

KANSERLİ HASTALARDA GELİŞEN FEBRİL NÖTROPENİ ATAKLARINDA AMPİRİK MEROPENEM MONOTERAPİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ*

Özlem ER, Hasan Şenol COŞKUN, Mustafa ALTINBAŞ, Bülent ESER, Mustafa ÇETİN,
Ali ÜNAL

ÖZET

İnfeksiyonlar, kanser hastalarında önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Bu çalışmada febril nötrope- ni saptanan kanser hastalarında meropenem monoterapisinin etkinliği değerlendirilmiştir. Otuzbir kanserli hastada gelişen 40 febril nötrope ni atağında meropenem 3 g/gün (8 saatte bir 1 g intravenöz) uygulanmıştır. Tedaviye başlangıç anındaki ortalama nötrofil sayısı $0.1 \times 10^9/L$ ($0.0-0.7 \times 10^9/L$) idi. İnfeksiyonlar klinik veya mikrobiyolojik olarak % 27.5 oranında dökümante edilmiştir. Mikrobiyolojik olarak dökümante edilen infeksiyonlardan ikisinde Gram-negatif, dördünde Gram-pozitif, birinde birden çok bakteri ve birinde parazit saptanmıştır. Ortalama 2 günde (1-12 gün) hastaların ateşi düşmüştür. Modifikasyonsuz tedavi başarısı 28 atakta (% 70) sağlanmıştır. Hastanede kalış süresi ortalama 7 gün (2-17 gün) olarak bulunmuştur. Hastalarda tedavi sonlandırmasını gerektiren yan etki gözlenmemiştir. Tedavi sırasında 2 olgu infeksiyon dışı nedenlerle kaybedilmiş ve infeksiyona bağlı ölüm olmamıştır. Febril nötropenisi olan kanser hastalarının ampirik monoterapisinde meropenem monoterapisi etkili ve güvenli bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Febril nötrope ni, kanser, infeksiyon, meropenem

SUMMARY

Empirical meropenem monotherapy in febrile neutropenic cancer patients.

Infections are important cause of morbidity and mortality in cancer patients. In this study, efficacy of meropenem monotherapy in febrile neutropenic cancer patients was evaluated. Meropenem 3 g/day (1 g intravenous three times a day) was administered in 40 febrile neutropenic periods of 31 cancer patients. Median neutrophil count was $0.1 \times 10^9/L$ ($0.0-0.7 \times 10^9/L$) at initiation of treatment. Clinically or microbiologically documented infections accounted for 27.5% of cases. Two Gram negative and four Gram positive agents, one polymicrobial bacteria and one parasite were detected microbiologically. Mean duration of fever was 2 days (1-12 days). Success without modification was obtained in 28 attacks (70%). The length of stay in hospital was mean 7 days (2-17 days). There was no side effect causing discontinuation of treatment. Two patients died due to noninfectious reasons during treatment. Empirical meropenem monotherapy was found to be effective and safe in treatment of febrile neutropenic cancer patients.

Key words: Febrile neutropenia, cancer, infection, meropenem

GİRİŞ

Nötropenik ateş uygun tedavi yaklaşımı gösterilmediği takdirde yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir onkolojik acildir. Solid organ kanseri olan hastalarda nötrope ni primer hastalığın kemik iliği tutulumuna sekonder gelişebildiği gibi, sıklıkla uygulanan tedavinin bir yan etkisi olarak karşımıza çıkmaktadır (5). Genellikle tedavinin 2-3. haftasında görülmektedir. Özellikle yüksek doz tedavilerin daha sık kullanılması

ve doz yoğunluğunun sağlanması amacı ile kemoterapinin aralıksız devamı veya daha yüksek doz uygulanması sonunda karşılaşılan febril nötrope nik olgu sayısı artmıştır. Bu durumda antibiyotik tedavisinin geciktirilmesi mortaliteyi belirgin olarak artırdığından geniş spektrumlu ampirik antibiyotik uygulaması zorunludur (1,7).

*16. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (4-9 Haziran 2001, Antalya).
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji ve Hematoloji Bilim Dalı, Kayseri.

Tedavi yaklaşımları içerisinde kombinasyon tedavilerinin yanısıra monoterapiler son yıllarda giderek daha sık olarak kullanılmaktadır. Özellikle düşük riskli hasta grubunda monoterapinin değişik avantajları olduğu düşünülmektedir. Meropenem, karbapenem grubuna dahil beta-laktam antibi-

yotik olup Gram negatif, Gram pozitif ve anaerob bakterilere karşı etkinliğe sahiptir (8,9).

Bu çalışmada kemoterapi sonrası febril nötropeni gelişen kanserli hastalarda ampirik meropenem monoterapisinin etkinliği ve toksisitesi değerlendirilmiştir.

HASTALAR VE YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Medikal Onkoloji Kliniğinde Mayıs 2000 - Şubat 2001 arasında 11 kadın 20 erkek toplam 31 solid tümörlü hastada kemoterapi rejimleri sonrasında gelişen 40 febril nötropeni atağında ampirik olarak meropenem 3 g/gün (8 saatte bir 1 g intravenöz) uygulanmıştır. Absolu nötrofil sayısı $500/\text{mm}^3$ altında olan veya $1000/\text{mm}^3$ altında olup hızla $500/\text{mm}^3$ altına düşmesi beklenen ve ateşi (bir kez $>38.5^\circ\text{C}$ veya 12 saat içinde 2 veya daha çok kez 38°C ölçülen) olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Febril atak başlangıcından önceki 3 gün içinde antibiyotik uygulananlar (profilaktik uygulama dahil) çalışmaya alınmamıştır. Ampirik tedavi başlamadan önce detaylı fizik muayene yapılmış, kan, idrar ve klinik bulgulara göre uygun kültürler alınmış, akciğer grafisi çekilmiştir. Hastalar antibiyotik tedavisinin başlangıcında ve sonraki her 24 saatte bir tam kan sayımı ve fizik muayene ile değerlendirilmiştir. Ateş devam ettiği sürece

günlük kan kültürleri alınmıştır. Serum biyokimya testleri haftada 2 kez tekrarlanmıştır. 72. saat sonunda ateşi devam eden hastalarda antibiyoterapi modifiye edilmiştir. Yirmi atakta 5 mcg/kg/gün dozunda subkutan G-CSF uygulanmıştır.

Klinik durumları iyi olan ve infeksiyon bulgusu olmayan hastalarda nötropeni sürse bile (başlangıca göre artış varsa) ateşsiz 5. günün sonunda veya nötropeni düzeldi ise ateşsiz 3. günün sonunda antibiyotik tedavileri kesilmiştir. Ancak ateş düştükten sonra ciddi nötropenisi ($<100/\text{mm}^3$) devam eden, vital bulguları stabil olmayan hastalarda nötropeni düzelineye kadar antibiyotik tedavisine devam edilmiştir.

Başlangıç ampirik monoterapiye antimikrobiyal ajan eklenmesi gerekliliği doğrudan tedavinin tamamlanması, modifikasyonsuz tedavi başarısı olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı 45 yıl (17-73) olarak bulunmuştur. Hasta özellikleri tablo 1'de belirtilmiştir. Tedaviye başlangıç anındaki ortalama lökosit sayısı $0.9 \times 10^9/\text{L}$ (sınırlar $0.4-2.0 \times 10^9/\text{L}$), nötrofil sayısı $0.1 \times 10^9/\text{L}$ (sınırlar $0.0-0.7 \times 10^9/\text{L}$), hemoglobin 9.5 g/dl (sınırlar 5.9-11.9 g/dl), trombosit sayısı $98.5 \times 10^6/\text{L}$ (sınırlar $18-322 \times 10^6/\text{L}$) bulunmuştur. Hastaların 3'ünde (% 7.5) infeksiyon klinik olarak, 8'inde (% 20) mikrobiyolojik olarak dökümanite edilmiş, 29 hastada (% 72.5) ise ateş nedeni tespit edilememiştir. Klinik olarak iki hastada alt solunum yolu infeksiyonu, bir hastada yumuşak doku infeksiyon bulguları saptanmıştır. Üç hastada kan, 3 hastada idrar, bir hastada yara yeri kültüründen ve bir hastada da dışkı incelemesi ile etken saptanmıştır. Üç hastada bakteriyemi (ikisinde *Staphylococcus aureus* ve birinde *Enterobacter cloacae*) saptanmıştır. Mikrobiyolojik olarak dökümanite edilen infeksiyonlardan ikisinde Gram negatif, dördünde Gram pozitif, birinde birden çok bakteri ve birinde

parazit (*Entamoeba histolytica*) saptanmıştır. Gram negatif etkenler *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, Gram pozitif etkenler metisiline duyarlı *S.aureus* (iki olgu), metisiline duyarlı *Staphylococcus epidermidis* ile streptokok olarak saptanmıştır. Tüm etkenler meropeneme duyarlı bulunmuştur.

Ortalama 2 günde (1-12 gün) hastaların ateşi düşmüştür. Ortalama 4 günde (2-10 gün) nötrofil sayısı $1.0 \times 10^9/\text{L}$ 'nin üzerine çıkmıştır. Modifikasyonsuz tedavi başarısı 28 olguda (% 70) sağlanmıştır. Hastanede kalış süresi ortalama 7 gün (2-17 gün) olarak bulunmuştur. Tedavi sırasında 2 olgu infeksiyon dışı nedenlerle kaybedilmiş, infeksiyona bağlı ölüm olmamıştır. Bir hasta hastaneye yatışın 2. gününde kardiak iskemi, diğer hasta 3. günde akciğer metastazına bağlı solunum yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir. Hastalarda meropenem tedavisine bağlı yan etki gözlenmemiştir. Tedavi sonuçları tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hasta özellikleri.

Hasta sayısı	31
Atak sayısı	40
Yaş (ortanca ve sınırlar)	45 (17-73) yıl
Cinsiyet	
Kadın	11
Erkek	20
Tanı (atak sayısına göre)	
Akciğer kanseri	14
Baş boyun kanseri	11
Meme kanseri	3
Mide kanseri	3
Sarkom	5
Diğer kanserler	4
Kemoterapi sırası	
1. sıra kemoterapi	22
≥2. sıra kemoterapi	18

Tablo 2. 40 olguda tedavi sonuçları.

Klinik infeksiyon	3 (% 7.5)
Alt solunum yolu infeksiyonu	2
Yumuşak doku infeksiyonu	1
Mikrobiyolojik dökümantasyon*	8 (% 20)
Kan kültürü	3
İdrar kültürü	3
Yara yeri kültürü	1
Dışkı incelemesi	1
Modifikasyonsuz başarı	28 (% 70)
Ateşli gün sayısı	2 (1-12)
Hastanede kalış süresi (gün)	7 (2-17)
Eksitus (kardiak iskemi, solunum yetmezliği)	2 (% 5)

*2 Gram negatif, 4 Gram pozitif, 1 birden çok bakteri, 1 parazit.

TARTIŞMA

Febril nötropenik hastalarda değişik monoterapi seçenekleri son yıllarda daha sık olarak kullanılmaya başlanmıştır. Febril nötropeni gelişen kanser hastalarında monoterapinin kombinasyon tedavisinin yerini alabileceği çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (3,4,10). Yeterli mikrobiyolojik spektrumu kapsayan ve daha düşük yan etkisi olan ajanlar bu konuda sık olarak denenmektedir. Solid tümörlü hastalarda gelişen nötropenilerin süresinin çok uzamaması nedeniyle monoteraplere uygun olduğu düşünülmektedir. Bu hastalarda multisistem hasarlanmaların olabileceği göz önüne alındığında ek ilaçların kullanılmasının azaltılması bir avantaj olarak görülmektedir. Karbapenemler streptokoklara, metisiline duyarlı stafilkoklara, anaeroblara ve *Pseudomonas* dahil Gram negatif patojenlere etkindirler (8,9). Son yıllarda birçok merkezde mikrobiyolojik olarak saptanan infeksiyon etkenlerinin çoğunluğu Gram pozitif bakterilerdir (3,9). Akova ve ark. (2) tarafından yapılan çok merkezli çalışmada febril nötrope-

nik kanserli hastalarda saptanan bakteremi ataklarının % 79'una Gram pozitif etkenlerin neden olduğu saptanmıştır. Kendi merkezimizde yaptığımız çalışmada 1996-1998 yılları arasında kanserli hastalarda görülen febril epizodların önemli bir kısmında Gram pozitif bakteriler izole edilmiştir (6). Bu çalışmada ise atakların % 20'sinde etken mikrobiyolojik olarak saptanmıştır ve saptanan etkenlerin % 50'si Gram pozitif, % 37.5'i Gram negatif bakterilerden oluşmaktadır. Hastalarımızda kalıcı kateter veya profilaktik antibiyotik kullanımı olmamasına rağmen Gram pozitif infeksiyon oranlarının yüksekliği dikkat çekicidir.

Karbapenem grubunun üyesi olan meropenem, febril nötropenik hastaların başlangıç tedavisinde tek başına daha önceden etkinliği gösterilmiş monoterapi rejimleri (örneğin seftazidim) ve yüksek riskli hastalarda altın standart kabul edilen antipsödomonal sefalosporin veya penisilin+aminoglikozid kombinasyonları ile karşılaştırılmış ve benzer etkinlik-

te bulunmuşlardır (3,9). EORTC tarafından yapılan en büyük monoterapi çalışmasında meropenem, seftazidim+amikasin ile karşılaştırılmış ve sırası ile % 56 ve % 52 başarılı sonuç elde edilmiştir (3). Ülkemizde de Febril Nötropeni Grubu tarafından gerçekleştirilen çok merkezli bir çalışmada meropenem ile febril nötropenik kanserli hastaların tedavisinde % 65 oranında başarılı sonuca ulaşılmıştır (2).

Hastalarımızda modifikasyonsuz başarı oranı % 70,

ateşli gün sayısı ve hastanede kalış süresi sırasıyla ortanca 2 ve 7 gün olarak bulunmuştur. Tedavi süresince transaminaz düzeylerinde ve böbrek fonksiyonlarında bozulma saptanmamış ve infeksiyona bağlı ölüm gelişmemiştir.

Sonuç olarak solid tümörlü düşük risk grubunda yer alan febril nötropenik hastalarda meropenem monoterapisinin etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneği olduğu düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

- 1- Akova M: Kanserli hastalarda infeksiyon hastalıklarının tedavi ilkeleri, *Antibiyotik Bül* 4:10 (1994).
- 2- Akova M, Akan H, Korten V, Biberoglu K, Hayran M, Ünal S, Kars A, Kansu E: Comparison of meropenem with amikacin plus ceftazidime in the empirical treatment of febrile neutropenia: A prospective randomized multicentre trial in patients without previous prophylactic antibiotics. Meropenem Study Group of Turkey, *Int J Antimicrob Agents* 13:15 (1999).
- 3- Cometta A, Calandra T, Gaya H, Zinner SH, De Bock R, Del Favero A, Bucaneye G, Croakert F, Kern WV, Klastersky J, Langeaeken I, Micozzi A, Padmos A, Paesmans M, Viscoli C, Glauser MP: Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer, *Antimicrob Agents Chemother* 40:1108 (1996).
- 4- Cometta A, Glauser MP: Empiric antibiotic monotherapy with carbapenems in febrile neutropenia: a review, *J Chemother* 8:375 (1996).
- 5- De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA: *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 6. baskı, s. 2841, Lippincott, Philadelphia (2001).
- 6- Eser B, Çetin M, Ünal A, Coşkun HŞ, Kayabaş Ü, Altınbaş M: Kanserli hastalarda bakteremi ve fungemi ile birlikteliği olan faktörler, *Flora* 5:49 (2000).
- 7- Hughes TW, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, Pizzo P, Rolston KV, Shenep JL, Young LS: 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever, *Clin Infect Dis* 25:551 (1997).
- 8- Korten V: Karbapenemler ve monobaktamlar, *Febril Nötropeni 2. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu* s. 3, Antalya (2000).
- 9- The Meropenem Study Group of Leuven, London and Nijmegen: Equivalent efficacies of meropenem and ceftazidime as empirical monotherapy of febrile neutropenic patients, *J Antimicrob Chemother* 36:185 (1995).
- 10- Winston DJ, Ho WG, Bruckner DA, Champlin RE: Beta-lactam antibiotic therapy in febrile granulocytopenic patients: a randomized trial comparing cefoperazone plus piperacillin, ceftazidime plus piperacillin, and imipenem alone, *Ann Intern Med* 115:849 (1991).