

## FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA SEFTAZİDİM VE AMİKASİN AMPİRİK UYGULAMASI\*

M.Orhan AYYILDIZ<sup>1</sup>, Erdener BALIKÇI<sup>2</sup>, Naci TİFTİK<sup>1</sup>,  
Abdurrahman İŞIKAKDOĞAN<sup>1</sup>, Dede ŞİT<sup>1</sup>, Ekrem MÜFTÜOĞLU<sup>1</sup>

### ÖZET

Hematoloji Kliniğinde yatan değişik hemotolojik malignitesi olan 48 hasta 58 febril nötropenik atakta ampirik antibiyotik tedavisi olarak seftazidim (4 g/gün) ve amikasin (15 mg/kg/gün) ile tedavi edilmiştir. 21 (%36) atakta infeksiyon yeri ve/veya etkeni saptanmıştır. Bunlardan 16'sında (%76) mikrobiyolojik olarak, 5'inde (%24) klinik olarak infeksiyon tanısı konmuştur. Mikrobiyolojik olarak tanısı konulan atakların 13'ü (%81), klinik olarak infeksiyon tanısı konulan atakların 4'ü (%80) tedaviye yanıt vermiştir. Mikrobiyolojik olarak saptanan olguların 11'inde (%69) Gram negatif, 5'inde (%31) Gram pozitif etken tespit edilmiştir. 40 (%69) febril atakta seftazidim ve amikasin ile ampirik tedaviye yanıt alınmıştır. Geri kalan febril atakların 5'inde vankomisin (2 g/gün) eklendikten sonra, 10'unda antibiyotik kombinasyonu değiştirildiğinde yanıt alınmış, 3 hasta ise hiçbir tedaviye yanıt veremeyerek kaybedilmiştir.

### SUMMARY

*Ceftazidime and amikacin empiric treatment in febrile neutropenic patients.*

In this study, 48 haematologic cancer patients during 58 febrile neutropenic episodes were hospitalized in Haematology Department and treated by ceftazidime (4 g/day) and amikacin (15 mg/kg/day). In 21 patients (36%) infection sites and/or causes were identified. Of these, infection was diagnosed microbiologically in 16 (76%) patients, and clinically in 5 (24%) patients.

Thirteen (81%) of microbiologically diagnosed patients and 4 (80%) of clinically diagnosed patients responded to therapy. Eleven (69%) of microbiologically diagnosed patients were infected with Gram negative bacteria, and 5 (31%) patients with Gram positive bacteria. Response to empirical ceftazidime and amikacin treatment was obtained in 40 (69%) febrile episodes. In remaining febrile episodes, response was obtained by addition of vancomycin (2g/day) in 5, and by using other antibiotic combinations in 10 episodes. Three patients did not respond to any treatment and died.

### GİRİŞ

Hematolojik ve nonhematolojik malignensilerde nötropeni ve buna sekonder gelişen infeksiyonlar önemli morbidite ve mortalite nedenidir (2,8,10,14). Nötropeni ya hastalığın kemik iliği infiltrasyonuna ya da kemoterapiye bağlı olarak gelişir. Bu nedenle nötropenik infeksiyonlar kanser kemoterapisinin yeterli doz ve sürede

\* 11. Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Kongresi'nde sunulmuştur (2-6 Haziran 1996, Kuşadası).

Diçe Üniversitesi, 1-İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2-Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır.

verilmesini kısıtlamaktadır (2,11). Nötrofil sayısının 1000/ $\mu$ l'nin altına düşmesinin infeksiyonlar için risk attığı, 100/ $\mu$ l'nin altında ağır infeksiyonların ve septiseminin geliştiği bilinmektedir. Nötropenin derecesi yanında süresi de önemlidir. Nötropenin uzun sürdüğü olgularda daha sık ve ağır infeksiyon oluşma ihtimali artmaktadır. Yapılan çalışmalar nötropenik hastalarda gelişen ateşli epizodun nedeninin %60 olguda mikrobiyolojik ve/veya klinik olarak tespit edilen infeksiyon olduğunu göstermiştir. Geri kalan %40 olgu ise muhtemel infeksiyon olarak kabul edilmektedir (9). Nötropenik hastalarda infeksiyon nedeni ile ilgili yapılan ilk dönem çalışmalarda Gram negatif etkenler daha ön plandayken, son yıllarda Gram pozitiflerde bir artış gözlenmektedir (1,5). Nötropenik hastalarda gelişen infeksiyonların ağır ve fatal seyretmesi, bu hastalarda erken ampirik tedavi uygulamalarına yol açmıştır. Bu nedenle değişik tedavi rejimleri uygulanmıştır. Genellikle kabul gören, özellik gösteren olgular (intravenöz kateterin muhtemel infeksiyon nedeni olduğu veya stafilokokların tespit edildiği durumlar vb) dışında antipsödomonal beta-laktam antibiyotik ve aminoglikozid uygulamasıdır. Son yıllarda monoterapi uygulamalarının da kombine tedavilere yakın başarı sağladığı ifade edilmektedir (1,12). Anaerobik infeksiyonlar ise çok daha nadir olduğundan başlangıç tedavisinde bunlara yönelik ampirik tedavi verilmemektedir.

Bu amaçla beta-laktam antibiyotiklerden seftazidim ile en az direnç görülen aminoglikozid sınıfından amikasin nötropenik ateşli hastalarda ampirik olarak kullanılarak etkinliği araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniğinde değişik hematolojik malignite nedeniyle kemoterapi almış ve nötropeni gelişmiş hastalarda uygulanmıştır.

Çalışmaya alınma kriterleri şunlardır:

1. Nötrofil sayısının < 1000/ $\mu$ l olması,
2. 38.3°C'nin üstünde en az 2 saat sürüyle devam eden veya birkez 38.5°C'nin üzerinde ateş olması,
3. Son 1 hafta içerisinde herhangi bir parenteral antibiyotik almamış olması,
4. Muhtemel veya kesin infeksiyon düşünülmesi.

Böbrek yetmezliği veya karaciğer yetmezliğinin olduğu olgular çalışmaya alınmamıştır. 48 hastada 58 febril nötropenik atak ele alınmıştır.

Olguların bu dönemde yeniden tüm fizik muayeneleri tekrarlanmış, tam kan, tam idrar, karaciğer fonksiyon testleri, serum üre ve kreatinin değerleri, akciğer grafisi ve 3 ayrı zamanda alınmış kan kültürü ile infeksiyon kaynağı olabilecek tüm bölgelerden kültür için örnekler alınmıştır. Kültürler alındıktan hemen sonra hastalar seftazidim (4 g/gün, İ.V., 12 saatlik aralıklarla) ve amikasin (15 mg/kg/gün İ.V. iki dozda) ile tedavi edilmiştir. Tedaviye yanıt alınan hastalarda, tedavi granülozit sayısı ne olursa olsun 14 güne tamamlanarak kesilmiştir. Ayrıca başlangıçta fungal ajan belirlenmemiş olgularda da flukonazol (100 mg/gün, P.O.) profilaktik amaçla verilmiştir. 3-5 gün içerisinde tedaviye yanıt alınamayan hastalara vankomisin (2 g/gün, dört dozda, İ.V.) verilmiştir. Bu tedaviye 2-3 gün içerisinde yanıt vermeyen olgularda amfoterisin B (1 mg/kg/gün) ile tedavi planlanmıştır.

Tedaviye yanıt kriteri olarak, tedaviden sonra 5 gün süreyle ateşin olmaması, klinik belirti ve bulguların kaybolması kabul edilmiştir.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet ve maligniteleri tablo 1'de gösterilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi olguların 28'i erkek, 20'si bayan (E/B:1.4)'dür. Yaş ortalaması 31.5 yıldır. Hematolojik malignite olarak olguların 10'u akut lenfoblastik lösemi (ALL), 14'ü akut myeloblastik lösemi (AML), 8'i multipl miyeloma (MM) ve 16'sı lenfoma (Hodgkin ve non-hodgkin) grubu hastalıklardan oluşmuştur.

Tablo 1. Olguların hastalıklarına göre yaş ve cinsiyetleri.

	ALL n:10	AML n:14	Lenfoma n:16	Multipl miyeloma n:8
Yaş				
Ortalama	24	31	33	48
Aralığı	16-38	21-65	22-49	42-60
Cinsiyet				
Erkek	6	9	9	4
Kadın	4	5	7	4

Hastaların tedavi başlangıcında ortalama granülosit sayısı, granülositopeni süresi, ateşli gün sayısı, klinik ve mikrobiyolojik olarak saptanan infeksiyonlar tablo 2'de gösterilmiştir. 21 (%36) atakta infeksiyon yeri ve/veya etkeni tespit edilmiştir. Bunların 16'sında mikrobiyolojik olarak, 5'inde klinik olarak infeksiyon saptanmıştır. Mikrobiyolojik olarak infeksiyon gösterilen atakların 11'inde Gram negatif, 5'inde Gram pozitif etkenler üretilmiştir. Mikrobiyolojik olarak gösterilen atakların 13'ünde (%81), klinik olarak gösterilen atakların 4'ünde (%80), tüm bu grubun 17/21'inde (%81), diğer atakların (infeksiyon olasılığı veya başka bir neden olan) 23'ünde (%62) tedaviye yanıt alınmıştır. Tüm febril atakların 40/58'inde (%69) tedavi başarıyla sonuçlanmıştır (Tablo 3).

Tablo 2. Hastaların laboratuvar özellikleri, klinik ve mikrobiyolojik olarak saptanan infeksiyonlar.

	ALL	AML	Lenfoma	Multipl miyeloma
Granülosit sayısı				
Ortalama	325	380	450	310
Aralığı	50-650	100-750	250-800	280-700
Granülositopeni süresi (gün)				
Ortalama	8	9	7	9
Aralığı	5-18	7-14	4-12	6-13
Ateşli gün sayısı				
Ortalama	6	5	5	6
Aralığı	4-9	4-8	3-7	2-8
Belirlenen infeksiyon				
Kan kültürü pozitif	1		1	
Solunum sistemi	2	4	2	2
Üriner sistem	2	2	1	2
Diğer	1		1	

Tablo 3. Febril nötropenik ataklarda tedaviye yanıt.

	Atak	Yanıt
Mikrobiyolojik ve klinik olarak beirlenenler	21 (%36)	17 (%81)
Diğerleri	37 (%64)	23 (%62)
Toplam	58 (%100)	40 (%69)

Mikrobiyolojik olarak saptanan infeksiyonlar ve yerleşim yerleri tablo 4'de gösterilmiştir. Tedavi edilen atakların 18(%31)'inde tedavi başarısız olmuştur. Bunların 10'unda (%55) antibiyotiklere direnç saptanmış ve 5'i tedaviye antistafilokokal olarak vankomisin (2 g/gün) eklenerek, 10'unda ise antibiyotik kombinasyonu değiştirilerek yanıt alınmıştır. Geri kalan 3 olgudan biri septisemi nedeniyle (kan kültüründe *E.coli*), ikisi de muhtemelen akciğer infeksiyonunun ilerlemesi nedeniyle kaybedilmiştir.

Tüm hastalara tedavi başlangıcında profilaktik flukonazol (100 mg/gün) verilmesine rağmen, 5 hastada orofarengeal kandidiyaz (*Candida albicans*) gelişmiştir. Bunlarda tedaviye nistatin eklenmesiyle iyileşme sağlanmıştır.

Tablo 4. Mikrobiyolojik olarak saptanan infeksiyonlar.

	Sayı	Etkenler
Kan kültürü	2	<i>E.coli</i> , <i>S.aureus</i>
Solunum sistemi	8	<i>Pseudomonas</i> (4), <i>Klebsiella</i> (2), <i>E.coli</i> , <i>E.faecalis</i>
Üriner sistem	4	<i>E.coli</i> (3), <i>S.aureus</i>
Deri, yumuşak doku	2	<i>S.aureus</i> , <i>E.faecalis</i>

## TARTIŞMA

Nötropenik hastalarda gelişen infeksiyonlar arasında özellikle Gram negatiflere bağlı olanların fatal seyretmesi bu olgularda erken ampirik antibiyotik tedavilerine yol açmıştır. Kanserli nötropenik hastalar bu dönemlerinin çoğunu hastane ortamlarında geçirmektedir. Bu sürenin de yaklaşık %50'sini ateşli olarak geçirirler (11). Bu nedenle hastane infeksiyonları bunlarda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Ampirik antibiyotik uygulaması ile ilişkin günümüze kadar değişik tedavi rejimleri uygulanmış ve bunlarda %60-80 oranında başarılı sonuçlar alınmıştır (12,13). Bu amaçla beta-laktam antibiyotikler aminoglikozidlerle kombine edilmiş, bunun dışında ikili beta-laktam, seftazidim ve imipenem monoterapileri denenmiştir. Ancak bu tedavilerin birinin diğerine belirgin üstünlüğü tespit edilmemiştir (3,4,7,12,13).

Bu çalışmada 48 olguda toplam 58 nötropenik febril atakta seftazidim+amikasin erken tedavisi ile %69 atakta başarılı sonuç alınmıştır. Tedaviye yanıt mikrobiyolojik-klinik olarak infeksiyon düşünülen grupta muhtemel infeksiyon veya infeksiyon dışı neden düşünülen gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç literatür incelendiğinde bazı çalışmalarda birbirine yakın, bazılarında da birinci grupta daha yüksek bulunmuştur (7,12,13). Nötropenik hastalarda gelişen infeksiyonlar arasında Gram pozitiflerde son yıllarda artış gözlenirse de, Gram negatifler halen büyük çoğunluğu oluşturmaktadır (1,5,12). Çalışmamızda mikrobiyolojik olarak saptanan infeksiyonların %62.5'unun Gram negatif bakterilerden oluştuğu görülmüştür. Nötropenin süresi de tedavi başarısını etkilemektedir. Bu nedenle tedavinin bu olgularda ne kadar süreyle verilmesi gerektiği tartışmalıdır. Granülosit sayısının 500/µl'nin üzerine çıktığında tedavinin kesilmesini önerenler yanında, granülosit sayısına bakılmaksızın 14 gün süreyle tedavi verilmesini tavsiye edenler de vardır (2,6,13).

Fungal infeksiyonlar nötropenik hastalar için önemli bir mortalite nedenidirler. *Candida*, *Aspergillus* gibi fungal etkenler olguların ancak %25-40'ında tespit edilebilmekte, otopsi bulgularında bu oran %65'lere çıkmaktadır. Bu çalışmada profilaktik olarak tüm olgulara flukonazol verilmesine rağmen, 5 hastada orofarengeal kandidiyaz saptanmıştır. Fungal infeksiyonlar nötropenik hastalarda erken teşhis edilip tedavi edildiğinde invazyon ve muhtemel mortalite önlenebilmektedir.

Sonuç olarak nötropenik ateşli kanser olgularında ampirik olarak seftazidim ve amikasin kombinasyonu infeksiyonun tedavisi, morbidite ve mortalitenin önemli ölçüde azaltılması yönünden uygun bir kombinasyon olduğu sonucuna varılmıştır.

#### KAYNAKLAR

- 1- Akova M: Ateşli nötropenik hastalarda antimikrobiyal tedavi, *İlaç Tedavi Derg* 8: 269 (1995).
- 2- Bodey GP: Infections in cancer patients *Cancer Treat Rev* 2:89 (1975).
- 3- Bodey GP: Antibiotics in patients with neutropenia, *Arch Intern Med* 144: 1845 (1984).
- 4- Bodey GP, Alvarez ME, Jones PG, Rolston KV, Steelhammer L, Fainstein V: Imipenem-cilastatin as initial therapy for febrile cancer patients, *Antimicrob Agents Chemother* 30: 211 (1986).
- 5- Bodey GP, Fainstein V, Elting LS, Anaissie E, Rolston K, Khardori N, Kantarjian H, Plager C, Murphy WK, Holmes F: Beta-lactam regimens for the febrile neutropenic patients, *Cancer* 65:9 (1990).
- 6- DiNubile MJ: Stopping antibiotic therapy in neutropenic patients, *Ann Intern Med* 108: 289 (1988).
- 7- Freifeld AG, Walsh T, Marshall D, Gress J, Steinberg SM, Hathorn J, 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).
- 8- Gill FA, Robinson R, MacLowry JG: The relationship of fever, granulocytopenia and antimicrobial therapy to bacteremia in cancer patient, *Cancer* 39:1704 (1977).
- 9- Klastersky J, Zinner SH, Calandra T, Gaya H, Glauser MP, Meunier F, Rossi M, Schimpff SC, Tattersal M, Viscoli C and the EORTC Antimicrobial Therapy Cooperative Group: Empiric antimicrobial therapy for febrile granulocytopenic cancer patients: Lesson from four EORTC trials, *Eur J Cancer Clin Oncol* 24 (Suppl): 35 (1988).

- 10- Pizzo PA, Commers J, Cotton D, Gress J, Hathorn J, Hiemenz J, Longo D, Marshall D, Robichaud KJ: Approaching the controversies in the antibacterial management of cancer patients, *Am J Med* 76: 436 (1984).
- 11- Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG, Lewine AS, Deisseroth AB, Glaubiger DL, Maclowry JD, Magrath IT, Poplack DG, Simon RM: Duration of empiric antibiotic therapy, *Am J Med* 67: 194 (1979).
- 12- The 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, *Engl J Med* 317: 1692 (1987).
- 13- Verhagen CS, de Pauw B, de Witte T, Janssen J, Williams K, de Mulder P, Bothof T: Randomized prospective study of ceftazidime versus ceftazidime plus cephalotin in empiric treatment of febrile episodes in severely neutropenic patients, *Antimicrob Agents Chemother* 31: 191 (1987).
- 14- Young LS: Fever and septicemia, "Rubin RH, Young LS (eds): *Clinical Approach to Infections in the Compromised Host*" kitabında s.75, Plenum Publ, New York (1988).