

# Sitotoksik Tedavi veya Kemik İliği Tutulumuna Bağlı Gelişen 148 Febril Nötropeni Epizodu

Mustafa Pehlivan<sup>1</sup>, Fatih Demirkan<sup>2</sup>, Hayri Özsan<sup>2</sup>, Uğur Yılmaz<sup>2</sup>, Bülent Ünder<sup>2</sup>

**Özet:** Hastanemizde 104 hastada 1992-1997 yılları arasında, tedavi edilen 148 febril nötropeni (FN) epizodu gözden geçirildi. Tüm hastalar anti-Pseudomonas aktivitesi olan antibiyoterapi (seftazidim veya imipenem+amikasin veya siprofloksasin) aldı. Başlangıç antibiyotik tedavisine 107 (%72) epizodda ateş yanıtı alındı. Yirmi iki hastada ise anti-stafilokoksik, antifungal veya antiviral ajanların eklenmesiyle yanıt alındı. 52 (%35) epizodda infeksiyon bulgusuna rastlanmadı. Diğer 96 (%65) epizodda ise klinik ve mikrobiyolojik olarak infeksiyonlar tanımlandı. Bakteriemi 30 (%20), septik şok 13 (%9) epizodda bulundu. Santral venöz kateterizasyon oranı (%3) düşük olmasına karşılık bakteriyemilerde Gram-pozitif etkenler %60 oranında saptandı ve stafilokoklar arasında metisiline direnç %50 oranında bulundu. Primer hastalık, bakteriyeminin varlığı veya nötropenin devam süresinin mortalite üzerine anlamlı etkisi bulunmadı. Derin nötropeni (nötrofil<100 /mm<sup>3</sup>), pnömoni ve septik şokta mortalite oranının arttığı görüldü (p<0.0001). Sonuç olarak, ampirik antibakteriyel tedavinin her merkezin kendi verilerine göre, infeksiyon etkeni, etken patojenlerin dağılımı, antibiyotik duyarlılıkları ve tedavi maliyetleri dikkate alınarak belirlenmesi gerektiği kanısına varıldı.

**Anahtar Sözcükler:** Febril nötropeni, bakteriyemi.

**Summary:** One hundred-forty eight episodes of febrile neutropenia due to cytotoxic therapy or bone marrow involvement in 104 patients. One hundred-forty eight episodes of febrile neutropenia treated in 104 patients in our hospital from 1992 to 1997 were reviewed. All patients received empiric antibiotherapy with enhanced antipseudomonal activity. In 107 episodes (72%), fever resolved after first line antibiotics. In 22 patients, recovery was obtained after the addition of anti-staphylococcal, antifungal or antiviral agents. In 52 episodes (35%), no evidence of infection was encountered. In the remaining 96 episodes (65%), there was clinical or microbiological evidence of infections. Bacteremia was found in 30 (20%), septic shock in 13 episodes (9%). Although central venous catheterization rate was low (3%) Gram-positive pathogens were detected at a rate of 60% and methicillin resistance in staphylococci was 50%. Profound neutropenia (PMN<100/mm<sup>3</sup>), pneumonia and septic shock were associated with increased mortality (p<0.0001). Conclusively, the selection of empiric antimicrobial therapy should be arranged according to the results of every center considering the distribution of infectious agents, antibiotic susceptibility and treatment costs.

**Key Words:** Febrile neutropenia, bacteremia.

## Giriş

Kanser hastalarında febril nötropeni, morbidite ve mortaliteye neden olan önemli bir komplikasyondur. Çevresel kanda polimorfonükleer lökositlerin (PNL) 500/mm<sup>3</sup>'ün altına düşmesi nötropeni, 100/mm<sup>3</sup>'ün altına düşmesi ise derin nötropeni; tanımlanan hastada oral vücut ısısının bir kez >38.3°C veya 1 saat süreyle >38°C saptanması febril nötropeni olarak adlandırılır (1,2). Nötropeni ile infeksiyon ilişkisini nötropenin derinliği, derin nötropeniye giriş hızı, nötropenik dönemin süresi ve alta yatan hastalığın infeksiyon riskine katkısı gibi faktörler doğrudan etkilemektedir. Nötrofil sayısı arttıkça infeksiyon şiddeti ve sıklığı azalmaktadır (2,3). Nötropenin yanı sıra bu grup hastalarda, fagositer savunma işlemlerindeki bozukluk, hücrel ve humoral immünitinin

zayıflaması, çeşitli nedenlerle anatomik bariyerlerde oluşan zararlanma, merkezi sinir sistemi disfonksiyonu ve hastalara uygulanan çeşitli medikal ve enstrümental girişimler önemli risk faktörlerindedir. Febril nötropenik hastalarda belirlenen infeksiyon odakları sıklık sırasına göre, ağız ve farinks, solunum yolları, deri ve yumuşak doku ve İV kateter, perianal bölgeler, üriner sistem, burun ve sinüsler ile sindirim kanalıdır. Alta yatan etkene ek olarak nötropenin derinliği ve süresi mortaliteyi etkileyen önemli bir prognostik faktördür. Febril nötropenik hastalarda infeksiyona neden olan mikroorganizmaların en önemli kaynağı hastaların endojen floralarıdır (1,2,4).

Ağır immünosüpresyon ve PNL sayısındaki yetersizliğe bağlı olarak inflamasyon yanıtı yetersiz olduğu için infeksiyona ilişkin karakteristik bulgular çoğunlukla silik olmakta ve tanısal yaklaşımda güçlükler ortaya çıkmaktadır. Derin nötropenide infeksiyonun tek bulgusu çoğu kere ateş olmaktadır. Febril nötropeni nedenleri mikrobiyolojik olarak dökümente edilen, klinik olarak tanımlanan, bakteriyemi ve kalamı da nedeni saptanamayan febril nötropeni olarak gruplandırılmaktadır. Febril nötropeni ataklarının %48-

(1) Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnciraltı-İzmir

(2) Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İnciraltı-İzmir

3rd International Symposium on Febrile Neutropenia (Brüksel, 10-13 Aralık 1997)'da bildirilmiştir.

**Tablo 1. Sitotoksik Tedavi Sonrası veya Primer Hastalığa Bağlı Olarak Ortaya Çıkan Febril Nötropeni Epizodlarının Özellikleri (n=148)**

Primer hastalığın tanısı	AML ve ALL	52+18
	Lenfoma ve multipl myelom	21+4
	MDS	8
	Solid tümör	45
Yaş (medyan yıl)		43 (18-87)
Erkek/Kadın		56/48
Ateş süresi (medyan gün)		3 (1-27)
Nötropeniden çıkış süresi (medyan gün)		4 (1-37)
Antibiyotik tedavi süresi (medyan gün)		10 (2-35)
Hastanede yatış süresi (medyan gün)		12 (2-45)
Uzamış nötropeni		58 (%39.2)
Başlangıçta derin nötropeni		67 (%45.3)
Maliyet (ortalama US \$)		1783
Mortalite		19 (%12.8)
Başlangıç AP-AB tedavisine yanıt		102(%72.3)
Antibiyotik modifikasyonuna yanıt		27 (%14.9)

\*Medyan gün

AML: akut myeloid lösemi; ALL: akut lenfositler lösemi; MDS: myelodisplastik sendrom; AP-AB: anti-*Pseudomonas* (seftazidim+aminoglikozid veya siprofloksasin) antibiyotik

60'ında mikrobiyolojik veya klinik olarak infeksiyonlar gösterilebilmektedir (5-8). Bu çalışmamızda hastanemizde izlenen febril nötropenilerde risk faktörleri, infeksiyon etkenlerinin dağılımı ve maliyet profili ilerideki tedavi planlarımıza ışık tutması amacıyla gözden geçirilmiştir.

#### Yöntemler

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalında, 1992-1997 yılları arasında sitotoksik kemoterapi veya kemik iliği tutulumuna bağlı gelişen ve hastaneye yatırılarak standard destek ve antibiyotik tedavisi uygulanan 148 febril nötropeni epizodu 104 hastada retrospektif olarak değerlendirildi. İlk

ilk 5-7 günde ateş yanıtı alınmayan hastalarda başlangıç tedavisine amfoterisin B eklendi. Klinik olarak kötüye giden ve fungal sepsis, multipl organ yetmezliği ve pnömöni saptan hastalarda 5 µg/kg/gün G-CSF subkutan olarak ilk gün başlanarak PNL sayısı art arda 2 gün 1000 mm<sup>3</sup>'nin üzerine çıktığında kesildi. Ek infeksiyon kaynağı olan hastalara uygun antibiyotikler eklendi. Mikrobiyolojik ve klinik olarak infeksiyonu dökümanite edilemeyen hastalarda antibiyotikler ateşsiz geçen (<37.9°C) 5-7 günün sonunda kesildi. Ayrıca, hastaların yatış süresi, antibiyotikler ve G-CSF fiyatları US \$ bazında saptanarak ortalama toplam tedavi maliyeti çıkarıldı. İstatistiksel değerlendirmede SPSS'te  $\chi^2$  ve Student'in t testi kullanıldı.

**Tablo 2. Febril Nötropeni Epizodlarının Nedenleri (n=148)**

1. Nedeni bilinmeyen febril nötropeni (FUO) (%35)
2. Klinik ve mikrobiyolojik olarak saptanan infeksiyonlar (%65)

Mikrobiyolojik Olarak Saptanan İnfeksiyonlar (n=50)#		Klinik Tanı Alan İnfeksiyonlar (n=89)#	
Bakteriyemi	30	İdrar yolu infeksiyonu	9
Gram-pozitif	18	<i>E. coli</i>	8
<i>S. aureus</i> (4'ü MRSA)	10	<i>C. albicans</i>	1
<i>S. epidermidis</i> (4'ü MRSE)	6	Pnömoni	7
<i>S. pneumoniae</i>	2	<i>E. coli</i>	2
<i>E. faecalis</i>	2	<i>P. aeruginosa</i>	2
Gram-negatif	12	<i>K. pneumoniae</i>	3
<i>E. coli</i>	6	Akut tonsillit	3
<i>K. pneumoniae</i>	3	<i>S. pyogenes</i>	3
<i>P. aeruginosa</i>	1	Akut bakteriyel menenjit	1
<i>E. cloacae</i>	1	<i>Salmonella</i> sp.	1
<i>X.maltophilia</i>	1	Orofaringeal kandidiyaz	31
		<i>C. albicans</i>	17
		Gram boyamasında maya varlığı	14

#Aynı hastalarda hem farklı klinik hem de mikrobiyolojik olarak infeksiyon saptanabilmektedir.

MRSA: Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*, MRSE: Metisiline dirençli *S. epidermidis*; PCP: *Pneumocystis carinii* pnömönisi

Tablo 3. Febril Nötropenide Nötropenin Süre ve Derinliğine Göre Hasta Özellikleri

	PNL		p	Süre		p
	0-100/mm <sup>3</sup> (n=66) Sayı (%)	100-500/mm <sup>3</sup> (n=82) Sayı (%)		<7 gün (n=91) Sayı (%)	>7 gün (n=57) Sayı (%)	
Mortalite	17 (26)	2 (2.4)	<0.001	10 (11)	9 (16)	AD
Bakteriyemi	23 (35)	7 (8.5)	<0.001	11 (12)	19 (33)	<0.001
Fungal,viral enfeksiyon veya PCP	28 (42)	8 (10)	<0.001	13 (14)	23 (40)	<0.001
Başlangıç AB tedavisine yanıt	36 (55)	66 (80)	<0.001	75 (82)	32 (56)	<0.001
Maliyet*	2191	1162	<0.001	1412	1980	<0.04
Ateş süresi*	4 (1-27)	2 (1-12)	<0.001	2 (1-19)	5 (1-27)	<0.001

\*Ortanca değerler; AD: Anlamli değil, PCP: *P. carinii* pnömonisi, AB: Anti-*Pseudomonas* antibiyotik.

### Sonuçlar

1992-1997 yılları arasında 104 hastada 148 febril nötropeni epizodu çalışmaya alınarak değerlendirildi. Olgularımızın 48'i kadın, 56'sı erkek olup ortanca yaş 43 (18-87) bulundu. Febril nötropeni ataklarında altta yatan nedenler %47 lösemi, %30 solid tümör ve %14 hastada lenfomaydı. Hastaların %45'i derin nötropenideydi. Bu ataklarda medyan ateş süresi 3, nötropeniden çıkış süresi 4, antibiyotik tedavi süresi 10, hastanede yatış süresi 12 gün ve ortalama maliyet 1645 US \$ bulundu. Başlangıçtaki ampirik anti-*Pseudomonas* tedaviye yanıt %72 iken tedaviye yanıtız ve/veya uzamış (<7 gün) febril nötropenide antibiyotik modifikasyonuna yanıt ancak %15 bulundu ve %13 oranında mortalite saptandı (Tablo 1).

Tüm hastaların %35'inde ateşin nedeni saptanamazken, %65'inde ateşin klinik veya mikrobiyolojik olarak gösterilen enfeksiyonlara bağlı olduğu saptandı. Mikrobiyolojik olarak gösterilen (%40) en sık enfeksiyonlar, bakteriyemi (%20) ve idrar yolu enfeksiyonu (%6) iken; klinik olarak gösterilen (%60) enfeksiyonlar ise sıklık sırasına göre yumuşak doku enfeksiyonu (%21), pnömoni (%19), multipl organ yetmezliği (%9), perirektal apse (%7) ve herpes labialis (%5)'ti. Orafaringeal kandidiyaz %32 oranında saptanırken, bakteriyemide etkenler sırası ile *Staphylococcus aureus* (%33), *Staphylococcus epidermidis* (%20), *Escherichia coli* (%20), ve *Klebsiella pneumoniae* (%7), *Streptococcus pneumoniae* (%7), *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae* ve *Xanthomonas maltophilia* idi (Tablo 2).

Bazal PNL sayısı 0-100/mm<sup>3</sup> olan grup PNL 100-500/mm<sup>3</sup> olan grupla karşılaştırıldığında, mortalite (%26 ve %2) (p<0.001), maliyet (medyan 2042 ve 1082 US \$), ortanca ateş süresi (4 ve 2 gün), fungal/viral enfeksiyon ve *Pneumocystis carinii* pnömonisi (PCP) (%44 ve %10) ve bakteriyemi (%35 ve 9) oranı daha yüksek bulunurken; başlangıç antibiyotik tedavisine yanıtın (%55 ve %86) daha düşük olduğu saptandı (p<0.01). Mortaliteyi etkileyen en önemli faktörlerin, derin nötropeni, pnömoni ve septik şok olduğu saptandı (p<0.001). Pnömoni saptanan 28 hastanın 9'u (%32), septik şok saptanan 13 hastanın 11'i (%85) öldü. Nötropeni süresi 7 günden uzun süren grup yedi günden kısa süren grupla karşılaştırıldığında; maliyet daha fazla, hastanede yatış süresi daha uzun, bakteriyemi ve fungal/viral enfeksiyon ve

PCP'nin görülme oranı daha yüksekti (p<0.001) ve başlangıç antibiyotik tedavisine yanıt daha düşüktü (p<0.04) (Tablo 3).

### İrdeleme

Nötropenik hastalardaki fatal enfeksiyonların yarısından çoğu bakteriyel kökenlidir (3, 8-10). 1970'lerde ve 1980'lerin başında sürdürülen EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) çalışmalarından elde edilen sonuçlar, Gram-negatif bakterilerin nötropenik kanser hastalarında baskın olduğunu göstermektedir. Ancak, 1980'lerin ortalarından günümüze değin, Gram-negatif izolatlar sıklık açısından azalmış, stafilokoklar ve streptokoklar başta olmak üzere Gram-pozitifler artmıştır (8-10). Bu durum başka nedeni, hastalarda kalıcı İV kateterlerin artan oranda kullanımını ve başlangıçtaki antibiyotik rejimindeki antibiyotiklerin çoğunun Gram-pozitiflere zayıf etki göstermesi ve kinolon grubu antibiyotiklerin profilaksiste kullanımınıdır. Bu bakterilerin ortak özellikleri metisiline sıklıkla dirençli olmasıdır. Başlangıçta ampirik tedaviye vankomisin eklenmesinin mortaliteyi etkilemediği gösterilmesine karşılık, metisiline dirençli stafilokokların ciddi sorun yarattığı merkezlere bu tür yaklaşım önerilmektedir (2,7,10,11). Bizim serimizde de derin nötropenide bakteriyemi oranı yüksekti (%41). Gram-pozitif etkenler (%60) santral venöz kateterizasyon oranı (%3) düşük olmasına rağmen daha ön plandaydı ve stafilokoklar arasında metisilin direnci yüksekti (%50). Gram-negatif etkenlerin ise EORTC verilerine paralel olarak bakteriyemik hasta grubunda tüm etkenlerin yarıya yakını oluşturduğu görüldü.

Febril nötropenik hastaya uygun antibiyotik başlanma zamanı prognozda son derece önemlidir. Tedaviye derhal başlanması ile %74, 1-2 gün geç başlanması durumunda ise %46 yanıt sağlandığı, PNL sayısı 100-500/mm<sup>3</sup> arasında tedaviye yanıtın % 55-75, PNL<100/mm<sup>3</sup>'te ise yanıtın %25-50 olduğu bilinmektedir (2,6,7,10). Bu çalışmada derin nötropenide mortalite (%26), maliyet (2191 US \$), ortanca ateş süresi (4 gün) ve bakteriyemi (%35) oranı daha yüksek bulunurken başlangıç ampirik antibiyotik tedavisine yanıt daha düşüktü (%55). Mortaliteyi etkileyen en önemli faktörler, derin nötropeni (%26), pnömoni (%32) ve septik şoktur (%85). Tüm bu veriler literatürle uyumludur. Dikkatimizi çeken febril nötropenilerde izole edilen Gram-pozitif bakterilerin oranının fazla olması, daha da önemlisi stafilokoklarda

metisilin direncinin yüksekliğidir. Bu nedenle özellikle derin nötropenisi olan katetersiz hastalarda da ampirik tedavide başlangıç tedavisinde glikopeptid antibiyotikler yer alabilir.

Yurt dışındaki tedavi maliyetlerinin ülkemizle farklılık göstermesi ve yurdumuzda da febril nötropenide tedavi maliyetlerine ait yapılmış geniş çalışma olmaması, bu konuya ait verilerimizi kıyaslamamızı engellemektedir. Bu çalışmalarda bildirilen ülkelerin koşullarına bağlı olarak standard destek tedavisinin toplam maliyetteki payının yüksek olmasına karşın yapılan maliyet analizlerinde hemopoetik büyüme faktörleri ve antibiyotik maliyeti artıran önemli bir etmen olarak bildirilmemektedir. Ülkemiz koşullarında ise standard destek tedavisinin toplam maliyet içindeki oranı daha azdır ve hemopoetik büyüme faktörleri ve uzun süreli antibiyotik kullanımıyla maliyeti belirgin olarak artmaktadır. Bu, derin nötropenisi olan hasta grubunda daha da önem kazanmaktadır (12,13).

Febril nötropeni, izlemi ve tedavisi kompleks, multidisipliner ve acil yaklaşım gerektiren bir konudur. Özellikle derin nötropenisi olan hastalar hastanede yakın gözlem altında izlenmeli, ateş nedenini aydınlatmaya yönelik olarak elde edilen olanakların tümü kullanılmalı, ancak diyagnostik testlerin sonucu beklenmesizin en kısa sürede ampirik antibakteriyel tedavi başlanarak yakın izlem altında tutulmalıdır. Bu çalışmanın sonuçları, ampirik antibakteriyel tedavinin her merkezin kendi verilerine göre, en sık infeksiyon etkeni bakterilerin dağılımı ve antibiyotik duyarlılıkları ve tedavi maliyetleri dikkate alınarak belirlenmesi gerektiğini bir kez daha göstermektedir.

#### Kaynaklar

1. Bodey GD, Buckley M, Sathie YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1996; 64:328-40
2. Hugles WT, Armstrong D, Bodey GD, et al. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997; 25:551-73
3. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 18:1323-32
4. Wade JC. Epidemiology and prevention of infection in the compromised host. In: Rubin RH, Young LS, eds. *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*. 3rd ed. New York: Plenum, 1994:5-31
5. Klastersky J, Zinner S, Calandra T, et al. Empiric antimicrobial therapy for febrile granulocytopenic cancer patients: lessons from four EORTC trials. *Eur J Cancer* 1988; 24:535-45
6. Pizzo PA. Empirical therapy and prevention of infection in the immunocompromised host. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill and Livingstone, 1995:2686-96
7. Kibber CC. Infections associated with neutropenia and transplants. *Antibiot Chemother* 1996; 48:614-31
8. Pizzo PA. Combating infections in neutropenic patients. *Hosp Pract* 1993;15:93-110
9. Rubin RH. Fungal and bacterial infections in the immunocompromised host. *Eur J Clin Microbiol Infect* 1993;1242-8.
10. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *J Infect Dis* 1991; 163:951-8
11. James W, Hathorn A, Kirsten L. Empirical treatment of febrile neutropenia: evolution of current therapeutic approaches. *Clin Infect Dis* 1997; 24(Suppl 2):256-65
12. Riikonen D, Saarinen UM, Makipernad A, et al. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of febrile neutropenia: a double blind placebo controlled study in children. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:197-200
13. Vellenga E, Uyl-de Groot CA, de Wit R, et al. Randomized placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy-related febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 1996; 14: 619-27