

Nötropenik Ateşte Başlangıç Empirik Antibiyotik Tedavi

İmdat Dilek*, Rafet Mete**, Hayrettin Akdeniz***, Hamza Bozkurt****, Reha Erkoç*****,
Mehmet Sayarlıoğlu**, Cevat Topal**, Pekcan Demiröz***, Halis Aksoy**

Özet: Nötropeni akut lösemi olgularında sıklıkla görülen bir komplikasyondur. Nötropenik süreçte mortalite ve morbiditeye yol açan en önemli neden infeksiyonlardır. Bu çalışmada, akut lösemi tanısı konan ve nötropenik ateş gelişen 28 olguda başlangıç empirik antibiyotik tedavi sonuçları değerlendirildi. Ateş olguların 13'ünde (%46) tanı konduğunda varken, geri kalan kısmında kemoterapiyi takiben gelişti. Olgulardan sadece 12'sinde (%42.8) kültürlerde mikroorganizma üredi. En fazla (%66) üreyen mikroorganizmalar gram pozitif olanlardı ve kanda en sık üreyen *S.aureus* idi. Başlangıç empirik tedavi olarak olgulardan sekizine cefepime + amikasin ve 20'sine ceftazidim + amikasin verildi. Toplam olguların %71.4'ünde empirik tedavi ile başarılı sonuç alındı. Ceftazidimde olduğu gibi cefepim kombinasyonunun da başlangıç empirik antibiyotik tedavisinde başarılı olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Akut lösemi, empirik antibiyotik, tedavi nötropenik ateş.

Akut lösemilerin tedavisinde güçlü ve kombine kemoterapi protokollerinin kullanılması hastalarda kemik iliği aplazisi gelişmesine neden olmaktadır. Buna bağlı olarak hastalarda nötropenik süreç uzamaktadır. Trombosit süpsansiyonlarının yaygın olarak kullanılmadığı dönemlerde, kanama ciddi sorunların başında gelirken, günümüzde infeksiyonlar nötropenik hastalarda hala morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olmaya devam etmektedir. Hematolojik malignitesi olan, yoğun kemoterapi planlanan, dolayısıyla beklenen nötropenik süre 10 günden fazla olan olgular, infeksiyon açısından yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. Bu hastalarda çoğu kez nötrofil sayısı $100/\text{mm}^3$ altında bulunmaktadır. Ağır ve uzun süren nötropeni yanında deri ve mukoza gibi doğal bariyerlerin bozulması, flora değişiklikleri, kemoterapiye bağlı gelişen organ harabiyetleri ve nötrofil fonksiyon bozuklukları infeksiyon oluşumunu kolaylaştıran faktörlerdir (1-4). İnfeksiyon ajanları içinde gram negatif bakteriler ilk sırayı almakta ise de, son yıllarda gram pozitif bakterilerle olan infeksiyonlarda önemli artışlar bildirilmektedir (2,5,6). Lösemilerde

*Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fakültesi Hematoloji BD, Van

**Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Van

***Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, Van

****Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, Van

***** Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fakültesi Nefroloji BD, Van

***** Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD, Van

Yazışma adresi: İmdat DİLEK

Hematoloji BD, Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fakültesi, Van

infeksiyonlar en sık olarak indüksiyon tedavisinin uygulandığı ilk bir aylık dönemde görülür. Bu dönemde görülen erken ölümlerin yaklaşık %70'inin sebebi infeksiyonlardır (7). Nötropenik hastalardaki infeksiyonların tedavisinde etkin bir strateji geliştirilmesi, karar alma sürecinin dikkatli bir analizini gerektirmektedir. Bu süreçteki temel aşamaların başında, nötropenik hastalardaki yaygın patojenlerin ve direnç kalıplarının bilinmesi, infeksiyonun erken klinik ve laboratuvar tanısı, ve gerektiğinde empirik ve özgün antibiyotik tedavisinin uygun şekilde yapılması gelmektedir. Halen nötropenik ateşte empirik tedavide değişik tekli veya ikili antimikrobiyal ajanlar kullanılmakla birlikte, birinci seçenek antipsödömonal etkili 3.kuşak bir sefalosporin ile aminoglikozid kombinasyonudur. Nötropenik ateşte empirik yaklaşımla olguların %70-85 kadarında başarılı sonuç alınabilmektedir (8-10).

Bu çalışmada, nötropenik ateşi olan hastalarda ceftazidim+amikasin veya cefepime+amikasin kullanılması ile elde edilen sonuçlar değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD'nda akut lösemi tanısı konularak remisyona indüksiyon kemoterapisi uygulanan 28 olgu çalışmaya alındı. Olguların altı tanesi akut lenfoblastik lösemi (ALL), 22 tanesi ise akut myeloblastik lösemi (AML) olup yaş ortalaması 37.5 (17-60) ve kadın/erkek oranı 11/17'dir. AML olgularında remisyona indüksiyon tedavisi olarak cytarabin ve daunorubisin içeren, ALL'de

ise prednizolon, vinkristin, adriablastin ve L-asparaginaz içeren protokoller uygulandı.

Olguda 38.3°C üzerinde bir saatten fazla süren, yada 38.5°C üzerinde bir ateş epizodu “febril atak” olarak değerlendirildi. Ateşi olan hastalarda, enfeksiyon odağını araştırmak üzere dikkatli bir anemnez ve fizik muayeneden sonra kan, idrar, boğaz ve balgam kültürleri alındı. Ateşi olan olgulara kültürleri alındıktan sonra hastalara empirik olarak ya cefdzidim (3x2 gr/gün) + amikasin (1x1 gr/gün) veya cefepime (2x2 gr/gün)+ amikasin (1x1 gr/gün) kombinasyon-larından birisi uygulandı (Tablo I). Böbrek fonksiyonlarında bozukluk olan olgularda amikasin için doz ayarlaması yapıldı.

Kültürlerinde üreyen, patojen olduğu düşünülen mikroorganizmaların Beckton Dickinson firmasına ait Sceptor cihazı ile identifikasyonları yapıldı, antimikrobiyal hassasiyet testleri ve MIC değerleri saptandı. Kültür sonuçlarına veya klinik bulgulara göre antibiyotik tedavisinde gerekli değişiklikler yapıldı. Ateşi 72.saatte düşmeyen olgularda vankomisin, empirik antimikrobiyal tedaviye rağmen ateşi 5-7 günde düşmeyen ve enfeksiyon odağı saptanamayan hastalarda yada klinik olarak mantar enfeksiyonu düşünülen hastalarda tedaviye antifungal olarak amfoterisin B veya flukonazol eklendi. Enfeksiyona ait klinik belirtilerin kaybolması, ateşin düşmesini takiben beş ateşsiz gün geçmesi veya hastanın nütropeniden çıkması antibiyotiklerin kesilmesi için gerekçe kabul edildi. Cefepim verilen grupta olgu sayısı az olması nedeniyle istatistikî değerlendirme yapılmadı. Sonuçlar başarılı veya başarısız olarak değerlendirildi (Tablo I).

Bulgular

Çalışmada izlenen 28 olgunun hepsinde febril atak görüldü. Olguların 13’ünde ilk tanı anında ateş varken, 15’inde kemoterapiyi takiben aplazik dönemde gelişti. Febril atak geliştiği zaman olguların nötrofil sayısı ortalama 400/mm³ (100-1100) olarak saptandı. Olguların %57.2’sinde alınan kültürlerin hiçbirinde üreme olmazken %42.8’inde üreme elde edildi. Sıklık sırasına göre *S.aureus* (%33), *S.epidermidis*, *P.aeruginosa* ve *E.coli* (%16), *S.hominis* ve difteroid basiller (%8) üretildi (Tablo II). Ajan patojenler sıklık sırasına göre kan (%66), üriner sistem (%16), deri (%8) ve kulaktan (%8) izole edildi. Üreyen gram pozitif mikroorganizma oranı %66 iken, gram negatiflerin oranı ise %34 olarak saptandı (Tablo III). Olgulardan sekizine cefepim+amikasin ve 20’sine ceftazidim+amikasin kombinasyonu verildi. Cefepim+amikasin verilen olgulardan altısında (%75) ve

ceftazidim + amikasin verilen olguların ise 14’ünde (%70) tedavinin başarılı olduğu saptandı (Tablo I).

Tartışma

Bu çalışmada, akut lösemi nedeniyle tedavi uygulanan olgularda başlangıç empirik antibiyotik tedavisi ile hastaların %71.4’ünde başarılı sonuç alındı. Bu oran ceftazidim + amikasin alan olgularda %70 ve cefepime + aminoglikozid alanlarda ise %75 olarak saptandı. Olguların %42.8’sinde kültürlerde patojen mikroorganizma üretildi.

Akut lösemilerde gelişen enfeksiyonlarda olguların %40-70’inde patojen mikroorganizma üretilebilmektedir (7). Yapılan çalışmalarda nütropenik hastalarda görülen ateşin %60-80 nedeni bakteriyel enfeksiyonlar olarak bulunmuştur. Ateş genellikle bir enfeksiyon belirtisi olmakla birlikte, enfeksiyon olmaksızın hastalığın kendine bağlı da olabilir. Nütropenik hastalarda enfeksiyonu tanımak çok kere zordur. Çoğu hastada ateş olmasına karşın, enfeksiyona bağlı diğer klinik bulgular çok azdır (11). Nütropeniye ek olarak kemoterapi alan olgularda, kemoterapiye bağlı nötrofil fagositoz yeteneğinin bozulduğu da gösterilmiştir (1). İlave olarak nötrofil sayısı 0.1x10⁹/L altındaki olgularda enfeksiyon bulgusu olmadan %20’ye varan oranlarda bakteriyemi saptanabilir (12). Bu nedenlerden dolayı nütropenik hastalarda ateş geliştiği zaman enfeksiyon ajanı tesbit edilmese bile empirik antibiyotik başlama endikasyonu vardır (1-19). Özellikle ağır nütropenik hastalarda olmak üzere yüksek ateş aksi kanıtlanıncaya kadar, hayatı tehdit eden bir enfeksiyon olarak kabul edilerek maksimum dozda geniş spektrumlu tekli veya ikili antipsödomonal etkili antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (12-19). Febril olmayan nütropenik hastalarda ise profilaktik antibiyotik kullanımının yararı gösterilememiştir (13).

Rutin olarak nütropenik olgularımızda ateş geliştiği zaman enfeksiyon düşünülerek gerekli klinik ve laboratuvar değerlendirmesi yapılarak kültürler alınmakta ve kültürler alındıktan sonra empirik olarak antibiyotik tedavisi başlanmaktadır. Bu çalışmada olguların ancak %42.2’sinde kültürlerde patojen mikroorganizma üretilebildi.

Febril nütropenik hastalarda empirik tedavi olarak değişik antibiyotik kombinasyonları kullanılmaktadır. Bunlardan en yaygın olarak kullanılanlardan biri, bir aminoglikozid antibiyotiğinin antipseudomonal bir sefalosporin ile kullanılmasıdır (2). Nütropenik ateşte empirik

yaklaşım ile olguların %70-85 kadarında başarılı sonuç alınabilmektedir (8). Geniş spektrumlu beta-laktamlara karşı ek stabiliteye sahip bir dördüncü kuşak sefalosporin olan cefepimin, piperasilin-gentamisin ve ceftazidimle kıyaslanabilir olduğu gösterilmiştir (14). Ancak yapılan çalışmalarda olgu sayıları sınırlı sayıdadır. Çalışmamızda, tüm olgular dikkate alındığında başlangıç empirik tedavisi ile başarı oranı %71.4 olarak saptandı. Bu oran ceftazidim + amikasin alan olgularda %70 (14/20) ve cefepime + aminoglikozid alan olgularda ise %75 (6/8) idi. Olgu sayısı az olmakla birlikte cefepim verilen grupta da başarı oranının yüksek olması diğer antimikrobiyal ajanlarla kıyaslanabilir olduğunu göstermektedir (Tablo I).

Akut lösemilerde başlangıçta görülen enfeksiyonlar genellikle bakteriyel olup, sorumlu patojenler gram pozitif koklar (*S.aureus*, *alfa hemolitik streptokoklar*, ...) veya gram negatif çomaklar (*E.coli*, *P.aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, ...) olabilir (15-19). Son yıllarda gram pozitif mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyon sıklığında önemli artışlar olduğu bildirilmektedir (5,6,15). Bu başlangıç empirik antimikrobiyal tedavide vankomisin kullanılmasını gündeme getirmişse de, başlangıç empirik tedaviye vankomisin eklenmesinin yararı gösterilememiştir (5). Benzer olarak bu çalışmada da üretilen mikroorganizmaların çoğunu gram pozitif ajanlar oluşturmakta idi ve en sık olarak *S.aureus* ürettiği görüldü (Tablo II). Gram negatif mikroorganizmalar içinde en sık karşılaşılan ajanlar bazı çalışmalarda *P.aeruginosa* (7), bazılarında ise *E.coli* ve *K.pneumoniae* (2) olarak bildirilmektedir. Bu çalışmada *E.coli* ve *P.aeruginosa*'nın eşit oranda ürettiği görüldü (Tablo II).

Sonuç olarak, akut lösemi nedeniyle kemoterapi alan hastaların hepsinde nötropeni ve bunların büyük çoğunluğunda da enfeksiyon gelişmektedir. Bu hastalarda enfeksiyon ajan patojenini saptamak çoğu kez zor olmakla birlikte, kültürlerin alınmasını takiben uygun antibiyotik seçimi hayati önem taşımaktadır. Bu olgularda başlangıç empirik tedavide cefepiminde en az ceftazidim kadar başarılı olduğu kanaatine varıldı. Ancak 4.kuşak bir sefalosporin olan cefepimin etkinliğini değerlendirmek için geniş çalışmalara gereksinim olduğu açıktır.

Tablo I. Nötropenik ateşi olan olgularda kullanılan antibiyotik kombinasyonları ve sonuçlar.

İlaç kombinasyonu	Olgu sayısı	Başarı yüzdesi
Ceftazidim + Amikasin	20	70
Cefepim + Amikasin	8	75

Ceftazidim + Amikasin	20	70
Cefepim + Amikasin	8	75

Tablo II. Kültürlerde üreme görülen bölgeler ve üretilen bakteriyel ajanlar.

Üretilen ajan	Kan	İdrar	Deri	Kulak	Toplam
<i>S.epidermitis</i>	2	-	-	-	2
<i>S.aureus</i>	3	-	1	-	4
<i>S.hominis</i>	1	-	-	-	1
<i>E.coli</i>	-	2	-	-	2
Difteroid basiller	-	-	-	1	1
<i>P.aeruginosa</i>	2	-	-	-	2
Toplam	8	2	1	1	12

Tablo III. Kültür pozitif olgularda ajan patojenlerin üreme bölgelerine göre dağılımı.

Kültür alınan bölge	Olgu sayısı	Yüzde (%)
Kan	8	66.6
İdrar	2	16.6
Deri	1	8.3
Kulak	1	8.3

Initial Empirical Antibiotic Therapy for Neutropenic Fever

Abstract: Neutropenia is a common complication in patients with acute leukemia. Infections are the most serious cause of morbidity and mortality during these neutropenic period. In this study, we investigated the results of initial antimicrobial treatment in 28 patients recently diagnosed with acute leukemia and developed febrile neutropenic episodes. Febrile episodes appeared in 13 (46%) of the patients at the time of diagnosis and in the remainder occurred during the period of bone marrow aplasia following chemotherapy. Cultures were positive in only 12 (42.8%) of these cases. Gram positive microorganisms were isolated most frequently (66%) in cultures and *S.aureus* was the most commonly grown organism in blood. In these infections cefepime + amikacin was given in eight of the patients as initial empirical antibiotic therapy and ceftazidim + amikacin in 20. Success rate with initial empirical antibiotic therapy was 71.4% for all cases. Successful results have been obtained by the combination of cefepime and amikacin as seen in ceftazidim plus amikacin combination.

Key words: Acute leukemia, empirical antibiotic febrile neutropenia, therapy

Kaynaklar

1. Davies JE, Whittaker JA, Krushid M: The effect of cytotoxic drugs on neutrophil fagocytosis in vitro and in vivo patients with acute myelogenous leukemia. Br J Haemat 32:21-25,1979.

2. Akova M: Kanserli hastalıklarda infeksiyon hastalıklarının tedavisi ilkeleri. Antibiyotik Bülteni 4:10-13, 1994.
3. Philpott-Howard J: Nötropenik hastalardaki infeksiyonların tedavisi. Infeksiyon Hastalıkları Gündemi Sayı 12:34-40, Aralık 1997.
4. Akalın HE: Febrile Nötropeni: Yeni yaklaşımlar. Kanser Gündemi 2(4):113-117, 1997.
5. The EORTC and National Cancer Institute of Canada. Vankomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. J Infect Dis 163:951-955, 1991.
6. Mc Whinney PHM, Gillespie SH, Kibbler CC, Hoffbrand AV, Prentice HG: Streptococcus mitis and ARDS in neutropenic patients. Lancet 337:429-432, 1991.
7. Estey EH, Keating MJ, Mc Credie KB, Bodey GP, Freireich EJ: Causes of initial remission induction failure in acute myelogenous leukemia. Blood 60:309-314, 1982.
8. Henderson ES: Acute leukemia. General considerations. WJ Williams, Beufler E, Erslev J, Lichtman MA (eds). Hematology Fourth Ed. McGraw-Hill, Publishing Company, 1991 p:236-251.
9. Pizzo PA: Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. N Eng J Med 18:1323-1327, 1993.
10. Rubin RH: Fungal and bacterial infections in the immunocompromised host. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 12:42-45, 1993.
11. Dale DC, Guerry D, Wewerka IV Jr, et al: Chronic neutropenia. Medicine 58:128-144, 1979.
12. Schimpff SC: Empirical antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. Am J Med 80:13-20, 1986.
13. Gustav K, Schulthess V, Feher J, Dahinden C: Cyclic neutropenia. Blood 62:320-326, 1983.
14. Ramphal R, Gucalp R, Rotstein C, et al: Clinical experience with single agent and combination regimens in the management of infections in the febrile neutropenic patients. Am J Med 100(Suppl):83S-89S, 1996.
15. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al: Guidelines for use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. J Infect Dis 2:223-237, 1990.
16. Gonzales-Barce E, Fernandez-Sevilla, Carratala J, et al: Prospective study of 288 episodes of bacteremia in neutropenic cancer patients in a single institution. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 15:291-296, 1996.
17. Rossi C, Klastersky J: Initial empirical antibiotic therapy for neutropenic fever: analysis of the causes of death. Support Care Cancer 4:207-212, 1996.
18. DePauw BE, Dompeling EC: Antibiotic strategy after the empiric phase in patients treated for a haematological malignancy. Ann Hematol 72:273-279, 1996.
19. Donowitz GR: Fever in the compromised host. Infect Dis Clin N Am 1:129-148, 1996.