve edilen atak sayıları açısından gruplar arasında fark yoktu. Toplam 38 atakta (%52) profilaktik antifungal tedavi kullanılmış olup, antifungal profilaksi kullanılan atakların sayıları da tüm gruplarda benzer bulundu. Çalışmada maliyet analizi yapılmamasına karşın her dört grup arasında ortalama ateş ve antibiyotik kullanım süresi, üçüncü ve beşinci günde cevap oranı, tedavi modifikasyonu ihtiyacı, koloni stimülan faktör kullanımı arasında fark bulunamadı. Ancak tüm gruplar için koloni stimülan faktörlerin kullanımının ek maliyet yükü getireceğini söylemek mümkündür.

Sonuç olarak; Turgut Özal Tıp Merkezi erişkin Hematoloji kliniğinde 43 hastada izlenen toplam 73 febril nötropeni atağında empirik tedavi olarak kullanılan dört ayrı kombine antibiyotik rejimi arasında etkinlik ve toksisite açısından anlamlı fark bulunamamış olup yüksek riskli febril nötropenik atakların empirik tedavisinde bu antibiyotik rejimleri etkin ve güvenilir şekilde kullanılabilirliği kanaatine varıldı.

#### KAYNAKLAR

1. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993;18:1323-32.
2. Klastersky J. Therapy of infections in cancer patients. In: Klastersky J, Schimpff SC, Senn H-J (eds). *Handbook of Supportive Care in Cancer*. New York: Marcel Dekker, Inc, 1995:1-44.
3. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients

- with unexplained fever: a statement by the Infectious Diseases Society of America. *J Infect Dis* 1990;161:381-2.
4. Uzun Ö, Akova M, Hayran M, et al. Empiric antimicrobial therapy in febrile granulocytopenic patients. *Turkish J Cancer* 1992;2:73-7.
  5. Klastersky J. Concept of empiric therapy with antibiotic combinations. *Am J Med* 1986;80(suppl. 5C):2-12.
  6. Klastersky J. Empirical antibiotic therapy in neutropenic cancer patients. *Eur J Cancer* 1993;29 (suppl.1): 6-10.
  7. Liang R, Yung R, Chifu E, et al. Ceftazidime versus Imipenem-Cilastatin as initial monotherapy for febrile neutropenic patients. *Antimicrobial Agents and Chemother* 1990;34:1336-41.
  8. Lee JW, Pizzo PA. Management of cancer patient with fever and prolonged neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7:937-9.
  9. Buchanan GR. Approach to treatment of the febrile cancer patients with low risk neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7:919-21.
  10. Dranitsaris G. Clinical and economic considerations of empirical antibacterial therapy of febril neutropenia in cancer. *Pharmacoeconomics* 1999;16:343-53.
  11. Masaoka T. Febrile neutropenia-guideline in Japan. *Gan To Kagaku Ryoho* 2000;27:161-5.
  12. Jarque I, Sanz MA. Application of the concepts of evidence-based medicine to the evidence on the treatment of febrile neutropenia. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999;17 Suppl 2:95-102.
  13. Antabli BA, Bross P, Siegel RS, Small CD, Tabbara IA. Empiric antimicrobial therapy of febrile neutropenic patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation. *Int J Antimicrob Agents* 1999;13:127-30.
  14. Akova M, Akan H, Korten V, Biberoglu K, Hayran M, Unal S, Kars A, Kansu E. Comparison of meropenem with amikacin plus ceftazidime in the empirical treatment of febrile neutropenia: a prospective randomised multicentre trial in patients without previous prophylactic antibiotics. Meropenem Study Group of Turkey. *Int J Antimicrob Agents* 1999;13:15-9.
  15. Akova M, Akalin HE. Nötropenik hastalarda ateş. *Hacettepe Tıp Dergisi* 1988;21:71-3.
  16. Schimpff SC. Growth factors and empiric therapy with antibiotics: Should they be used concurrently? *Ann Intern Med* 1994;121:538-41.
  17. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *J Infect Dis* 1991;163:951-4.