

## FEBRİL NÖTROPENİDE SEFTAZİDİM VE BÜYÜME FAKTÖRLERİ

Rejin KEBUDİ, İnci AYAN, Sema DOĞAN, Ömer GÖRGÜN,  
Gülnur TOKUÇ

### ÖZET

Febril nötropenin ampirik tedavisinde koloni uyarıcı faktörlerle birlikte seftazidimin etkisini değerlendirmek amacıyla solid tümörlü 26 hastadaki 44 ateş ve nötropeni atağında seftazidim koloni uyarıcı faktörle birlikte başlanmıştır. İlk başlanan antibiyotik ile veya amikasin±vankomisin ile veya kültür sonucuna dayanan antibiyotik modifikasyonu ile sağkalım başarı, infeksiyona bağlı ölüm başarısızlık olarak kabul edilmiştir.

Modifikasyonla veya modifikasyonsuz toplam başarı %98 bulunmuştur. Hastaların %25'inde modifikasyon gerekmiştir. Tedaviye bağlı ciddi bir yan etki gözlenmemiştir. Sonuç olarak, febril nötropenik hastalarda ampirik antibiyotik olarak seftazidim etkili bulunmuştur.

### SUMMARY

*Ceftazidime and colony-stimulating factors in febrile neutropenia.*

To evaluate the efficacy of ceftazidime with colony-stimulating factors (CSF) for the empiric therapy of febrile neutropenia, twenty-six patients with solid tumors presenting with 44 episodes of fever and neutropenia were initially treated with ceftazidime and CSF. Success with or without modifications of the initial antibiotic was defined as survival during neutropenia; failure was defined as death due to infection. Modifications included the addition of amikacin and ± vancomycin, or another antibiotic selected according to culture results.

Overall success rate with or without modification was 98%. Modification was necessary in 25% of patients. No major adverse effects occurred. This study demonstrates that ceftazidime is effective in the empiric therapy of febrile neutropenic patients.

### GİRİŞ

Çocukluk çağı malignitelerinde yoğun tedavi protokolleri, tedaviye yanıtı ve sağkalımı artırmıştır. Ancak, bu tedavilerin yan etkileri, özellikle febril nötropeni sıklığı da yüksektir. Nötropenik hastalarda ateş, infeksiyonun tek belirtisi olabilir. Febril nötropenik hastalarda ampirik antimikrobiyal tedavi uygulaması temel yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda geniş spektrumlu antibiyotikler ve hematopoetik büyüme faktörlerinin kullanımı ile yaşamı tehdit eden febril nötropeni ataklarında iyi sonuçlar elde edilmektedir (3).

Febril nötropenide ampirik antibiyotik uygulamasında standart bir protokol yoktur. Halen en sık geniş spektrumlu penisilinler ve aminoglikozid kombinasyonu olmak üzere çeşitli şemalar kullanılmaktadır. Son yıllarda seftazidim gibi 3. jenerasyon sefalosporinler veya karbapenem grubu ajanlarla monoterapi çalışmalarından olumlu sonuçlar bildirilmektedir (2,3,4,9,11). Ampirik antimikrobiyal tedavi seçiminde her merkezin kendi mikrobiyolojik sonuçlarına ve sosyoekonomik koşullarına uygun tedavi saptaması gereklidir.

Bu çalışmada Ağustos 1994-Ağustos 1995 arasında febril nötropenide ampirik antibiyotik olarak geniş spektrumlu, bakterisid etkili ve serumda yüksek konsantrasyona ulaşan seftazidimin, hematopoetik büyüme faktörleriyle birlikte kullanıldığı hasta grubunun sonuçları sunulmuştur.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Hastaların özellikleri: Ağustos 1994-Ağustos 1995 arasında kemoterapi ± radyoterapi gören 17 kız, 9 erkek toplam 26 solid tümürlü çocukta gelişen 44 febril nötropeni atağı bu çalışmanın materyalini oluşturmuştur. Hastaların ortalama yaşı 9 olup, yaşları 14 ay ile 15 yaş arasında değişmiştir. Hastaların hiçbirinde santral venöz kateter yoktu. Primer hastalıkların dağılımı şöyle olmuştur: 5 rabdomyosarkom, 5 Ewing sarkomu, 4 Burkitt lenfoma, 4 osteosarkom, 3 nöroblastom, 3 beyin tümörü, 2 Wilms tümörü.

Febril nötropenin tanınması: Mutlak nötrofil sayısı  $500/\mu\text{l}$  altında olup 1 kez  $38.5^{\circ}\text{C}$  veya 24 saat içinde 3 veya daha fazla sayıda  $38^{\circ}\text{C}$ ' nin üstünde ateş saptanan hastalar febril nötropenide kabul edilmiştir (4).

Tedavi öncesi değerlendirme; her hastanın fizik muayenesi yapılmış, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tam idrar tahlili alınmış, akciğer grafisi çekilmiştir. Antibiyotik başlamadan önce kan, idrar, boğaz kültürleri alınmıştır. Bazı ataklarda ise hastaların sosyoekonomik koşulları nedeniyle kültürler alınmamıştır.

Tedavi: Kültürler ve gerekli kan tetkikleri alındıktan sonra her hastaya ampirik olarak tek başına seftazidim ( $100 \text{ mg/kg/gün IV 3 dozda}$ ) başlanmıştır. Ateşin 72. saatte düşmediği durumda amikasin ( $15 \text{ mg/kg/gün 3 dozda IV}$ ) eklenmiştir. Kültür sonuçlarına göre veya klinik olarak stafilokok infeksiyonu düşünülen olgularda veya amikasin eklendikten 48 saat sonra ateşi düşmeyen olgularda vankomisin eklenmiştir. Yedinci günde nötropeni ve ateşi süren hastalara antifungal tedavi eklenmesi planlanmıştır. Hastaların tümüne antibiyotiğe ek olarak granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ( $n=37$ ) veya granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ( $n=7$ ) kullanılmıştır.

Antibiyotik tedavisi ateş düşüp mutlak nötrofil sayısı 2 gün üst üste  $500/\mu\text{l}$ 'nin üstünde olana kadar sürdürülmüştür (3).

İnfeksiyon nedeniyle ölüm tedavi başarısızlığı, ilk ampirik antibiyotik ile iyileşme tam başarı, tedavi modifikasyonu ile iyileşme modifikasyonla başarı olarak değerlendirilmiştir (4).

## BULGULAR

Yirmialtı hastadaki 44 febril nötropeni atağının 12'sinde ağır mukozit, 3'ünde akciğer infeksiyonu, 2'sinde üst solunum yolu infeksiyonu, 1'inde yumuşak doku infeksiyonu saptanmıştır. Diğer ataklarda infeksiyon odağı bulunamamıştır. Bir ataktaki klinik tablo graft versus host hastalığını düşündürmüştür.

Atakların 22'sinde kan, boğaz ve idrar kültürleri alınmış, 17'sinde bir etken üretilmemiştir. 5 atakta bir hastadan idrarda enterokok ve burun salgısında *Pseudomonas aeruginosa*, diğerlerinde boğazda *Pseudomonas aeruginosa*, idrarda *Klebsiella pneumoniae*, idrarda *E.coli*, idrarda enterokok saptanmıştır. Burun ve boğazdan *P.aeruginosa* üremesinin kolonizasyon olabileceği düşünülmüştür. İdrarda ve burun salgısında üreme olan ve amikasin eklenmesi gereken olgu dışındaki infeksiyonlar seftazidim ile kontrol altına alınmıştır.

Seftazidim 5-15 gün (ortalama 7 gün) kullanılmıştır. Ateş, atakların 33'ünde (%75) ortalama 2 günde (1-3 gün) düşmüştür. Kırkdört atağın 11'inde (%25) 72. saatte ateş düşmeyince amikasin eklenmiştir. İki atakta amikasin eklendikten 48 saat sonra ateş devam ettiği için vankomisin başlanmıştır. Atakların 37'sinde G-CSF 5-15 µg/kg/gün (ortalama 10 µg/kg/gün) 2-10 gün (ortalama 5 gün); 7'sinde GM-CSF 5-11 µg/kg/gün (ortalama 8 µg/kg/gün) 2-8 gün (ortalama 4 gün) kullanılmış, tedaviye bağlı yan etki gözlenmemiştir.

Febril nötropeni tedavisinde ampirik antibiyotik olarak yalnızca seftazidim kullanılmasıyla %75, tedavi modifikasyonu ile %23, toplam %98 oranında başarı elde edilmiştir. Tedavi modifikasyonuna rağmen bir hasta kaybedilmiştir (%2). Bu hastada akut graft versus host hastalığı kliniği izlenmiş, ancak aile izin vermediği için bu durum biopsi veya nekropsi ile kanıtlanamamıştır.

## TARTIŞMA

Antibiyotiklerin erken ve ampirik kullanımı febril nötropenili kanser hastalarında morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltmıştır. Granülositopenik hastalarda inflamatuvar yanıtın zayıf olmasına karşın, ateş başlangıcı genellikle bir infeksiyonun belirtisidir. İnfeksiyonun kanıtlanması için gerekli testlerin sonuçlanması zaman alır. Ampirik antibiyotik kullanımının temel amacı, hastayı infeksiyona bağlı morbidite ve mortaliteden korumaktır. Bu nedenle seçilen antibiyotik rejimleri major patojenlere karşı etkili olmalıdır (3). Başlangıç tedavisi olarak çeşitli antimikrobiyal ilaç kombinasyonları kullanılmış ve iyi sonuçlar alınmıştır. Bunların çoğu bir beta-laktam ve bir aminoglikozid kombinasyonundan oluşmaktadır. Böylece geniş spektrum, hızlı ve sinerjistik aktivite sağlanmakla, direnç gelişimi önlenmektedir (11). Ancak kombinasyon tedavilerinin toksisitesi ve ekonomik yükü daha fazladır. Bu nedenlerle tekli tedavi arayışları başlamıştır. Seftazidim gibi 3.kuşak sefalosporinlerin, imipenem gibi karbapenemlerin kullanımı, aminoglikozid içeren kombine rejimlere alternatif olarak sunulmuştur. Bu antibiyotiklerle de geniş antimikrobiyal spektrum ve yüksek bakterisidal etki sağlanabildiği gösterilmiştir (2,3,4,9,11).

NCI (National Cancer Institute) tarafından çocuklarda yapılan prospektif randomize bir çalışmada 550 febril nötropeni atağında tek başına seftazidim ile sefalotin, karbenisilin ve gentamisin kombinasyonu karşılaştırılmış ve her iki grupta gerek ateş nedeni bulunamayan, gerekse etkeni belirlenen infeksiyonlarda modifikasyonlu ve modifikasyonsuz başarı oranında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışmada ateş etkeni belirlenemeyen olgularda seftazidimle modifikasyonsuz başarı %78, toplam başarı %98 olarak bildirilmiştir; aynı grupta antibiyotik kombinasyonu ile modifikasyonsuz başarı %77, toplam başarı %98'dir. Etkeni belirlenen infeksiyonlarda ise seftazidimle modifikasyonsuz başarı %31, toplam başarı %91'dir; antibiyotik kombinasyonu ile modifikasyonsuz başarı %30, toplam başarı %89'dur. Bu çalışmada seftazidim monoterapisi başlanan hastaların yalnız %15'ine aminoglikozid

veya vankomisin eklenmesi gerekli görüldüğü, bu şekilde tek ajan kullanımıyla ilaca bağlı toksisitenin de az olacağı vurgulanmıştır (9).

Fainstein ve ark.(2) da seftazidimin tek başına seftazidim + tobramisin kadar başarılı olduğunu saptamışlardır.

Serimizde 44 febril nötropeni atağının 33'ünde (%75) seftazidimle başarılı sonuç elde edilmiş, 11'inde (%25) ateş seftazidim ile kontrol altına alınamayıp amikasin eklenmiştir. Bu atakların ikisinde de vankomisin kullanılarak infeksiyon tedavi edilebilmiştir. Genelde, hastanede dirençli koagülaz pozitif stafilokok infeksiyonu insidansı fazla olmadığı sürece vankomisinin ilk seçenek olarak kullanılması önerilmemektedir (3,9). Hastalarımızda da vankomisinin tedaviye sonradan eklenmesinin sonuca olumsuz etkisi olmamıştır.

Tek ilaçlı ampirik tedavide kullanılan diğer bir antibiyotik imipenemdir. Karbapenem grubunun üyesi olan bu ilaç, geniş bakterisidal etkisi nedeniyle iyi bir aday olarak görülmüş ve yapılan çalışmalarda %70 civarında başarı bildirilmiştir (9). Freifeld ve ark.(4)'nın NCI'de yürüttükleri randomize bir çalışmada 204 febril nötropenik atakta seftazidim, 195 atakta imipenem monoterapisi uygulanmış, hiçbir hastaya hematopoetik büyüme faktörü verilmemiştir. Her iki grupta da tam başarı %80, ilk antibiyotikle veya modifikasyonla başarı ise %98 bulunmuştur. Atakların %20'sinde antibiyotik, antifungal veya antiviral ajanlarla modifikasyon gerekmiştir. Bu çalışmada bulunan tek anlamlı fark, imipenemin toksisitesi olmuş, olguların %10'unda bulantı ve kusma ilacın kesilmesine yol açmıştır. İmipenemin ayrıca normal barsak florası değişimi yaparak *Clostridium difficile* koliti sıklığını artırdığı bilinmektedir. Konvülsiyon eşiğini artırdığı için de ağır hastalarda ve merkezi sinir sistemi patolojisi olanlarda kullanılmamalıdır. Bu nedenlerle imipenemin yalnızca anacrop organizmaların neden olabileceği perirektal sellülit, ağır jnjevrit gibi infeksiyonlarda kullanılmasının uygun olacağı düşünülmektedir (3).

Febril nötropenili hastalar nötropeninin süresine göre iki risk grubuna ayrılırlar. Nötropenisi bir haftadan kısa sürenler düşük, uzun sürenler ise yüksek risk grubundandır (3). Son yıllarda febril nötropenilerde nötrofil sayısını çabuk yükseltmek, hastanede kalış süresini kısaltmak amacı ile antibiyotiklere ek olarak hematopoetik büyüme faktörleri kullanılmaya başlanmıştır. Çeşitli çalışmalara karşın, bu konudaki sonuçlar tartışmalıdır. Bazı erişkin çalışmalarında, büyüme faktörlerinin kullanılması ile hastanede kalış süresi ve tedavi giderlerinin azaldığı ileri sürülmekte, başka çalışmalarda ise bu faktörlerin genellikle yaşam kalitesini yükseltmediği ve infeksiyon mortalitesini azaltmadığı bildirilmektedir (1).

Çocukluk çağı malignitelerinde de büyüme faktörleri gerek yoğun kemoterapi sonrasında nötropeni gelişmeden profilaktik olarak, gerekse febril nötropeni sırasında kullanılmaktadır. Kemoterapi sonrası bu faktörlerin kullanılması ile febril nötropeni sıklığının azaldığını bildiren çalışmaların yanısıra, fark bulunmadığını gösterenler de vardır (1,7). Febril nötropenide kullanım konusunda da farklı sonuçlar bildirilmektedir. Hastanede kalış süresinin ve antibiyotik kullanılan gün sayısının azaldığı, böylelikle ekonomik yarar sağlandığını bildiren çalışmalar olmasına karşın (7,10,12), bu konuda daha fazla çalışmaya gereksinim olduğu bildirilmektedir (1). Ancak febril nötropenili hastada şok ve doku infeksiyonu varsa antibiyotiğe ek olarak büyüme faktörlerinin kullanılması için görüş birliği vardır (1).

Hastalarımızda febril nötropeni protokolümüz gereği tüm ataklarda antibiyotiklere ek olarak büyüme faktörleri kullanılmıştır. Tedaviye rağmen kaybettiğimiz hasta dışındaki tüm ataklarda nötropeni bir haftadan kısa sürmüştür. Çalışmamız randomize veya kontrollü olmadığı için, büyüme faktörü kullanımının ek

bir yarar sağladığını kanıtlamak mümkün değildir. Febril nötropenide klasik olarak önerilen, ateşin düşüp mutlak nötrofil sayısı (MNS) iki gün üstüste 500/μl üstünde olana kadar parenteral tedavinin sürdürülmesidir (3). Bu kritere göre büyüme faktörleri ile nötropeni süresinin kısaltılmasının antibiyotik kullanımı ve hastanede yatış süresini azaltacağı varsayılabilir. Bu yazının konusunu teşkil eden febril nötropenide seftazidim ve büyüme faktörleri protokolundan önce bölümümüzde tedavi gören ortalama yaşı 5 yaş (2-12 yaş) olan 10 malign solid tümörlü (4 non-Hodgkin lenfoma, 3 rabdomyosarkom, 1 beyin tümörü, 1 germ hücreli tümör) çocukta, ampirik olarak mezlosilin ve amikasin başlanan, büyüme faktörleri kullanılmayan 15 febril nötropeni atağını geriye dönük olarak inceledik (yayınlanmamış bulgular). Bu atakların 3'ünde mukozit, 3'ünde akciğer infeksiyonu, 1'inde üst solunum yolu infeksiyonu vardı. Diğer ataklarda infeksiyon odağı bulunamamıştı. 12 atakta kan, idrar ± boğaz kültürleri alınmıştı. Bir olguda kanda *Klebsiella pneumoniae*, bir olguda kanda *Pseudomonas aeruginosa*, bir olguda kanda *Staphylococcus aureus* üremişti. Ampirik olarak mezlosilin ve amikasin kombinasyonu kullanılan bu 15 atağın 8'inde, infeksiyon ve ateş bu kombinasyon ile kontrol altına alınmıştı. 7 atakta (%46) ise 72. saatte ateş düşmemesi, klinik bulgular veya kültür sonucuna göre modifikasyonlar yapılmıştı. 1 olgu (%6) kaybedilmişti. Mezlosilin ortalama 9 gün (5-16 gün), amikasin ortalama 10 gün (6-20 gün) kullanılmıştı. Görüldüğü gibi bu grupta atak başına antibiyotik kullanılan ortalama gün sayısı, modifikasyon gerektiren atak sayısı, tek seftazidim ve büyüme faktörleri kullanılan gruptan sayıca fazladır. Ancak büyüme faktörlerinin bir grupta kullanıldığı, diğerinde kullanılmadığı bu iki hasta grubunun benzer antibiyotikler kullanılmadığı için karşılaştırılmaları uygun değildir. Büyüme faktörlerinin hastanede kalış süresi, tedavi maliyeti, mortaliteye etkisini kanıtlamak için çok merkezli, prospektif randomize çalışmalara gerek vardır. Son yıllarda hastanede kalış süresinin kısaltılması için başka yönden de arayışlar sürmektedir. Çocuklardaki bir çalışmada tedaviye damar yolu ile başlanıp oral devam edilmiş ve iyi sonuç alınmıştır (6). Çocuklardaki diğer bir çalışmada ise ateş düşüp lökosit, MNS, trombositler yükselmeye başlayınca MNS'nin 500/μl'ye çıkması beklenmeden tedavi kesilmiş ve başarılı olunmuştur (5). Bu tür çalışmaların sayısı henüz yeterli değildir.

Febril nötropenide etkin bir antibiyotik seçimi kadar, seçilen tedavinin tam ve yeterli uygulanabilirliği de başarı oranını etkileyecektir. Antibiyotik seçiminde her merkezin kendi mikrobiyolojik sonuçlarını ve sosyoekonomik koşullarını dikkate alması gerekmektedir. Sosyoekonomik durumu kötü olan ülkelerde en düşük ilaç maliyeti ve sağlık personeli için en kolay uygulanabilirliği olan bir tedavi protokolü çok daha uygundur.

Serimizde antibiyotik olarak tek başına seftazidim kullanımı ile %75 tam başarı ve %23 modifikasyonlu başarı olmak üzere toplam %98 başarı elde edilmiş, hastalardan biri dışında kaybedilen olmamıştır. Febril nötropenide seftazidimin ampirik antibiyotik tedavisinde uygun bir ilaç olduğu düşünülmüştür.

#### KAYNAKLAR

- 1- ASCO Ad Hoc Colony-Stimulating Factor Guideline Expert Panel: American Society of Clinical Oncology recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based, clinical practice guidelines, *J Clin Oncol* 12: 2471 (1994).
- 2- Fainstein V, Bodev CP, Elting L: A randomized study of ceftazidime compared to ceftazidime and tobramycin for the treatment of infections in cancer patients, *J Antimicrob Chemother* 12 (Suppl A): 101 (1983).

- 3- Freifeld AG, Hathorn JW, Pizzo PA: Infectious complications in the pediatric cancer patient, "Pizzo PA, Poplack DG (eds): *Principles and Practices of Pediatric Oncology*, 2. baskı" kitabında s.987, JP Lippincott, Philadelphia (1993).
- 4- Freifeld AG, Walsh T, Marshall D, Janet G, Steinberg SM, Harthard, Rubin M, Jarosinski P, Gill V, Young RC, Pizzo PA: Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: A randomized comparison of ceftazidime versus imipenem *J Clin Oncol* 13: 165 (1995).
- 5- 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* 121: 28 (1992).
- 6- Lau RC, Doyle JJ, Freedman MH: Early discharge of pediatric febrile neutropenic cancer patients by substitution of oral for intravenous antibiotics, *Ped Hematol Oncol* 11: 417 (1994).
- 7- Maher D, Green M, Bishop J, Stuart Harris R, Lieschke G, WolM, Sheridan W, Kefford R, Cebon J, Olver I, Mc Kendrick J, Toner G, Lieschke M, Bradstock K, Cruickshank S, Hoffman E, Fox R, Morstyn G: Randomized, placebo-controlled trial of filgrastim in patients with febrile neutropenia following chemotherapy, *Proc Am Soc Clin Oncol* 12: 434 (1993).
- 8- Morina NM, Shema SJ, Bowman LC, Rodman J: Failure of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reduce febrile neutropenia in children with recurrent solid tumors treated with ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy, *Med Ped Oncol* 23: 328 (1994).
- 9- Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz JW, Browne M, Commers J, Cotton D, Gress J, Longo D, Marshall D, McKnight J, Rubin M, Skelton J, Thaler M, Wesley R: A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia, *N Engl J Med* 315: 552 (1986).
- 10- Riikonen P, Saarinen UM, Makiperna A, Hovi L, Komulainen A, Pihkala J, Jalkano H: rhGM-CSF in the treatment of fever and neutropenia: A double-blind, placebo-controlled study in children with malignancy, *Proc Am Soc Clin Oncol* 12: 443 (1993).
- 11- Roinston KV, Berkey P, Bodey GP: A comparison of imipenem to ceftazidime with or without amikacin as empiric therapy in febrile neutropenic patients, *Arch Intern Med* 152: 283 (1992).
- 12- Weinthal J, Gillan E, Hodder F, Cairo MS: G-CSF significantly reduces the nadir of neutropenia, hospitalizations and costs during intensive chemotherapy in children with solid tumors, *Proc Am Soc Clin Oncol* 11: 362 (1992).