

# Febril Nötropenik Olguların Ampirik Tedavisinde Beta-Laktam Monoterapisi ile Beta-Laktam ve Amikasin Kombinasyonunun Etkinliğinin Karşılaştırılması

## Comparison of the Efficacy of Beta-Lactam Monotherapy and Beta-Lactam and Amikacin Combination Therapy for the Empirical Treatment of Febrile Neutropenic Patients

Mustafa DOĞAN<sup>1</sup>, Serap GENÇER<sup>1</sup>, Suzan ŞAHİN<sup>1</sup>, Güler DEMİRHAN<sup>1</sup>, Serdar ÖZER<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

### ÖZET

**Giriş:** Febril nötropeni hastalarına yaklaşım standart gibi gözükse de, riske dayalı grupların belirlenmesi ile tedavi yaklaşımı değişmiş ve monoterapi ön plana çıkmıştır. Bu çalışmanın amacı; kliniğimizde izlediğimiz febril nötropeni olgularının ampirik tedavisinde kullanılan beta-laktam monoterapisi ile beta-laktam ve amikasin kombinasyon tedavisinin etkinliğini karşılaştırmaktır.

**Hastalar ve Metod:** Mayıs 1997-Aralık 2007 tarihleri arasında yatırarak izlediğimiz yetişkin kanser hastalarındaki febril nötropeni atakları retrospektif olarak değerlendirildi. Başlangıç ampirik tedavide seftazidim, sefepim, sefoperazon-sulbaktam veya piperasilin-tazobaktam ile monoterapi başlanan veya bunların amikasin ile kombinasyonunun başlandığı 644 atak bu çalışmaya alındı. Atakların 551'ine monoterapi, 93'üne kombinasyon tedavisi başlandı.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 644 febril nötropeni atağının 92 (%14.3)'sinde bakteremi ile seyreden, 85 (%13.2)'inde bakteremisiz mikrobiyolojik olarak ispatlanmış, 80 (%12.4)'inde ise klinik olarak gösterilmiş olmak üzere toplam 257 (%39.9)'sinde enfeksiyon tespit edildi. Her iki tedavi grubunda enfeksiyon varlığı açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Monoterapi alanların 174 (%32)'ünde, kombinasyon tedavisi alanların 27 (%29)'sinde ilerleyen günlerde tedavi modifikasyonu yapmak gerekti ve her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p= 0.624$ ). Her iki grupta da ateş yanıtı medyan 3 gündü. Tedavi başarısı kombinasyon grubunda %96 iken, monoterapi grubunda %92 idi; fakat arada anlamlı bir istatistiksel fark yoktu ( $p= 0.177$ ). Enfeksiyona bağlı mortalite oranı da monoterapi grubunda %4.4, kombinasyon grubunda %1.1 idi; istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p= 0.239$ ). Febril nötropeni olgularının ampirik tedavisinde monoterapinin kombinasyon tedavisi kadar etkili olduğu, modifikasyon gereksinimi ve mortalite oranlarının monoterapi grubunda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlı farklılık oluşturmadığı görüldü.

**Sonuç:** Çalışmamızda her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmamış olmakla birlikte, maliyet ve yan etki dikkate alındığında monoterapinin üstün olacağı düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Febril nötropeni, Ampirik tedavi, Monoterapi, Kombinasyon

## SUMMARY

### Comparison of the Efficacy of Beta-Lactam Monotherapy and Beta-Lactam and Amikacin Combination Therapy for the Empirical Treatment of Febrile Neutropenic Patients

Mustafa DOĞAN<sup>1</sup>, Serap GENÇER<sup>1</sup>, Suzan ŞAHİN<sup>1</sup>, Güler DEMİRHAN<sup>1</sup>, Serdar ÖZER<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Kartal Dr. Lutfi Kırdar Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

**Introduction:** Although the approach to febrile neutropenic patients seems to be standardized, it constitutes a heterogeneous group. As several studies have defined risk groups among them, treatment approaches have changed and monotherapy became the most important one.

**Patients and Methods:** The aim of this study was to compare the efficacy of beta-lactam monotherapy and beta-lactam and amikacin combination therapy for the empirical treatment. Febrile neutropenic episodes of adult cancer patients followed between May 1997 and December 2007 were evaluated retrospectively. Six hundred and forty four episodes in which ceftazidime, cefepime, cefoperazone/sulbactam and piperacillin/tazobactam were given with or without amikacin as empirical treatment were included in this study. Out of 644 episodes, 551 received monotherapy and 93 received combination therapy.

**Results:** A total of 257 (39.9%) episodes presented infections, documented as bacteremia in 92 (14.3%), documented microbiologically in 85 (13.2%) and suspected clinically in 80 (12.4%) episodes. There was no significant difference of infections between both treatment groups. Treatment modifications were needed in 174 (32%) and in 27 (29%) of the monotherapy and combination therapy groups, respectively. There was no significant difference between groups ( $p=0.624$ ). The median duration of fever was 3 days in both groups. An overall successful outcome was reported in 96% of the patients who received monotherapy, compared with 92% of patients who received combination therapy but there was no significant difference ( $p=0.177$ ). The rate of mortality related to infection was 4.4% and 1.1% in monotherapy and combination therapy groups, respectively ( $p=0.239$ ). Monotherapy is as effective as combination therapy for the empirical treatment of febrile neutropenic patients. Although mortality was higher and modifications were more frequently done in the monotherapy group, there was no significant difference. Patients benefit less from the aminoglycoside modification.

**Conclusion:** In conclusion, it was thought that monotherapy was superior to combination therapy taking into consideration of the factors such as cost and side effects even if not evaluated in this study.

**Key Words:** Febrile neutropenia, Drug therapy, Combination

## GİRİŞ

Günümüzde hematolojik ve solid organ tümörlerinin tedavisinde çok ilaçlı agresif kemoterapi protokollerinin uygulanması, daha yüksek dozların verilmesi ve destek tedavisindeki gelişmeler sayesinde kanser hastalarında ortalama yaşam süresi artarken, söz konusu uygulamaların sebep olduğu immünsüpresyon ve nötropeni hastaları yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara yatkın hale getirmektedir. Özellikle nötropenik dönemde gelişen enfeksiyöz komplikasyonlar nedeniyle ölüm hâlâ önemli bir problemdir<sup>[1-3]</sup>. Bu nedenle nötropenik hastada ortaya çıkan ateş yaşamı tehdit eden ciddi bir enfeksiyon olarak kabul edilmekte ve bu tip hastaya derhal uygun ampirik antibiyotik tedavisi başlanmaktadır.

Uzun yıllar febril nötropenik hastaların ampirik tedavisinde seftazidim ve amikasin kombinasyonu altın standart olarak kullanılmıştır. Ancak bu hastaların homojen bir grup oluşturamaması, kendi içerisinde düşük riskli ve yüksek riskli olarak alt gruplara ayrılabilmesi

son yıllardaki ampirik tedavi yaklaşımlarını önemli ölçüde değiştirmiştir<sup>[4]</sup>. Düşük riskli hastalar için oral antibiyotik tedavisi, yatırılarak tedavi uygulaması uygun görülen hastalar için de etki spektrumu geniş antibiyotiklerle monoterapi uygulaması ön plana çıkmaya başlamıştır<sup>[3,5]</sup>. Monoterapi uygulaması, hastalara kolaylık getirmekle kalmamış, yan etki sıklığını ve maliyetleri de düşürmüştür<sup>[6,7]</sup>.

Bu çalışmada, febril nötropeni tedavi protokolümüzde değişiklik yapmamıza yön verecek verilere ulaşmak amacıyla, kliniğimizde 1997-2007 yılları arasında takip edilen, çoğunluğunu düşük riskli grubun oluşturduğu febril nötropenik hastalarımıza uygulamış olduğumuz monoterapi ve aminoglikozidli kombine tedavilerin etkinlikleri retrospektif olarak karşılaştırıldı.

## HASTALAR ve METOD

### Hastalar

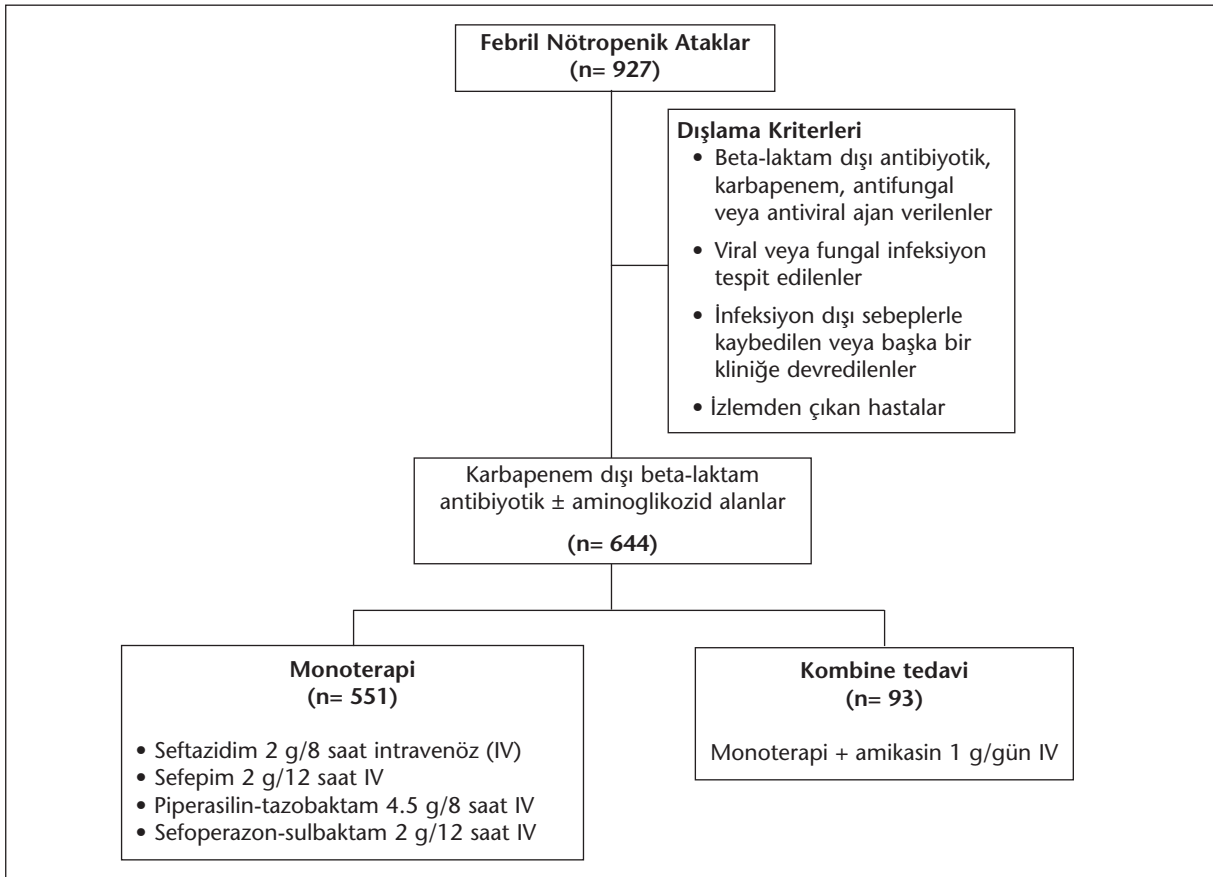
Mayıs 1997-Aralık 2007 tarihleri arasında Kartal Dr. Lutfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi

Onkoloji ve Radyasyon Onkolojisi kliniklerinde izlenen ve tedavi gören yetişkin kanser hastalarından, kemo-terapi sonrası, mutlak nötrofil sayısı  $\leq 500/\text{mm}^3$  olan dönemde, kan ürünü veya sitotoksik tedavi gibi bir dış nedenin yokluğunda ateş (tek bir oral vücut ısısı  $\geq 38.3^\circ\text{C}$  veya 1 saatten uzun süren  $38^\circ\text{C}$ ) geliştiği için febril nötropenik hasta tanı ve tedavi protokolüne alınarak infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji kliniğimize yatırılan hastaların kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bu süre içerisinde izlediğimiz toplam 927 atak içinde başlangıç ampirik tedavisinde karbapenemler dışında antipsödomonal etkili beta-laktam antibiyotiklerden biri ile monoterapi başlanan veya bu beta-laktam antibiyotiklerle amikasin kombinasyonunun başlandığı hastalar bu çalışma için seçildi. Bu antibiyotiklerin dışında bir antibiyotik (karbapenemler vs). başlanan, antifungal veya antiviral ajan verilen, viral veya fungal infeksiyon tespit edilen, infeksiyon dışı sebeplerle kaybedilen, başka bir kliniğe devredilen veya izlemden çıkan hastalar bu çalışmaya alınmadı. Bu seçim aşaması sonrasında yaşları 14-88 arasında değişen 530 hastaya ait 644 febril nötropeni atağı bu çalışmayı oluşturdu. Çalışmaya alınan ataklar aldıkları ampirik tedaviye göre monoterapi ve kombinasyon tedavisi olarak 2 grupta incelendi (Şekil 1).

### Tedavi Öncesi Değerlendirme ve İzlem

Tüm hastalar tam bir tıbbi öykü ve fizik muayene ile birlikte en az 2 adet kan kültürü, idrar kültürü, klinik semptom ve bulgularına göre uygun vücut bölgelerinden kültürler, akciğer grafisi, tam kan sayımı, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, tam idrar analizi ve standart kan biyokimyası (üre, kreatinin, elektrolitler, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, alkalen fosfataz) ile değerlendirildi. Kan kültürleri otomatize sistem (BacTec) ile çalışıldı.



Şekil 1. Bu çalışmaya dahil edilen febril nötropeni ataklarının seçimi ve çalışma gruplarının oluşturulması.

## Antibakteriyel Rejimler

Kültürler alınır alınmaz ampirik antibiyotik tedavisi başlandı. Tedavi kararları ilk değerlendirmeyi yapan hekimin seçimine veya o dönemdeki kliniğimiz protokollerine göre belirlendi. Bu çalışmayı oluşturan hastalara başlangıç ampirik tedavide seftazidim [2 g/8 saat intravenöz (IV)], sefepim (2 g/12 saat IV), piperasilin-tazobaktam (4.5 g/8 saat IV), sefoperazon-sulbaktam (2 g/12 saat IV) ile monoterapi ya da bunlardan birinin amikasin (1 g/gün IV) ile kombinasyonu verildi. Monoterapi alan hastalarda 2-5 günden sonra ateş hâlâ devam ediyorsa ve dokümanite edilmiş infeksiyon odağı yoksa, tedavi rejimine ampirik olarak amikasin eklenerek veya başlangıçtaki beta-laktam antibiyotik imipenem veya meropenem gibi bir karbapenem ile değiştirilerek modifikasyon yapıldı. Beş-yedi gün sonra ateşi devam eden hastaların tedavisine antifungal bir ajan eklendi. Nötropeniden çıkan ( $> 500/\text{mm}^3$ ) veya genel durumu iyi olan hastalarda infeksiyon bulguları kaybolduktan sonra veya ateşsiz 5. günde antimikrobiyal tedavi sonlandırıldı. Mikrobiyolojik olarak dokümanite edilmiş infeksiyon varlığında, patojenin antimikrobiyal duyarlılık sonuçlarına göre tedavi modifiye edildi.

## Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Ateş geriledikten sonra en az 5-7 gün devam eden ateşsizlik dönemi, mutlak nötrofil sayısının  $> 500/\text{mm}^3$  olması ve infeksiyona ait klinik ve laboratuvar bulgularındaki düzelme “başarılı tedavi yanıtı” olarak değerlendirildi. Antimikrobiyal tedavideki modifikasyonlara rağmen devam eden ateş; klinik düzelme olmaması veya mevcut bulguların progresyonu; infeksiyona bağlı şok, yetişkin solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) veya çoklu organ yetmezliği gelişmesi; fungal/viral infeksiyon gelişimi; süperinfeksiyon gelişmesi veya etken mikroorganizmanın eradike edilememesi ise “başarısız tedavi yanıtı” olarak değerlendirildi. İnfeksiyona bağlı mortalite de tedavi başarısızlığı olarak kabul edildi.

İlaç toksisitesi veya allerjik reaksiyon nedeniyle antimikrobiyal tedavide değişiklik yapılanlar, infeksiyon dışı nedenlere bağlı ölen hastalar, başka bir kliniğe veya yoğun bakım ünitesine devredilen ve takipten çıkan hastalar değerlendirilmeye alınmadı.

## İnfeksiyonun Kategorisi

Febril nötropeni atakları; kan dolaşım infeksiyonu, kan dışı kültürlerde üremesi olan mikrobiyolojik olarak ispatlanmış infeksiyon, klinik olarak şüpheli infeksiyon, nedeni bilinmeyen ateş şeklinde 4 gruba ayrıldı.

## İstatistiksel Analiz

Monoterapi ve kombine tedavi verilen gruplar çeşitli yönlerden birbirleri ile istatistiksel olarak ki-kare testiyle ve ölçümsel parametreler yönünden Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz için SPSS 11.5 programı kullanıldı.  $p < 0.05$  değerleri anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Yaşları 14-88 arasında değişen (medyan 55) 283’ü kadın, 361’i erkek 644 febril nötropeni atağı çalışmaya alındı. Yüz elli beş (%24)’ini hematolojik malignitelerin oluşturduğu atakların 176 (%27)’sında akciğer kanseri, 121 (%19)’inde non-Hodgkin lenfoma, 81 (%13)’inde meme kanseri en sık altta yatan hastalıklardı (Tablo 1).

Tüm atakların 92 (%14)’sinde kan dolaşımı infeksiyonu, 85 (%13)’inde kan dışı mikrobiyolojik olarak ispatlanmış infeksiyon ve 80 (%12)’inde klinik olarak gösterilmiş infeksiyon olmak üzere toplam 257 (%40) atakta infeksiyon tespit edildi.

Atakların 551 (%86)’ine monoterapi, 93 (%14)’üne kombinasyon tedavisi başlandı. Monoterapi ve kombinasyon tedavisi verilen hastalar bazı özellikler yönünden karşılaştırıldı (Tablo 2). Monoterapi grubunda, başlangıç hipotansiyon varlığı ve başlangıç C-reaktif protein değeri kombinasyon tedavi grubundan daha yüksekti.

Monoterapi ve kombinasyon tedavisi başlanan atakların tedavi başarısı ve sonucu Tablo 3’te görülmektedir. Monoterapi alanların 174 (%32)’ünde, kombinasyon tedavisi alanların 27 (%29)’sinde ilerleyen günlerde tedavi modifikasyonu yapmak gerekti ve her iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p = 0.624$ ). Tedavi başarısı kombinasyon grubunda %96 iken, monoterapi grubunda %92 idi; fakat arada anlamlı bir istatistiksel fark yoktu ( $p = 0.177$ ). Sadece modifikasyonsuz tedavi başarısı karşılaştırıldığında kombinasyon grubunda %79 iken, monoterapi grubunda %69 idi; fakat yine anlamlı bir istatistiksel fark gözlenmedi ( $p = 0.054$ ).

**Tablo 1. Hastaların malignitelerinin dağılımı**

Maligniteler	n= 530	Atak sayısı= 644
• Hematolojik maligniteler	114 (%22)	155 (%24)
- Lenfomalar	101 (%19)	138 (%21)
- Diğerleri	13 (%2)	17 (%3)
• Solid organ tümörleri	416 (%78)	489 (%76)
- Akciğer kanseri	151 (%28)	176 (%27)
- Meme kanseri	70 (%13)	81 (%13)
- Mide kanseri	32 (%6)	37 (%6)
- Kolon-rektum kanseri	33 (%6)	35 (%5)
- Over kanseri	23 (%4)	31 (%5)
- Diğerleri	107 (%20)	139 (%22)

**Tablo 2. Monoterapi ve kombinasyon tedavisi başlanan atakların bazı özelliklerinin karşılaştırılması**

	Monoterapi (n= 551)	Kombinasyon tedavisi (n= 93)	p
• Yaş (medyan)	55	53	0.057
• Kadın/Erkek	241/310	42/51	0.798
• Hematolojik malignite	129 (%23)	26 (%28)	0.343
• Başlangıç;			
Hipotansiyon (SKB < 90 mmHg)	55 (%10)	1 (%1)	0.005
Ateş (°C) (medyan değer)	38.5	38.3	0.004
PNL (/mm <sup>3</sup> ) (medyan değer)	100	100	0.006
Hb (g/dL) (medyan değer)	9.1	8.5	0.002
Plt (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ) (medyan değer)	86	64	0.027
CRP (mg/L) (medyan değer)	128	77	< 0.001
• Mukozit	80 (%15)	17 (%18)	0.348
• Özefajit	20 (%4)	3 (%3)	1.000
• Karaciğer enzim yüksekliği	39 (%7)	4 (%4)	0.321
• Renal fonksiyon bozukluğu	42 (%8)	4 (%4)	0.25
• Atak grubu;			
Kan dolaşımı enfeksiyonu	84 (%15)	8 (%9)	0.09
Kan dışı mikrobiyolojik olarak ispatlanmış enfeksiyon	74 (%13)	11 (%12)	0.673
Klinik olarak ispatlanmış enfeksiyon	73 (%13)	7 (%8)	0.122
Nedeni bilinmeyen ateş	320 (%58)	67 (%72)	0.011

SKB: Sistolik kan basıncı, PNL: Polimorfonükleer lökosit, CRP: C-reaktif protein, Hb: Hemoglobin, Plt: Platelet.

**Tablo 3. Monoterapi ve kombinasyon tedavisi başlanan atakların tedavi başarısı ve sonucunun karşılaştırılması**

	Monoterapi (n= 551)	Kombinasyon tedavisi (n= 93)	p
• Ateş süresi (medyan gün)	3	3	< 0.001
• Nötropeni süresi (medyan gün)	3	4	< 0.001
• Derin nötropeni süresi (medyan gün)	1	2	< 0.001
• Antibiyotik tedavi süresi (medyan gün)	8	10	< 0.001
• Antibiyotik modifikasyonu yapılan atak sayısı	174 (%32)	27 (%29)	0.624
• Antibiyotik yanıtı			
Başarı	505 (%92)	89 (%96)	0.177
Modifikasyonsuz başarı	378 (%69)	73 (%79)	0.054
Modifikasyonlu başarı	127 (%23)	16 (%17)	0.210
• Başarısızlık	46 (%8)	4 (%4)	0.177
• Mortalite	24 (%4)	1 (%1)	0.239

İnfeksiyona bağlı mortalite oranı da monoterapi grubunda %4.4 iken, kombinasyon grubunda %1.1 idi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p= 0.239).

Monoterapi başlanan 551 ataktan 377'sinde hiç tedavi modifikasyonu yapmak gerekmezken, ilerleyen günlerde 109'unda aminoglikozid eklemek, 32'sinde karbapenem grubu bir antibiyotiğe geçmek, 33'ünde ise değişik tedavi modifikasyonları yapmak gerekti.

Modifikasyon yapılan ataklardan 70'ine ilerleyen günlerde ilave modifikasyonlar daha yapıldı. Monoterapi başlanıp ilerleyen günlerde aminoglikozid eklenerek modifikasyon yapılan ataklar ile modifikasyon yapılmayan atakların tedavi başarısı ve sonucu Tablo 4'te görülmektedir. Beklendiği gibi modifikasyon yapılmayan grupta ateş, nötropeni ve antibiyotik tedavi süreleri daha kısa idi. Başlangıç tedavilerine aminoglikozid eklenerek modifikasyon yapılan 109 ataktan 46 (%42)'sına ilerleyen günlerde ilave modifikasyon-

**Tablo 4. Monoterapi başlanan ataklarda aminoglikozid eklenerek modifikasyon yapılan ataklarla modifikasyon yapılmayan atakların karşılaştırılması**

	Aminoglikozid eklenenler (n= 109)	Modifikasyon yapılmayanlar (n= 377)	p
• Ateş süresi (medyan gün)	6	2	< 0.001
• Nötropeni süresi (medyan gün)	4	3	< 0.001
• Derin nötropeni süresi (medyan gün)	1	1	0.016
• Antibiyotik tedavi süresi (medyan gün)	10	7	< 0.001
• Antibiyotik yanıtı			
Başarı	93 (%85)	354 (%94)	0.004
Başarısızlık	16 (%15)	23 (%6)	0.004
• Mortalite	4 (%4)	19 (%5)	0.553



**Tablo 5. Monoterapi başlanan ataklarda aminoglikozid eklenerek modifikasyon yapılan ataklarla karbapenem grubu bir antibiyotiğe değiştirilerek modifikasyon yapılan atakların karşılaştırılması**

	Aminoglikozid eklenenler (n= 109)	Karbapeneme geçilenler (n= 32)	p
• Ateş süresi (medyan gün)	6	7	0.220
• Nötropeni süresi (medyan gün)	4	5.5	0.022
• Derin nötropeni süresi (medyan gün)	1	3	0.004
• Antibiyotik tedavi süresi (medyan gün)	10	14	0.005
• İlave antibiyotik modifikasyonu yapılan atak sayısı	46 (%42)	12 (%38)	0.635
• Antibiyotik yanıtı			
Başarı	93 (%85)	28 (%88)	1.000
Başarısızlık	16 (%15)	4 (%13)	1.000
Mortalite	4 (%4)	1 (%3)	1.000

lar yapmak gerekti. Aminoglikozidli modifikasyon grubunda başarısızlık oranı modifikasyon yapılmayanlardan daha yüksekti (%6'ya karşılık %15, p= 0.004).

Monoterapi başlanıp ilerleyen günlerde aminoglikozid eklenerek modifikasyon yapılan ataklar ile karbapenemlere geçilerek modifikasyon yapılan atakların tedavi başarıları ve sonucu Tablo 5'te görülmektedir. Ateş süreleri iki grup arasında farklı değilken, nötropeni süreleri ve antibiyotik tedavi süreleri karbapenemlere geçilen grupta daha uzundu (p= 0.022 ve p= 0.005). Her iki grup arasında tedavi başarı oranları açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı.

## TARTIŞMA

Antipsödomonal etkili bir beta-laktam antibiyotik ile aminoglikozid kombinasyonu yıllardır febril nötropenik hastaların standart ampirik tedavisini oluşturmuştur. Beta-laktam antibiyotik olarak en sık karboksipenisilin veya üreidopenisilin (tikarsilin-klavulanik asit veya piperasilin-tazobaktam), sefalosporinler (sefepim veya seftazidim) ve karbapenemler (imipenem veya meropenem) kullanılmıştır. Kombinasyon tedavisinin avantajı bazı gram-negatif basillere karşı sinerjistik etki göstermesi ve direnç geliştirme riskinin minimal olmasıdır. Kombinasyon tedavilerinin en önemli dezavantajları ise aminoglikozidlere bağlı nefrotoksisite, ototoksisite ve hipokalsemi gelişmesidir. Bu yüzden aminoglikozidlerin serum seviyelerinin monitörize edilmesi gerekmektedir<sup>[3]</sup>.

Febril nötropenik hastaların kendi içerisinde heterojen bir grup oluşturması ve risk gruplarına göre ayrılması, ampirik tedaviye yeni yaklaşımlar getirmiştir. "Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)" in enfeksiyon alt grubu, uluslararası bir çalışma ile bir skorlama sistemi oluşturmuş ve bu skorlama ile tanımlanan düşük riskli febril nötropeni hastalarında oral ve/veya ayaktan antibiyotik tedavisi gündeme gelmiştir<sup>[8]</sup>. Bu gelişmelere paralel olarak, yüksek riskli ya da yatılarak parenteral tedavi alması uygun görülen hastalarda monoterapi sorulanmaya başlamış ve son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda monoterapi standart kombinasyon tedavilerinin yerini almıştır<sup>[6,7]</sup>. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA)'nin en son 2002 yılında yayınlanan kılavuzunda ve Türk Febril Nötropeni Çalışma Grubunun hazırlamış olduğu kılavuzda da bu yaklaşımlar esas alınmaktadır<sup>[3,5]</sup>.

Monoterapi ile kombinasyon tedavisini karşılaştıran çalışmaların incelendiği bir meta-analizde 2002 yılına kadar yapılmış olan 72 randomize çalışmadan 47'si değerlendirilerek toplam 7807 hasta ve 8803 febril atak analiz edilmiştir<sup>[6]</sup>. Bu analize göre tüm nedenlere bağlı ölümler %6.2 olarak bulunmuş, monoterapi ve kombine tedavi arasında ölüm oranları açısından fark bulunamamıştır. Tüm çalışmalar ele alındığında monoterapinin başarıları daha iyi gözükmektedir; ancak çalışmalar arasında belirgin heterojenlik vardır. Süperenfeksiyon görülme sıklığı monoterapi ile kombinasyon kollarında aynıdır. Yan etkiler ve yan et-

ki nedeniyle ilacın kesilme oranı kombinasyon kolunda belirgin derecede yüksek bulunmuştur. Bu meta-analize göre febril nötropenik hastaların tedavisinde geniş spektrumlu beta-laktamların tek başına kullanılması uygundur<sup>[6]</sup>.

Birçok çalışma göstermiştir ki, nötropenik hastalarda komplike olmayan ateş ataklarında ampirik tedavi için çoklu ilaç kombinasyonu ile monoterapi arasında çok belirgin bir fark yoktur. Yine 2002 yılında yapılan bir başka meta-analiz çalışmasında 4795 febril nötropenik atak değerlendirilmiş, tedaviye yanıt oranları karşılaştırıldığında beta-laktam monoterapisinin beta-laktam ve aminoglikozid kombine tedavisi kadar etkin olduğu tespit edilmiştir<sup>[7]</sup>.

İtalya'da yapılan prospektif, çok merkezli, randomize bir çalışmada, yüksek riskli febril nötropenik 760 yetişkin hastanın ampirik tedavisinde piperasilin-tazobaktam monoterapisi ile %49, piperasilin-tazobaktam ve aminoglikozid kombinasyon tedavisi ile %53 tedavi başarısı rapor edilmiş ve her iki grubun yanıt oranları benzer olarak değerlendirilmiştir<sup>[9]</sup>.

Bazı çalışmalarda karşılaştırma kollarında farklı beta-laktam antibiyotiklerin karşılaştırıldığı dikkati çekmektedir. Ülkemizde yapılan çok merkezli, prospektif, randomize bir çalışmada, meropenem monoterapisi seftazidim ve amikasin kombinasyonu kadar etkili bulunmuştur<sup>[10]</sup>. Tayvan'da yapılan pediatrik febril nötropenik atakların değerlendirildiği prospektif, randomize bir çalışmada ise, meropenem monoterapisinin seftazidim ve amikasin kombinasyonundan daha etkili olduğu gösterilmiştir (%57'ye karşılık %72,  $p= 0.045$ )<sup>[11]</sup>. Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada da sefoperazon-sulbaktam ve amikasin kombine tedavisiyle imipenem-silastatin monoterapisi karşılaştırıldığında tedavi başarılarının benzer olduğu saptanmıştır<sup>[12]</sup>. Ülkemizde pediatrik febril nötropeni hastalarında yapılan iki farklı çalışmada da sırasıyla sefepim monoterapisinin seftazidim ve amikasin kombinasyonu kadar, karbapenem monoterapisinin piperasilin-tazobaktam ve amikasin kombinasyonu kadar etkili olduğu bulunmuştur<sup>[13,14]</sup>.

Öte yandan bazı çalışmalar kombinasyon tedavisinin üstünlüğünü vurgulamaktadır. Tamura ve arkadaşları tarafından yapılan, çok merkezli, randomize bir çalışmada hematolojik maligniteli febril nötropenik hastaların ampirik tedavisinde sefepim monoterapisi ile sefepim ve amikasin kombinasyonu karşılaştırıldı-

ğında 3. günde nötropenisi devam eden hastalarda yanıt oranı monoterapi ile %28 iken, kombinasyon tedavisi ile %45 olarak görülmüştür ( $p= 0.024$ )<sup>[15]</sup>. Ancak aynı çalışmada tüm hastalar değerlendirildiğinde başlangıç ampirik tedavide sefepim monoterapisinin kombinasyon tedavisi kadar etkin olduğu (sırasıyla, %33 ve %46,  $p= 0.065$ ); ancak ciddi nötropenik hastalarda daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır<sup>[15]</sup>.

Febril nötropeni tedavisinde birçok geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotik monoterapi için kullanılmıştır. Bu ajanların seçiminde antipsödomonal etkinlik tercih edilmektedir. Üçüncü kuşak sefalosporinlerden seftazidim, 4. kuşak sefalosporin olan sefepim, karbapenemlerden imipenem-silastatin ve meropenem, beta-laktamaz inhibitörlü antibiyotiklerden piperasilin-tazobaktam ve sefoperazon-sulbaktam monoterapide başarıyla kullanılabilir<sup>[5,16]</sup>. Yıllarca febril nötropenin ampirik tedavisinde seftazidim ve amikasin kombinasyonu altın standart olarak kullanıldığı için monoterapide de seftazidim uzun süre ön planda yer almıştır. Ancak seftazidim monoterapisi ile tip 1 beta-laktamazın indüklenebileceği ve seftazidimin etkinliğinin azalabileceği dikkate alınmalıdır<sup>[17]</sup>. Seftazidime karşı direnç gelişimi ve giderek artan boyutta sorun oluşturan genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz sentezleyen *Escherichia coli* ve *Klebsiella türlerinin* febril nötropenik hastalarda önemli bir etken olması, seftazidimin monoterapide kullanımını kısıtlamaktadır. Seftazidimden farklı olarak sefepim, imipenem ve meropenem, viridans streptokoklara ve pnömokoklara karşı mükemmel etkinliğe sahiptir<sup>[3]</sup>. Sefepim monoterapisinde seftazidim monoterapisine göre daha az vankomisin ihtiyacı olduğu gösterilmiştir<sup>[18]</sup>.

Kanserli ve febril nötropenik 411 hastada yapılan prospektif, randomize bir çift-kör çalışmada meropenem ile seftazidim karşılaştırılmış ve meropenem ile tedavi edilenlerde klinik yanıt seftazidim ile tedavi edilenlerden daha yüksek bulunmuştur<sup>[19]</sup>.

İsveç'te, çok merkezli, prospektif, hematolojik maligniteli 207 febril atakta yapılan bir çalışmada sefepim monoterapisi %40, imipenem-silastatin monoterapisi %51 başarı oranlarıyla istatistiksel olarak eşit etkinlik göstermiştir<sup>[20]</sup>.

Piperasilin-tazobaktam monoterapisinin de etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>[21-23]</sup>. Sefe-



pim ile piperasilin-tazobaktamı karşılaştıran prospektif, randomize çalışmalarda iki rejim arasında etkinlik açısından belirgin bir fark bulunamamıştır<sup>[22,23]</sup>. Sefoperazon-sulbaktam da, ateşli nötropenik hastaların ampirik tedavisinde monoterapide etkin ve güvenilir bir tedavi alternatifi olarak önerilmektedir<sup>[5,24]</sup>.

Yüksek doz parenteral siprofloksasinin ampirik tedavide etkili olabileceğini gösteren bir çalışma mevcut olmakla birlikte, genel kanı kinolon türevlerinin yatırılarak tedavisi uygun görülen hastalarda monoterapide kullanılmayacağı yönündedir<sup>[25]</sup>.

Mical Paul ve arkadaşları, ampirik monoterapide kullanılan beta-laktam antibiyotiklerin birbirleriyle karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmaları gözden geçirerek 33 çalışmayı içeren bir sistematik derleme ve meta-analiz çalışması yayınlamıştır<sup>[26]</sup>. Bu meta-analizin en dikkat çekici bulgusu sefepimin diğer beta-laktamlara göre daha yüksek mortalite oranına yol açmasıdır. Ayrıca, karbapenem kullanımı ile seftazidim ve karşılaştırılan diğer ilaçlara göre tedavi modifikasyonlarının daha az olduğu; fakat yan etki, özellikle psödomembranöz kolit oranının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Yenilenmiş Avrupa Febril Nötropeni Kılavuzuna göre; febril nötropenik hastaların ampirik tedavisinde beta-laktam monoterapisi, beta-laktam ve aminoglikozid kombine tedavisi kadar etkili kabul edilmekte ve monoterapi önerilmektedir<sup>[27]</sup>. Ancak dirençli gram-negatif infeksiyon şüphesinde, septik şok ve ciddi sepsisli hastada ampirik beta-laktam ve aminoglikozid kombinasyon tedavisi kullanılabilir.

Bizim çalışmamızda da başlangıç ampirik tedavide kombinasyon verilen grupta başarı oranı monoterapi grubuna göre daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (%92'ye karşılık %96,  $p=0.177$ ). Mortalite oranı da monoterapi grubunda daha yüksekti; fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi (%1'e karşılık %4,  $p=0.239$ ). Sonuçta, monoterapi ile kombinasyon tedavisi arasında antibiyotik yanıtı ve mortalite açısından fark bulunamadı. Oysa, monoterapi grubunda başlangıçta hipotansiyon tespit edilen olguların sayısı daha fazla ( $p=0.005$ ) ve başlangıç C-reaktif protein seviyeleri daha yüksekti ( $p\leq 0.001$ ). Daha önceki bir çalışmamızda bu risk faktörlerinin prognostik önemi olduğu gösterilmiştir<sup>[28]</sup>. Bu olumsuz özelliklere sahip olduğu halde monoterapi grubu-

nun kombinasyon tedavisi ile eşit etkinlikte olması monoterapinin gerçekten güvenilir olduğunu kanıtlamaktadır.

Monoterapi başladığımız olgularımızın %32'sinde ilerleyen günlerde tedavi modifikasyonu yapmak gerekti. Diğer çalışmalardan farklı olarak monoterapi başladığımız olgularımızdaki modifikasyonların başarısını analiz ettiğimizde aminoglikozid eklenenlerde tedavi başarısı modifikasyon yapılmayanlara göre daha düşüktü (%94'e karşılık %85,  $p=0.004$ ). Monoterapi grubunda tedavi yanıtı görülmediği için modifikasyon yapılan ataklar arasında aminoglikozid eklenerek modifikasyon yapılanlar ile karbapenem grubu bir antibiyotiğe değiştirilerek modifikasyon yapılanlar karşılaştırıldığında tedavi yanıtı iki grup arasında farklı değildi (%88'e karşılık %85,  $p=1.000$ ). Yapmış olduğumuz modifikasyonların bu analize göre tedavi sonucunu değiştirmemesi, bu hastalarda ateş sebebinin bakteriyel dışı infeksiyonlar veya infeksiyon dışı sebeplere bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda esas olarak başlangıç ampirik tedavide aminoglikozid ve beta-laktam kombinasyonu ile beta-laktam monoterapisi etkinlik yönünden karşılaştırılmış olmakla beraber monoterapi alan hastalarda ilerleyen günlerde aminoglikozid ekleyerek veya beta-laktam antibiyotiği karbapenem grubu bir antibiyotiğe değiştirerek yapılan modifikasyonların da etkinliği değerlendirildi. Ancak burada çalışmamızın bazı eksiklikleri bulunduğunu da göz önüne almak gerekmektedir. Öncelikle prospektif yapılmış bir çalışma olmadığı ve özellikle modifikasyonların yapıldığı gün konusunda tam bir standardizasyon sağlanmadığı için modifikasyonlarla ilgili değerlendirmemiz çok güvenilir olmayabilir. Yine de retrospektif bile olsa çok kapsamlı dışlama kriterleri kullanarak çalışma grupları oluşturduğumuz ve çok geniş sayıda hasta aldığımız için monoterapi ve kombinasyon tedavilerinin etkinliklerinin karşılaştırılmasını daha güvenilir kabul edebiliriz. Nitekim, bulgularımız çok merkezli, prospektif, randomize çalışmaların sonuçlarıyla da uyumlu bulunmuştur.

Febril nötropenik hastaların başlangıç ampirik tedavisinde monoterapinin kombinasyon tedavisi kadar etkin olduğu bir kez daha kendi hastalarımız için doğrulanmıştır. Çalışmamız homojen olmayan; fakat çoğunluğu düşük riskli olan hastalardan oluşmuştur. İnfeksiyon risklerine veya altta yatan hastalıklara göre gruplandırılmış hasta gruplarında prospektif, randomize klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Başlangıç ampirik tedavinin seçimi kadar, izlem sırasında tedaviye yanıt alınmadığı durumlarda yapılacak modifikasyonlar ve zamanlaması konusunda da farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Modifikasyonların zamanı ve antimikrobiyal ajanın seçimi ile ilgili yapılacak olan çalışmalar febril nötropenin tedavisine yeni bir ışık tutacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Quadri TL, Brown AE. Infectious complications in the critically ill patient with cancer. *Semin Oncol* 2000;27:335-46.
2. Donnelly JP, De Pauw BE. Infections in the immunocompromised host: General principles. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005:3421-32.
3. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.
4. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21<sup>st</sup> century. *Cancer* 2005;103:1103-13.
5. Febril Nötropeni Çalışma Grubu. Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu. *FLORA* 2004;9:5-28.
6. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: Systematic review and meta-analysis. *British Med J* 2003;326:1111.
7. Furno P, Bucaneve G, Del Favero A. Monotherapy or aminoglycoside containing combinations for empirical treatment of febrile neutropenic patients: A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2002;2:231-42.
8. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038-51.
9. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Gentile G, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empirical therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001;33:1295-301.
10. Akova M, Akan H, Korten V, Biberöglü K, Hayran M, Unal S, et al. Comparison of meropenem with amikacin plus ceftazidime in the empirical treatment of febrile neutropenia: A prospective randomised multicentre trial in patients without previous prophylactic antibiotics. *Meropenem Study Group of Turkey. Int J Antimicrob Agents* 1999;13:15-9.
11. Hung KC, Chiu HH, Tseng YC, Wang JH, Lin HC, Tsai FJ, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empirical therapy for neutropenic fever in children with malignancy. *J Microbiol Infect* 2003;36:254-9.
12. Ozyilkan O, Yalcintas U, Baskan S. Imipenem-cilastatin versus sulbactam-cefoperazone plus amikacin in the initial treatment of febrile neutropenic cancer patients. *Korean J Intern Med* 1999;14:15-9.
13. Coraçıoğlu F, Sarper N. Cefepime versus ceftazidime + amikacin as empirical therapy for febrile neutropenia in children with cancer: A prospective randomized trial of the treatment efficacy and cost. *Pediatr Hematol Oncol* 2005;22:59-70.
14. Yıldırım I, Aytac S, Ceyhan M, Cetin M, Tuncer M, Cengiz AB, et al. Piperacillin/tazobactam plus amikacin versus carbapenem monotherapy as empirical treatment of febrile neutropenia in childhood hematological malignancies. *Pediatr Hematol Oncol* 2008;25:291-9.
15. Tamura K, Imajo K, Akiyama N, Suzuki K, Urabe A, Ohyahiki K, et al. Randomized trial of cefepime monotherapy or cefepime in combination with amikacin as empirical therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2004;39:15-24.
16. Ramphal R. Is monotherapy for febrile neutropenia still a viable alternative? *Clin Infect Dis* 1999;29:508-14.
17. Johnson MP, Ramphal R. Beta-lactam-resistant enterobacter bacteremia in febrile neutropenic patients receiving monotherapy. *J Infect Dis* 1990;162:981-3.
18. Owens RC, Owens CA, Holloway WJ. Reduction in vancomycin consumption in patients with fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2000;31:291.
19. Feld R, DePauw B, Berman S, Keating A, Ho W. Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: A randomized, double-blind trial. *J Clin Oncol* 2000;18:3690-8.
20. Cherif H, Björkholm M, Engervall P, Johansson P, Ljungman P, Hast R, et al. A prospective randomized study comparing cefepime and imipenem-cilastatin in the empirical treatment of febrile neutropenia in patients treated for haematological malignancies. *J Infect Dis* 2004;36:593-600.
21. Hess U, Bohme C, Rey K, Senn HJ. Monotherapy with piperacillin/tazobactam versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as an empirical therapy for fever in neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer* 1998;6:402-9.
22. Böhme A, Shah PM, Stille W, Hoelzer D. Piperacillin/tazobactam versus cefepime as initial empirical antimicrobial therapy in febrile neutropenia patients: A prospective randomized pilot study. *Eur J Med Res* 1998;3:324-30.
23. Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, Laverdiere M, Schwarzer AP, Segal BH, et al. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2006;43:447-59.
24. Winston DJ, Bartoni K, Bruckner DA, Schiller GJ, Territo MC. Randomized comparison of sulbactam/cefoperazone with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients. *Clin Infect Dis* 1998;26:576-83.

25. Giamarellou H, Bassaris HP, Petrikos G, Busch W, Voulgaris M, Antoniadou A, et al. Monotherapy with intravenous followed by oral high-dose ciprofloxacin versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as initial empiric therapy for granulocytopenic patients with fever. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3264-71.
26. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:176-89.
27. Drgona L, Paul M, Bucaneve G, Calandra T, Menichetti F. The need for aminoglycosides in combination with beta-lactams for high-risk, febrile neutropenic patients with leukemia. *Eur J Cancer* 2007;43(Suppl 5):13-22.
28. Gencer S, Salepci T, Ozer S. Evaluation of infectious etiology and prognostic risk factors of febrile episodes in neutropenic cancer patients. *J Infect* 2003;47:65-72.

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Do. Dr. Serap GENÇER

Kořuyolu İbrahimaga Zaviyesi Sokak

Leylak Apartmanı No: 17/8

34718 Kadıköy, İstanbul-Türkiye

E-posta: segencer@tnn.net