ANKEM Derg 3 (No 1):62-67 (1989)

ATEŞLİ NÖTROPENİK HASTALARDA EMPİRİK ANTİBİYOTİK TEDAVİSİNDE AMİKASİN + SEFTAZİDİMİN ETKİNLİĞİ

Cem SUNGUR, Murat AKOVA, H Erdal AKALIN, Emin KANSU, Gülten TEKUZMAN

ÖZET

Kanserli hastalarda altta yatan hastalıklarına veya uygulanan tedaviye bağlı olarak nötropenik dönemler ortaya çıkmaktadır. Bu dönemlerde gelişen infeksiyonlar merkezden merkeze farklılık göstermekte ve önemli mortaliteye yol açmaktadır. Merkezimizde febril nötropenik hastalardaki infeksiyon nedenlerini ve uyguladığımız empirik antibiyotik rejimi olan amikasin + seftazidimin etkinliğini belirlemek amacıyla Ocak 1988 ile Aralık 1988 arasında 66 febril nötropenik hasta incelenmiştir. Hastaların 36'sında (% 55) ateş nedeninin infeksiyon olduğu gösterilmiştir. Bu hasta grubunda empirik antibiyotik tedavisine olumlu yanıt % 84 olarak saptanmıştır. Nötropenisi uzun süren hastalarda gelişen fungal infeksiyonlar önemli bir sorun oluşturmaktadır.

SUMMARY

Clinical efficacy of amikacin + ceftazidime combination in empirical therapy of febrile neutropenic patients.

Patients with cancer experience neutropenic episodes either as a result of their underlying disease or due to the therapy they receive. The infectious complications which cause high mortality vary from one center to another. In order to define the spectrum of infections in our center and to evaluate the efficacy of the empiric amikacin + ceftazidime combination therapy, we studied 66 febrile neutropenic patients between January 1988 and December 1988. In 36 of these patients (55 %) an infectious etiology was found to be the cause of fever, and 84 % of them responded favorably to the empiric antibiotic therapy. Fungal infections constitute an important problem in patients with profound neutropenia of long duration.

GİRİŞ

Malign hastalığı olanlarda infeksiyonların daha sık görüldüğü bilinmektedir. Bu hastalar ya altta yatan hastalığa veya uygulanan tedaviye bağlı olarak bir veya daha fazla sayıda nötropenik dönemle karşılaşmaktadırlar (1,3,6). Nötrofil sayısının 100/mm³'ün altında olduğu ağır nötropenilerde hayatı tehdit eden infeksiyonlar ortaya çıkmakta ve altta yatan hastalık kadar, nötropeninin süresi ve derecesi prognozu belirlemektedir (10,12). Nötropenik bir hastada ortaya çıkan ateş hemen ele alınması gereken bir konudur. Hızlı bir klinik değerlendirmeden sonra bu hastalara ge-

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları ve Onkoloji Üniteleri, Ankara.

niş spektrumlu antibiyotikler başlamanın gerekliliği açık biçimde kanıtlanmıştır (11). Çeşitli antibiyotik kombinasyonlarının etkinliğini kanıtlamak amacıyla birçok klinik çalışma yapılmıştır (4,5,7,8). Bu çalışmalardan elde edilen mikrobiyolojik veriler göstermiştir ki, nötropenik hastalarda infeksiyona neden olan mikroorganizmalar çeşitli merkezlerde ve değişik zaman dilimlerinde farklılık göstermektedir (2,9,13). Bu çalışmada febril nötropenik hastalarda amikasin + seftazidim kombinasyonunun empirik tedavideki etkinliği incelenmiştir.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri:

Bu kriterler aşağıda özetlenmiştir:

1. Kanser veya aplastik anemi tanısı konulmuş olması.
2. Nötropeni (nötrofil sayısının 500/mm³'ün altında olması).
3. Ateş, vücut sıcaklığının, ateşi yükseltebilecek kan ürünü transfüzyonu gibi infeksiyon dışı nedenler olmaksızın 38°.3 C'nin üzerine en az 2 saat süreyle çıkması veya bir kez 38°.5 C'nin üzerinde ölçülmesi.

İlk Değerlendirme ve Klinik İzlem:

Hastanın öyküsü alındıktan ve tam bir fizik inceleme yapıldıktan sonra bir dizi kan kültürü (3 adet) ve idrar kültürü alınmıştır. Çeşitli vücut salgıları, gerektiği zaman mikroskopik olarak ve Gram boyası ile incelenmiştir. Her hastada akciğer grafisi ve PPD deri testi uygulanmıştır. Gerektiği zaman diğer noninvaziv ve invaziv tanısal yöntemlere başvurulmuştur. Hastaların beyaz küre sayıları, periferik yaymaları, böbrek fonksiyon testleri, elektrolit düzeyleri ve enzimleri yakından izlenmiştir. Daha sonra gelişen infeksiyonları saptamak için, her ateşli dönemde gerekli mikrobiyolojik ve diğer tanısal yöntemlere başvurulmuştur.

Ateşli Dönemin Sınıflandırılması:

Hastaların ateşli dönemleri şu şekilde sınıflandırılmıştır:

1. Bakteriyemi ile birlikte olan veya olmayan mikrobiyolojik olarak dökümante edilmiş infeksiyonlar.
2. Klinik olarak gösterilen infeksiyonlar.
3. Nedeni belli olmayan ateş.

Antibiyotik Tedavisi:

Antibiyotikler 100 ml % 5 dekstroz solüsyonunun içinde 15 ile 30 dakikalık infüzyonlarla intravenöz olarak verilmiştir. Seftazidim 100 mg/kg/gün dozunda altı saat arayla 4 eşit dozda, amikasin 15 mg/kg/gün dozunda 12 saat arayla 2 eşit doz halinde verilmiş, beşinci dozdan hemen önce amikasin vadi düzeyleri ölçülmüştür.

Tedavide Yanıtın Değerlendirilmesi:

Empirik antibiyotik tedavisine yanıt şu şekilde değerlendirilmiştir:

1. Hastanın iyileşmesi; uygulanan antibiyotik rejiminde değişiklik yapılmaksı-

zın ateş ve infeksiyonun diğer bulgularında gerileme olması ve sorumlu mikroorganizmanın eradike edilmesidir.

2. Tedavinin başarısız olması; hastanın tedavi sırasında ölmesi veya empirik tedaviye yanıtsız kalmasıdır. Yanıtsızlık ise ya mikroorganizma veya ateşin veya her ikisinin de sürmesi, hastanın klinik tablosunun düzelmemesi veya kötüleşmesi sonucu antimikrobiyal tedavisinin değiştirilmesi olarak tanımlanmıştır.

İzlem Sırasında Gelişen Ek İnfeksiyonlar:

İlk infeksiyon yerinde gelişen süperinfeksiyonlar veya diğer bir bölgede gelişen infeksiyonlar ek infeksiyon olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Ocak 1988 ile Aralık 1988 arasında empirik olarak amikasin + seftazidim tedavisi uygulanan 66 ateşli nötropenik hasta daha önce tanımlanan protokol çerçevesinde izlenmişlerdir. Bu hastaların 49'unun (% 74) ağır derecede nötropenik ($100/mm^3$), 17'sinin ise (% 26) nötrofil sayılarının $100\text{-}500/mm^3$ arasında olduğu saptanmıştır. Altta yatan hastalığın 56 hastada (% 85) bir hematolojik malignansi olduğu belirlenmiştir (Tablo 1). Otuz hastada (% 45) ateş belirli bir infeksiyona bağlanamamış ve nedeni bilinmeyen ateş olarak nitelendirilmiştir. Otuzaltı hastada ise (% 55) kilinik ve/veya mikrobiyolojik olarak dökümante edilen infeksiyonların ateş nedeni olduğu gösterilmiştir. On hastada (% 15) bakteriyemi saptanmıştır. Bu 36 hastanın özellikleri tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Ateşli nötropenik hastalarda altta yatan hastalıklar.

Hastalık	Sayı (%)
1. Hematolojik malignansi	56 (85)
Akut nonlenfoblastik lösemi	31
Akut lenfoblastik lösemi	10
Lenfoma	10
Kronik miyelositik lösemi	2
Multiple miyeloma	2
Kronik lenfositik lösemi	1
2. Solit tümörler	7 (10)
3. Diğer hastalıklar	3 (5)
Aplastik anemi	2
Miyelofibrosis	1

Tablo 2. Ateş nedeni infeksiyon olan hastalarda saptanan infeksiyonlar ve etkenleri.

İnfeksiyon yeri	Etken		Sayı	%
1- Mikrobiyolojik olarak gösterilen			23/66	35
Bakteriyemi			10/66	15
	Staphylococcus (Koagulaz negatif)	4		
	E.coli	3		
	Enterobacter spp.	1		
	P.aeruginosa	1		
	A.faecalis	1		
Üriner sistem			8/66	12
	E.coli	4		
	P.aeruginosa	2		
	Enterobacter spp.	1		
	Proteus spp.	1		
Deri ve yumuşak doku			6/66	9
	Staphylococcus	5		
	P.aeruginosa	1		
2- Klinik olarak gösterilen			13/66	20
Pnömoni*			9/66	14
Perianal infeksiyon			2/66	3
Pelvik infeksiyon			1/66	1

* Bunların 8'inde S.pneumoniae, birinde de P.carinii'nin etken olduğu düşünülmüştür.

İnfeksiyonları mikrobiyolojik olarak gösterilmiş olan hastaların % 65'inde gram negatif mikroorganizmaların sorumlu olduğu görülmüştür. Bu bakterilerin hepsinin in-vitro olarak kullanılan antibiyotik rejimine duyarlı olduğu gösterilmiştir. Gram negatif bakterilerden sonra en sık izole edilen etkenin koagulaz negatif stafilokok olduğu belirlenmiştir.

Ateşin herhangi bir infeksiyona bağlanamadığı 30 hastalık grupta, empirik tedaviye olumlu yanıt % 63 olarak izlenirken, kanıtlanan infeksiyonu olan grupta bu oran % 84 olarak belirlenmiştir. Empirik tedaviye olumlu yanıt alınma oranıyla nötrofil sayısı arasında yakın bir ilişki saptanmıştır. Yanıt alınmayan hastalarda nötrofil sayısının 500/mm³'ün altında seyrettiği gözlenmiştir. Tüm grupta empirik tedaviye olumlu yanıt oranı % 76'dır.

Yirmiiki hastada (% 33) tedavi sırasında gösterilebilir veya gizli fungal infeksiyonunun geliştiği dikkati çekmiştir. Amfoterisin B ile tedavi edilen bu hastaların 19'u (% 86) antifungal tedaviye yanıt vermiştir. Yanıt vermeyen hastalarda ağır nötropeninin uzun süre devam ettiği görülmüştür.

Oniki hastada (% 18) nefrotoksik başka ilaç kullanmamalarına rağmen intravenöz potasyum replasmanı gerektirecek ölçüde (3.5 mmol/l) hipokalemi ortaya çık-

mıştır. Bir hastada antibiyotik kullanımına bağlı olduğu düşünülen diyare, 3'ünde de (% 5) yine antibiyotiklerin neden olduğuna inanılan geçici ALT, AST yükselmeleri saptanmıştır.

Altı hasta (% 9) izlem süreleri sırasında ölmüşlerdir. Bir hastada ölüm nedeni intrakraniyal hemoraji, bir diğerinde ise septik şoktur. Dört hastada ise infeksiyonun ölüme katkıda bulunan önemli bir etken olduğu belirlenmiştir.

TARTIŞMA

Bugün birçok çalışma yürütülerek ateşli nötropenik hastalar için en etkili empirik antibiyotik rejimi saptanmaya çalışılmaktadır (1,8). Daha önce vurgulandığı üzere her merkezin kendi olgu grubunun özelliklerini araştırması gerekmektedir (2). Bu çalışmada merkezimizde immunokompromize hasta grubunda gelişen infeksiyonların çoğundan gram negatif bakterilerin sorumlu olduğu ve bu nedenle amikasin + seftazidim kombinasyonunun empirik tedavide iyi bir seçenek olduğu görülmüştür. Bu çalışmada tüm hastalar değerlendirildiğinde amikasin + seftazidimin etkinliğinin % 76, mikrobiyolojik ve klinik olarak dökümante edilmiş infeksiyonlarda ise bunun % 84 olduğu saptanmıştır. Buna karşılık nedeni bulunamayan ateşli ataklarda bu oran % 63'e düşmektedir. Daha önceki çalışmalarda da gösterildiği gibi olumlu yanıt ile beyaz küre sayısı arasında yakın bir ilişki görülmüştür (2). Kombinasyonun önemli yan etkisi olarak hipokalemi dikkati çekmektedir.

Nötropenisi uzun süren hastalarda ortaya çıkan invazif fungal infeksiyonlar önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bu nedenle empirik tedaviye olumlu yanıt alınamayan hastalarda fungal infeksiyonlar ayrıntılı olarak araştırılmalı ve uygun biçimde tedavi edilmelidir. Bu çalışmada izlenen hastaların % 33'ünde dökümante edilen veya empirik antifungal tedaviye cevap veren gizli fungal infeksiyon olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle izlenen hastalarda uygulanan empirik antibiyotik tedavisine beş gün içinde cevap alınamaz ve ateş nedeni saptanamaz ise empirik antifungal tedavi başlanması, diğer merkezlerde olduğu gibi (11), uyguladığımız protokolün bir parçası olmuştur.

Sonuç olarak amikasin + seftazidim kombinasyonu febril nötropenik kanserli hastalarda güvenle kullanılabilecek bir rejim olarak görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Akova M, Akalın H E: Nötropenik hastalarda ateş, *Hacettepe Tıp Derg 21*: 71 (1988).
2. Akova N, Akalın H E, Çatakoğlu N, Ak A, Kansu E, Tekuzman G: Ateşli nötropenik hastalarda infeksiyonların dağılımı: 218 ateşli atağın incelenmesi, *Hacettepe Tıp Derg* (baskıda).
3. Bodey G P: Infection in cancer patients, *Am J Med 81*: 11 (1986).
4. Bodey G P, Middleman E, Umsawadi T, Rodriguez V: Infections in cancer patients-Results with gentamicin sulfate therapy, *Cancer 29*: 1697 (1972).
5. Chan C C, Oppenheim B A, Anderson H, Swindell R, Scarffe J H: Randomiced trial comparing ciprofloxacin plus netilmicin versus piperacillin plus netilmicin for empiric treatment of fever in neutropenic patients, *Antimicrob Agents Chemother 33*: 87 (1989).
6. Dilworth J A, Mandell G L: Infections in patients with cancer, *Semin Hematol 2*: 349 (1975).

7. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group: Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer, *J Infect Dis 137*: 14 (1978).
8. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group: Ceftazidime combined with a short or long course of Amikacin for empirical therapy of Gram-negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia, *N Engl J Med 317*: 1692 (1987).
9. McGowan J E Jr: Changing etiology of nosocomial bacteremia and fungemia and other hospital-acquired infections, *Rev Infect Dis 7*: 5357 (1985).
10. Pizzo P A: After empiric therapy: What to do until the granulocyte comes back, *Rev Infect Dis 9*: 214 (1957).
11. Pizzo P A, Robichaud K J, Gill F A, Witebsky F G: Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and neutropenia, *Am J Med 72*: 101 (1982).
12. Tulcott J A, Finberg R, Mayer R J: The medical course of cancer patients with fever and neutropenia, *Arch Intern Med 148*: 2561 (1988).
13. Wade J C, Schimpff S C, Newman K A, Wiernik P H: Staphylococcus epidermidis: an increasing cause of infection in patients with granulocytopenia, *Ann Intern Med 97*: 503 (1982).