

Febril Nötropenide Tedavi Yaklaşımı: 53 Olgunun Değerlendirilmesi

Ahmet Öztürk, Alp Günay, Necdet Üskent

Özet: Bu çalışmada 53 febril hastaya uygulanan ampirik antibiyoterapi sırasında, antibiyotik modifikasyonları, kültür sonuçları, tedavi süreleri ve mortaliteleri incelenmiştir. Hastaların % 38'ine piperasilin+amikasin, % 21'ine imipenem ve % 9'una da seftazidim verildi. 53 hastanın % 49'u yüksek riskliydi. Olguların 15'inde kültürle gösterilmiş mikrobiyolojik olarak tanımlanan infeksiyon saptandı. İzole edilen mikroorganizmalardan % 50'si Gram-negatif, % 38'i Gram-pozitif ve % 12'si de fungal patojenlerdi. Olguların % 15'i sepsis ya da multi-organ yetmezlik nedeniyle kaybedildi.

Anahtar Sözcükler: Febril nötropeni, ampirik antibiyotik tedavisi.

Summary: In this study, we evaluated 53 patients with febrile neutropenia during empiric antibiotic therapy in terms of antibiotic modifications, culture results, treatment period and mortality. 38% of the patients were culture-proven microbiologically defined infections. Of isolated microorganisms, 50% Gram-negative, 38% were Gram-positive and 12% fungal pathogens. 15% of the patients died because of sepsis and multi-organ failure.

Key Words: Febrile neutropenia, empiric antimicrobial chemotherapy.

Giriş

Periferik kanda polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) ve band nötrofillerin mutlak değerinin 500/mm³'ün altına düşmesi, ciddi infeksiyonların gelişmesine zemin hazırlar (1,2). Bu infeksiyonlar, etkin ve süratli biçimde tedavi edilmediklerinde ciddi morbidite ve mortaliteye yol açarlar (3-6). Kanseri nötropenik hastalarda infeksiyon riski artmıştır. Artmış infeksiyon riski uygulanan sitotoksik tedavilerin gastrointestinal mukoza bütünlüğünü bozmasına, hümmoral ve hüccesel immünitenin zayıflamış olmasına, invazif girişimlere ve hastane mikroflorasındaki mikroorganizmaların hastanın endojen florasında kolonize olmalarına bağlıdır.

Nötropenik hastalarda immünosilpresyona ve PMNL sayısındaki yetmezliğe bağlı olarak infeksiyonun karakteristik bulguları ortaya çıkmaz. Nötropenik hastalarda oral vücut ısısının bir kez 38.5°C'yi aşması veya 12 saatlik dönemde en az iki ölçümde 38°C'nin üzerinde saptanması, nötropenik ateş olarak tanımlanan infeksiyona bağlıdır (7).

Nötropenik ateşli hastalarda kültür sonuçları çıkıncaya kadar tedavinin geciktirilmesi ciddi komplikasyonlar doğurabileceğinden, ateş saptandığında geniş spektrumlu ampirik antibiyoterapinin başlanması zorunludur. Ampirik tedavi Gram-negatif çomakları (özellikle *Pseudomonas aeruginosa*'yı) kapsamalıdır, fakat son 20 yılda *Staphylococcus epidermidis* ve streptokoklar gibi Gram-pozitif infeksiyonlardaki artış akıldan çıkarılmamalıdır (7).

Nötropenin izlendiği riskli hastalarda sefalosporinler ile aminoglikozidlerin kombinasyonunun tek ilaç tedavisine üstün olduğu bildirilmektedir (8). Gram-pozitifleri kapsayan glikopeptid antibiyotiklerin (vankomisin, teikoplanin) başlangıçtan itibaren kullanımının yerini, stafilokoksik infeksiyonların mortalite ve morbiditesinin streptokoklara oranla (% 15 mortalite) düşük olması nedeniyle, antistreptokoksik profilaksi veya ampi-

rik tedavi almaktadır (9). Birkaç günlük geniş spektrumlu antimikrobik tedavi sonrasında hâlâ ateşli olan, bakteri saptanmamış granülozopenik hastalara ampirik olarak amfoterisin B eklenmelidir (4, 9).

Yöntemler

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Hematoloji-Onkoloji Kliniği'nde yatan 37 hematolojik maligniteli (21 akut lökoz, 16 refrakter veya nöks lenfoma) ve 16 solid organ tümörlü toplam 53 nötropenik ateşli hasta, Haziran 1994-Mayıs 1995 tarihleri arasında çalışmaya alındı. Tedavi öncesi kan, idrar, dışkı, balgam, varsa kateter ağzı ve pü kültürleri ile rutin biyokimyasal parametreleri alınan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastalar kullanılan ampirik antibiyoterapilere göre gruplara ayrıldı. Yüksek riskli hastaların (altta hematolojik malignitesi olanlar, yoğun kemoterapi alanlar, nötropenisi 10 günü aşanlar, PMNL sayısı 100/mm³'ün altında olanlar) gruplara göre dağılımı birbirine benzerdi. 17 olguda piperasilin (4x2 gr/gün, İV)+amikasin (2x500mg/gün, İV), 20 olguda seftazidim (3x2 gr/gün, İV)+amikasin (2x500 mg/gün, İV), 11 olguda tek imipenem (4x500 mg/gün, İV) ve düşük riskli 5 olguda da sadece seftazidim (3x2 gr/gün, İV) başlandı. Ateşi kontrol edilemeyen hastalara üçüncü günde vankomisin (4x500 mg/gün, İV) ve oral monilyaz varlığında flukonazol (200-400 mg/gün) ve yedinci günde amfoterisin B (1.0 mg/kg/gün, İV infüzyon) eklendi (Tablo 1).

Hastalara uygulanan ampirik antibiyoterapi, tedavi sırasındaki antibiyotik modifikasyonları, kültür sonuçları, tedavi süreleri ve mortalite değerlendirildi.

Sonuçlar

53 hastanın 31'i erkek (% 58), 22'si kadındı (% 42). En genç hasta 20, en yaşlı hasta 75 yaşındaydı (ortalama 43 yıl). Olguların 37'sinde (% 70) hematolojik malignite, 16'sında (% 30) solid tümör vardı.

Olguların 20'sinde (% 38) piperasilin+amikasin, 17'sinde (% 32) seftazidim+amikasin, 11'inde (% 21) imipenem ve be-

Tablo 1. Hastaların Özellikleri

	Seftazidim +Amikasin	Piperasilin +Amikasin	İmipenem	Seftazidim
Hasta sayısı	20	17	11	5
Hematolojik malignite	16	12	9	0
Solid tümör	4	5	2	5
Antibiyotik modifikasyonu	2	7	2	1
Flukonazol eklenmesi	9	6	1	3
Vankomisin eklenmesi	6	6	1	0
Amfoterisin B eklenmesi	1	1	1	0

şinde de (% 9) tek seftazidim ile ampirik antibiyoterapi başladı. Seftazidim+amikasin kombinasyonunda dokuz olguya oral monilyaz nedeniyle flukonazol eklendi. Ateşin düşmemesi üzerine olası ajan patojenin imipeneme duyarlı olması nedeniyle piperasilin yerine imipenem geçişi ve üç olguda da antibiyograma göre seftazidim+amikasin geçişi yapıldı. İmipenem grubunda ise bir olguya ateşin düşmemesi üzerine flukonazol, vankomisin ve amfoterisin B eklendi ve antibiyograma göre birer olguda da piperasilin+amikasin ve seftazidim+amikasin geçişi yapıldı. Aynı şekilde seftazidim monoterapisinde de üç flukonazol eklemesi ve bir de imipenem geçişi yapılmıştır (Tablo 1).

45 hastanın (% 85) kültürlerinde herhangi bir üreme izlenmezken, sekiz hastanın kültür sonuçları pozitif (% 15) gelmiştir. Boğaz kültürlerinde iki hastada potansiyel ajan olarak Gram-pozitif (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus epidermidis*) ve üç hastada da *Candida* üredi. Hemokültürlerin altısında üreme olup üçü Gram-negatif (ikisi *Pseudomonas*, biri *Klebsiella*), ikisi Gram-pozitif (*S. aureus*) ve biri de *Candida*'dır. İdrar kültürlerinden birinde Gram-pozitif (*S. epidermidis*), birinde de Gram-negatif (*Escherichia coli*) üreme oldu. Buna göre olgularımızın % 50'sinde Gram-negatif, % 38'inde Gram-pozitif ve % 12'sinde de fungal mikroorganizmalar sorumludur.

Hastaların tedavileri sırasında antibiyotiklere bağlı önemli bir yan etki görülmemiştir. Ancak imipenem kullanan 2 hastada bulantı yakınması görülmüştür.

Hastaların tedavi süreleri 10 ile 45 gün (ortalama 18 gün) arasındadır. 53 hastadan yüksek riskli 8 olgu (% 15) sepsis veya multi-organ yetmezlik nedeniyle kaybedilmiştir.

İrdeleme

Nötropenik hastalarda fatal infeksiyonların yarısından fazlası bakteriyel kaynaklıdır (1, 11). 1980'den beri Gram-pozitif mikroorganizmaların ve koagülaz-negatif stafilokokların infeksiyon etkeni olma sıklığı artmaktadır (2, 12). Bu bakteriler, metisiline ve dolayısıyla tüm beta-laktam antibiyotiklere dirençli olabildiklerinden Gram-pozitif infeksiyonlarda seçkin ilaç, vankomisinidir. Bizim hasta grubumuzda infeksiyon ajanı olarak Gram-pozitif bakteriler (% 38) ön sıralarda gelmektedir. Gram-pozitif mikroorganizmalar arasında da stafilokoklar önemli bir paya sahiptir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda infeksiyon ajanları arasında Gram-negatif bakteriler ön planda olmakla beraber, giderek Gram-pozitif infeksiyon sıklığının arttığı bildirilmektedir (2, 10,13).

Gram-negatif mikroorganizmaların infeksiyon etkeni olma sıklığı azalsa da olguların hâlâ yaklaşık yarısından sorumludurlar. En sık izlenen etkenler *E. coli* ve *Klebsiella pneumoniae*'dir serimizdeki Gram-negatif infeksiyon sıklığı % 50'dir.

Nötropenik konakta funguslar giderek artan oranlarda sorun yaratmaktadırlar (1, 11). Sıklıkla *Candida* ve *Aspergillus*'a rastlanmaktadır. Çalışmamızda kültürlerimizden *Candida* % 12 oranında izlenmiştir; *Aspergillus*'a rastlanmaması, olgu sayımıza ya da invazif yöntemlerin kullanılmamasına bağlı olabilir.

Ampirik antibakteriyel tedavide sıklıkla ya aminoglikozid ile anti-*Pseudomonas* sefalosporin veya penisilin ya da aztreonam kombinasyonu kullanılmaktadır (14). Biz de olgularımızın % 70'inde bu kombinasyonları uyguladık. Ampirik monoterapide karbapenem türlerinin kullanımı, kombinasyon tedavisi kadar etkin olarak bulunmuştur (14). Olgularımızın % 21'inde imipenem ile monoterapi uygulanmış ve üç hastada tedavi modifikasyonu yapılmıştır. Ancak *P. aeruginosa*'nın etken olduğu olgularda, tedaviye aminoglikozid eklenmesi önerilmektedir. Anti-*Pseudomonas* sefalosporinler ile monoterapi indüklenbilir beta-laktamaz taşıyan *P. aeruginosa*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter* gibi bakteriler nedeniyle risklidir (15). Bizim serimizde % 18 olguda seftazidim monoterapisi uygulanmıştır, ancak bu grup hastalar düşük riskli nötropenik ateşli hastalar olup, birinde de tedavi modifikasyonu gerekmiştir.

Tedaviye rağmen 5-7 gün ateşi düşmeyen ve infeksiyon odağı saptanmayan olgularda invazif fungal infeksiyon düşünümlere tedaviye amfoterisin B eklenmelidir (14). Serimizdeki hastaların % 13'ünde amfoterisin B bu nedenle uygulanmıştır. Bu grup hastalar refrakter akut lökozlü hastalar olup primer hastalığın progresyonu sonucu kaybedilmişlerdir.

Yumuşak doku infeksiyonunun eklendiği olgularda karbapenem türevi olmayanlara anti-anaerobik antibiyotiklerin (metronidazol, klindamisin) başlanması önerilmektedir.

Orofaringeal infeksiyonlularda da *Candida* infeksiyonları akıldan çıkarılmaksızın flukonazol ve amfoterisin B tedavide düşünülmelidir. Flukonazol, *C. albicans* ve *C. krusei*, amfoterisin B ise *C. tropicalis* ve *Torulopsis glabrata* infeksiyonlarının tedavisinde başarılıdır (13, 14). Olgularımızın % 36'sına flukonazol bu nedenle kombine edilmiştir. Bu olgularda flukonazol yeterli olmuş ve amfoterisin B kullanma gereksinimi doğmamıştır.

Nötropenik ateşli hastalarda izlenmesi ve tedavisi kompleks ve multidisipliner yaklaşım gerektiren bir konudur. Ateş nedeni aydınlatılmaya çalışılırken antibakteriyel tedaviye başlamak için beklenmemeli ve her klinik kendi mikrobiyolojik florasını göz önünde tutmalıdır.

Kaynaklar

1. Akova M, Akalın HE. Nötropenik hastalarda ateş. *Hacettepe Tıp Derg* 1988; 21:71-87
2. Akova M, Akalın HE, Çataloğlu N, et al. Ateşli nötropenik hastalarda infeksiyonların dağılımı. *Hacettepe Tıp Derg* 1989; 22:227-40
3. Bodey GP. Infections in cancer patients. A continuing association. *Am J Med* 1986; 81: (Suppl): 11-26
4. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989; 86:668-72
5. Mortin MA, Pfaller MA, Wenzel RP. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia: mortality and hospital stay. *Ann Intern Med* 1989; 110:9-16
6. Pizzo PA, Commers J, Cotton D, et al. Approaching the controversies in the antimicrobial management of cancer patients. *Am J Med*

- 1984; 76:436-49
7. Pizzo PA, Armstrong D, Bodey G, *et al.* The design analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. Report of a consensus panel. *J Infect Dis* 1990; 161:397-401
 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* 1987;317:1692-8
 9. Awada A, van der Auwera P, Meunier F, Daneau D, Klarstersky J. Streptococcal and enterococcal bacteremia in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 1992; 15:33-48
 10. Hathorn JW. Critical appraisal of antimicrobials for prevention of infection in immunocompromised hosts. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7:1051-99
 11. Rubin RH. Fungal and bacterial infection in the immunocompromised host. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12 (Suppl 1):42-8
 12. Klarstersky J, Zinner SH, Calandra T, *et al.* The EORTC International Antimicrobial Cooperative Group. Empiric antimicrobial therapy for febrile granulocytopenic cancer patients: lesson from EORTC trials. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:S35-S 45
 13. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group, 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
 14. Wade JC. Management of infections with acute leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7:293-315
 15. Akalın HE, Akova M. Rasyonel antibiyotik kullanımı ve antimikrobiyal direnç ilişkisi. *Antibiyotik Bül* 1991;1:11-8