

ATEŞLİ NÖTROOPENİK HASTALARDA EMPİRİK ANTİBİYOTİK TEDAVİSİ

Leyla AĞAOĞLU

Empirical antibiotic therapy in febrile neutropenic patients.

Ateşli nötropenik hastada empirik antibiyotik seçimi, üzerinde birçok çalışmanın yoğunlaşlığı önemli bir klinik araştırma konusudur. Yeni antimikrobiyal ajanların ortaya çıkışını, hastanelerin epidemiyolojik özelliklerinin değişimi ve böylece yeni kombinasyonların uygulanması bu konuyu biraz karışık ve anlaşılması güç şekilde sokmuştur (3, 7, 23).

Empirik antibiyotik seçimi öncelikle ilaç veya ilaçların *in vitro* etkileri, sinerjistik oluşları, yüksek bakterisidal aktiviteleri ve nötropenik hayvanlardaki infeksiyonlara etkinlikleri gibi temel bilgilere dayanmaktadır. Ayrıca her hastanenin özel ekolojik durumu, hastada intravasküler kateter mevcudiyeti, hastanın yaşı ve böbrek fonksiyonları, dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyona yol açabilen önceki hastanede yatış sayı ve süreleri, önceki aminoglikozid, siklosporin, cisplatin kullanımı ve uygulanacak tedavinin mali portresi de yapılacak seçimde mutlaka göz önüne alınmalıdır.

Nötropenik hastalar genellikle yeterli inflamatuvar cevap oluşturmazları için infeksiyonlar kısa sürede yayılır. Bu nedenle nötropenik hastada ateş yükselsir yükselmez antimikrobiyal tedavinin başlaması son derece önemlidir. Tedavinin başlaması gecikirse özellikle Gram negatif çomak infeksiyonlarında прогноз çok kötüdür. Örneğin *Pseudomonas aeruginosa* bakteriyemisinde tedaviye ateş yükseldiği gün başlayan hastaların % 73'ü, 3-4 gün sonra başlayan hastaların ise yalnızca % 23'ü antibiyotiğe cevap vermişlerdir (4). Böylece ilk 24-48 saat, ateşli nötropenik hastanın geleceği için kritik dönemdir ve bu hastaların hepsine erken olarak empirik tedavi uygulanmalıdır.

Onceki yıllarda *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* gibi Gram negatif çomaklar ile *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pyogenes* gibi aerob Gram pozitif koklar en sık rastlanılan patojenler olmuştur. Son yıllarda ise, bazı merkezlerde koagülaz negatif stafilocoklar (*S.epidermidis*), difteroid bakteriler ve enterokoklar gibi Gram pozitif koklar daha fazla görülür olmuştur (17).

Bunun bir nedeni bu merkezlerde intravasküler kateterlerin sık kullanılmasıdır. Yine son yıllarda ateşli nötropenik hastalarda empirik antibiyotik tedavisi seçiminde de değişiklikler yapılmıştır. Daha önceleri kullanılan bir antipsödomonal penisilin ile bir aminoglikozidden oluşan kombinasyonun yerini değişik uygulamaların alışının çeşitli sebepleri vardır:

- İlk sebep yukarıda belirtildiği gibi farklı etkenlerin ortaya çıkışıdır. Geçmişte Gram pozitif bakteri olarak yalnızca *S.aureus* ile karşılaşmakta ve antipsödomonal penisilin-aminoglikozid kombinasyonu yeterli olmaktadır. Ancak *S.epidermidis*, enterokoklar gibi bugün görülen Gram pozitif bakteriler beta-laktam antibiyotiklere dirençlidir ve bu bakterilere karşı spesifik tedavi gereksinimi doğmuştur.
- İkinci sebep bu hastalarda sıkılıkla görülen Gram negatif çomakların geleneksel bazı antibiyotiklere direnç oluşturmasıdır. Ayrıca bu hastalardan *Aeromonas hydrophila*, *Enterobacter*, *Acinetobacter* gibi farklı hassasiyet gösteren bakteriler de daha sık izole edilmeye başlanmıştır.
- Üçüncü sebep üçüncü jenerasyon sefalosporinler ve karbapenem gibi yeni antibiyotiklerin bulunusudur. Bu beta-laktam antibiyotikler çok geniş spektrumludur - özellikle imipenem- ve yukarıda adı geçen mikroorganizmaların büyük çoğunluğuna karşı etkilidir. Bu yeni ilaçlar sayesinde aminoglikozidlerin nefrotoksik etkisinden kaçınmak ve hatta monoterapi uygulamak mümkün olmuştur.
- Günümüzde önem kazanan dördüncü bir sebep de empirik antibiyotik tedavisinin mali portresidir. Yeni antibiyotiklerin bir kısmı üç yerine bir veya iki ilaçla tedavi imkanı sağladıkları için hem toksik etkinin daha az, hem de tedavi maliyetinin daha düşük olması mümkündür.

Empirik antibiyotik tedavisi, antibiyotik kombinasyonları veya tek ajan tedavisi (monoterapi) şeklinde yapılabilmektedir (Tablo 1).

Antibiyotik kombinasyonları

Antibiyotik kombinasyonlarının monoterapiye bazı üstünlükleri vardır (Tablo 2). Bunlar daha geniş antibakteriyel spektrum sağlama, sinerjistik etki ile bakterisidal aktiviteyi artırma, dirençli organizmaların ortaya çıkışını önleme ve toksik olabilecek ilaçların küçük dozlarda verilmesini mümkün kılama şeklinde özettlenebilir.

Tablo 1. Ateşli nötropenik hastalarda empirik antibiyotik tedavisinde seçenekler.

-
- * Antipsödomonal penisilin+aminoglikozid
 - * Çift beta-laktam kombinasyonları
 - * Üçüncü jenerasyon sefalosporin
(Seftazidim, sefoperazon)
 - Tek başına
 - Bir aminoglikozidle birlikte
 - Vankomisinle birlikte
 - Diğer Gram pozitiflere etkili ajanlarla birlikte
 - * Imipenem/cilastatin
 - Tek başına
 - Bir aminoglikozidle birlikte
 - * Aztreonam içeren kombinasyonlar
-

Tablo 2. Nötropenik hastalarda uygulanan değişik antibiyotik protokollerinin karşılaştırılması.

Kombinasyon tedavisi	Monoterapi
(Antipsödomonal penisilin+aminoglikozid)	(Beta-laktamlar)
• Geniş spektrum	• Bazlarında geniş spektrum*
• Bakterisidal	• Bazları bakterisidal**
• In vitro sinerji	-
• Direnç oluşumunda azalma	-
• Kanıtlanmış etkinlik	• Bazlarında kanıtlanmış etkinlik***
• Nefrotoksik yan etki fazla	• Nefrotoksisite yok
• Uygulama daha zor	• Uygulanma daha kolay
• Superinfeksiyon mümkün	• Superinfeksiyon mümkün
• Maliyet yüksek	• Maliyet daha düşük

*: imipenem/cilastatin

**: seftazidim, yüksek doz sefoperazon

***: seftazidim, sefoperazon, imipenem/cilastatin

Birçok randomize prospектив çalışmada antipsödomonal penisilinlerle aminoglikozid kombinasyonlarının etkisi araştırılmıştır. Genellikle geniş spektrumlu sefalosporin ve aminoglikozid kombinasyonlarıyla beta-laktam ve aminoglikozid kombinasyonları benzer sonuçlar vermiştir (6, 10, 16, 18, 19, 22). Diğer birçok çalışmada da beta-laktam kombinasyonları araştırılmıştır. Bazı araştırmalarda randomize şekilde aynı beta-laktam ve aminoglikozid kombinasyonu karşılaştırılmış,

yne benzer sonuçlar bulunmuştur. Ancak çift beta-laktam kombinasyonuyla nefrositik etkinin daha az görülmesine karşılık kanama ve superinfeksiyon gibi başka yan etkiler dikkati çekmiştir (8, 21).

Monoterapi

Tek antibiyotik ile ilk çalışmalar 70'li yıllarda tikarsilin ve karbenisilinle başlamıştır. Bu ilaçlar *P.aeruginosa*'ya karşı etkili fakat *Klebsiella* gibi diğer Gram negatiflere karşı başarısız olduklarından genel sonuçlar yeterli bulunmamıştır. Son yıllarda geniş spektrumlu penisilinler (ureidopenisilinler) monoterapide kullanılmıştır.

- Tek başına mezlosilin ile elde edilen cevap % 52'dir. Fakat bu çalışmaya *S.aureus* ve mezlosiline dirençli olabilecek diğer organizmalar dahil edilmemiştir. Ayrıca bazı Gram negatiflerin çalışma sonunda mezlosiline direnç oluşturdukları görülmüştür (20).
- Piperasilin ve vankomisin uygulanan diğer bir çalışmada Gram negatif infeksiyonların cevap oranı % 73 bulunmuştur (11). Fakat 10 *Pseudomonas* infeksiyonunun yalnızca altısı piperasiline cevap vermiş ve iki vakada da bu antibiyotiğe *in vivo* direnç oluşmuştur. Bu çalışmalar göz önüne alınarak nötropenik hastalarda Gram negatif infeksiyonların tedavisi için tek başına bir ureidopenisilin kullanmak önerilemez. Bu antibiyotikler bir aminoglikozid veya bir diğer beta-laktam ile kombine edilmelidir.
- Başta moksalaktam, seftazidim ve sefoperazon olmak üzere birçok sefalosporin de monoterapide kullanılmıştır. Moksalaktamın *P.aeruginosa*'ya karşı aktivitesinin yetersiz ve Gram pozitif koklara etkisiz olduğu bulunarak ateşli nötropenik hastada tek başına verilmemesi sonucuna varılmıştır (1, 16).
- Sefoperazonla yapılan çalışmalar nötropenik hastalarda cevabın % 50 olduğunu ve özellikle *P.aeruginosa* infeksiyonlarında başarısız kalabildiğini göstermiştir (5, 15). Benzer şekilde sefotaksim ve seftizoksim de *P.aeruginosa*'ya yeterli etki gösterememiştir.

• Son yıllarda monoterapide en çok araştırılan ajanlardan birisi seftazidimdir. Seftazidimi, seftazidim ve tobramisin kombinasyonuyla karşılaşan ilk çalışmada tek başına seftazidime cevap % 76, kombinasyona cevap % 65 bulunmuştur (9). Ancak Gram pozitif infeksiyonlarda cevap biraz daha azdır. Bu nedenle bazı çalışmalarda seftazidime vankomisin ilave edilmiştir. Bu sonuncu kombinasyon karbenisilin, sefalonin ve gentamisin kombinasyonuyla karşılaşırılarak üstünlüğü ortaya konmuştur (13). Seftazidimle yapılan araştırmalar genellikle ateşli nötropenik hastanın inisyal tedavisinde kombinasyon yerine tek başına kullanılabileceğini göstermektedir.

- İmipenem/cilastatin piyasada mevcut antibiyotikler arasında en geniş etki spektrumuna sahip olandır. Gram negatif organizmaların birçoğu ile metisiline dirençli *S.aureus* dışında birçok Gram pozitif koka karşı etkilidir. Nötropenik hastalarda yapılan bir çalışmada bakteriyemide % 79, pnömonide % 62 cevap almıştır (2). Bir başka çalışmada *E.coli*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Enterobacter* bakteriyemilerinde iyileşme oranının hemen hemen % 100 fakat *P.aeruginosa*'da yalnızca % 36 olduğu görülmüştür. Ayrıca tedavi sırasında *P.aeruginosa*'nın imipeneme direnç oluşturduğu da bildirilmiştir.
- Aztreonam birçok aerobik Gram negatif çomağa karşı çok iyi in vitro aktivitesi olan bir monobaktam antibiyotiktir, fakat Gram pozitif koklar ve anaerooblara karşı etkisizdir. Randomize geniş bir çalışmada aztreonam ve vankomisin, aztreonam + amikasin ve bir çift beta-laktam kombinasyonlarıyla karşılaştırılmıştır (12). Gram negatif infeksiyonlarda cevap aztreonamlı iki kombinasyonda benzer ve % 100'e yakındır. Gram pozitif infeksiyonlarında ise aztreonamın başka antibiyotiklerle kombinasyonu şart görülmektedir.

Sonuç

Son 15 yılda nötropenik kanser hastalarında özellikle Gram negatif infeksiyonların prognozu çok değişmiştir. Bugün mevcut antibiyotiklerle tedavi mortalite ve morbiditeyi azaltmış, hastaların kanser kemoterapisini sürdürme ve böylece şifa bulabilme şansını sağlamıştır. Bu nülla beraber bütün hastaneler ve bütün hastalar için tek bir antibiyotik tedavi protokolünün uygun olmadığı aşıkârdır. Geleneksel kombinasyonlarla % 70-80 cevap oranları elde edilmesine rağmen infeksiyon etkenlerinde değişimler araştırıcıları inisyal empirik tedavide yeni seçenekler geliştirmeye zorlamıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Alanis A, Rehm S, Weinstein A J: Comparative efficacy and toxicity of moxalactam and the combination of nafcillin and tobramycin in febrile granulocytopenic patients, *Cleve Clin Q* 50: 385 (1983).
- 2- Bodey G P, Alveraz M E, Jones P G, Rolston K, Fainstein V: Imipenem-cilastatin as initial therapy for febrile patients, *Antimicrob Agents Chemother* 30: 211 (1986).
- 3- Bodey G P, Fainstein V, Bolivar R, Garcia I, Keating M, McCredie K B: Use of a new beta-lactam antibiotic in the treatment of the febrile neutropenic patient "KH Spitzky, K Karrer (eds): 13th International Congress of Chemotherapy, Proceedings Part 13: 39, Vienna (1983).
- 4- Bodey G P, Jadeja L, Elting L: Pseudomonas bacteremia: Retrospective analysis of 410 episodes, *Arch Intern Med* 145: 1621 (1985).

- 5- Bolivar R, Fainstein V, Elting L, Bodey G P: Cefoperazone for the treatment of patients with cancer, *Rev Infect Dis* 5: S181 (1983).
- 6- EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group: Combination of amikacin and carbenicillin with or without cefazolin as empirical treatment of febrile neutropenic patients, *Am J Med* 71: 983 (1983).
- 7- Fainstein V, Bodey G P: Single agent therapy for infections in neutropenic cancer patients, *Am J Med* 79 (Suppl 2 A): 83 (1985).
- 8- Fainstein V, Bodey G P, Bolivar R, Elting L, McCredie K B, Keating M J: Moxalactam plus ticarcillin or tobramycin in the treatment of febrile episodes in granulocytopenic cancer patients, *Arch Intern Med* 144: 1766 (1984).
- 9- Fainstein V, Bodey G P, Elting L: A randomized study of ceftazidime compared to ceftazidime and tobramycin for the treatment of infections in cancer patients, *J Antimicrob Chemother* 12: 101 (1983).
- 10- Gedikoğlu G, Ağaoğlu (Koç) L, Anak S, Devecioğlu Ö, Sağlam A: Nötropenik-febril onkolojik hastalığı olan pediyatrik olgularda çeşitli antibiyotik kombinasyonları ile alınan sonuçlar, *Türk Onkoloji Derg* 1: 173 (1987).
- 11- Jadeja L, Bolivar R, Fainstein V, Keating M, Mc Credie K, Hay M, Bodey G P: Piperacillin plus vancomycin in the therapy of febrile episodes in cancer patients, *Antimicrob Agents Chemother* 26: 295 (1984).
- 12- Jones P G, Roslton K, Fainstein V, Elting L, Walters R S, Bodey G P: Aztreonam therapy in neutropenic cancer patients, *Am J Med* 81: 243 (1986).
- 13- Kramer B S, Ramphal R, Rand K H: Randomized comparison between two ceftazidime-containing regimens and cephalothin-gentamicin-carbenicillin in febrile granulocytopenic cancer patients, *Antimicrob Agents Chemother* 30: 64 (1986).
- 14- Lawson R E, Gentry L O, Bodey G P, Keating M J, Smith T L: Randomized study of tobramycin plus ticarcillin, tobramycin plus cephalothin and ticarcillin, or tobramycin plus mezlocillin in the treatment of infection in neutropenic patients with malignancies, *Am J Med Sci* 287: 16 (1984).
- 15- Piccart M, Klastersky J, Meunier F: Single-drug versus combination empirical therapy for gram-negative bacillary infections in febrile cancer patients with and without granulocytopenia, *Antimicrob Agents Chemother* 26: 870 (1984).
- 16- Pickard W, Durack D, Gallis H: A randomized trial of moxalactam versus tobramycin plus ticarcillin in 50 febrile neutropenic patients, *Proceedings of the 22nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Abst No.66, (1982).
- 17- Pizzo P A, Ladisch S L, Gill F: Increasing incidence of gram positive sepsis in cancer patients, *Med Pediatr Oncol* 5: 244 (1978).
- 18- Sungur C, Akova M, Akalın H E, Kansu E, Tekuzman G: Ateşli nötropenik hastalarda empirik antibiyotik tedavisinde amikasin + seftazidimin etkinliği, *ANKEM Derg* 3: 62 (1989).
- 19- Wade J C, Schimpff S C, Newman K A: Piperacillin or ticarcillin plus amikacin: A double blind prospective comparison of empiric therapy for febrile granulocytopenic cancer patients, *Am J Med* 71: 983 (1981).
- 20- Wade J C, Schimpff S C, Newman K, Fountner C L, Moody M R, Young V M, Wiernik P H: Potential of mezlocillin as empiric single agent therapy in febrile granulocytopenic patients, *Antimicrob Agents Chemother* 18: 299 (1980).

- 21- Winston D J, Barnes R C, Ho W G: Moxalactam plus piperacillin versus moxalactam plus amikacin in febrile granulocytopenic patients, *Am J Med* 77: 442 (1984).
- 22- Winston D J, Ho W G, Young L S, Hewitt W L, Gale R P: Piperacillin plus amikacin therapy in febrile granulocytopenic patients, *Arch Intern Med* 142: 1663 (1982).
- 23- Young L S: Combination or single drug therapy for gram-negative sepsis "J S Remington, MM Swartz (eds): *Current Clinical Topics in Infectious Diseases*, Vol 3" kitabinda s.177, McGraw-Hill, New York (1982).