

Son Bir Yılda Febril Nötropeni'de Antibakteriyel Tedavi Konusunda Neler Oldu?

Dr. Murat Akova

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara

Geçtiğimiz bir yıl içinde febril nötropenik hastaların empirik antibakteriyel tedavisi konusunda yeni kanıtlar elde edilmiştir. Bu konuda yapılan çok sayıda çalışmadan bazıları aşağıda özetlenmiştir.

1. Beta-laktam monoterapisi beta-laktam ve aminoglikozid kombinasyon tedavisine kıyasla üstün mü?

Kaynak: Paul M, Soares-Weiser S, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta-lactam aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. **British Medical Journal** 2003;326:1111

Bu çalışmada araştırmacılar 7807 hastayı içeren toplam 47 araştırmanın meta analizini gerçekleştirmişler. Dokuz çalışmada aynı beta-laktam antibiyotik tek başına veya bir aminoglikozidle kombine halde kullanılmış. Çalışmada primer sonuç olarak takip süresi sonunda ve empirik tedavi kesildikten 30 gün sonrasında ölüm alınmış. Sekonder sonuçlar olarak tedavi başarısızlığı (ölüm, enfeksiyonun sürmesi veya kötüleşmesi ve antibiyotik tedavisinde modifikasyon yapılması), bakteriyel ve fungal süperenfeksiyonlar ve yan etkiler araştırılmış. Hastalar önceden hematolojik kanseri olanlar, ağır nötropeni olanlar ($<100/\text{mm}^3$), bakteremik olanlar, kanıtlanmış enfeksiyonu olanlar ve *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonu olanlar olmak üzere beş alt grupta değerlendirilmiş.

Primer sonuç olan ölüm, monoterapi veya kombinasyon tedavisi alan grupta benzer bulunmuş (relatif risk-RR- 0.85, %95 güven aralığı-CI- 0.72-1.02). Fatalite açısından yukarıda sayılan beş subgroup hastanın hiçbirinde de fark saptanmamış.

Tedavi başarısı açısından monoterapi grubu daha avantajlı saptanmış. Ancak değerlendirilen çalışmalar arasında belirgin bir heterojenliğin de olduğu gözlenmiş. Aynı beta-laktam antibiyotiklerin monoterapi ve kombinasyon tedavisi içinde kıyaslandığı toplam 9 çalışmada tedavi başarısı açısından bir farklılık saptanmazken, farklı beta-laktam antibiyotiklerin kıyaslandığı 38 çalışmada tedavi başarısı monoterapi alan grupta belirgin olarak farklı bulunmuş. Alt grup analizinde kanıtlanmış enfeksiyonu olan ve hematolojik kanerli hastalarda monoterapi belirgin olarak üstün saptanmış.

Süperenfeksiyon gelişimi açısından monoterapi veya kombinasyon tedavisi alan hastalar arasında bir fark saptanmazken, yan etkiler kombinasyon tedavisi uygulanan hastalarda belirgin derecede daha sık saptanmış.

Sonuç olarak, bu metaanalizin sonuçları geniş spektrumlu betalaktam antibiyotiklerle yapılan monoterapiyi desteklemektedir. Monoterapi gerek tedavi başarısı, gerekse daha az yan etkiye neden olması açısından üstün bulunmuştur. Bu sonuçlar, kombinasyon tedavisine destek olarak sunulan “geniş spektrum”, “sinerjistik etki”, “direncin önlenmesi” gerekçelerinin aksine kanıt oluşturmaktadır. Öte yandan bu çalışmada monoterapi olarak genellikle geniş spektrumlu, “yeni” beta-laktam antibiyotiklerden birinin (karbapenem, seftazidim, sefepim veya pipersilin-tazobaktam) kullanımı, kombinasyon tedavisinde ise “eski” bir üreidopenisilin veya sefalosporinin bir aminoglikozidle kombine halde kullanılmış olması dikkat çekicidir. Bu sonuçlara dayanarak “eski” beta-laktam antibiyotiklerin tek başına veya aminoglikozidlerle kombine halde febril nötropenik atakların empirik tedavisinde kullanılmaması önerilmelidir.

Son olarak bu metaanalize ülkemizden yapılmış toplam 5 çalışmanın da (Ağaoğlu 2001, Akova 1999, Dinçol 1998, Düzova 2001, Özyılkan 1999) dahil edildiğini hatırlatmakta yarar var.

Bu konudaki diğer yayınlar:

- 1) Gorschluter M, Hahn C, et al. Piperacillin-tazobactam is more effective than ceftriaxone plus gentamicin in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: a randomized comparison. *Support Care Cancer*. 2003;11:362-70.
- 2) Link H, Bohme A, Cornely OA, et al; Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO); Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients—guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol*. 2003 Oct;82 Suppl 2:S105-17.
- 3) Raad II, Escalante C, Hachem RY, et al. Treatment of febrile neutropenic patients with cancer who require hospitalization: a prospective randomized study comparing imipenem and cefepime. *Cancer*. 2003;98:1039-47.
- 4) Fleming DR, Ziegler C, Baize T, Mudd L, Goldsmith GH, Herzig RH. Cefepime versus ticarcillin and clavulanate potassium and aztreonam for febrile neutropenia therapy in high-dose chemotherapy patients. *Am J Clin Oncol*. 2003;26:285-8.
- 5) Klastersky JA. Use of imipenem as empirical treatment of febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;21:393-402.

6) Tamura K, Matsuoka H, Tsukada J, et al. Kyushu Hematology Organization for Treatment (K-HOT) Study Group. Cefepime or carbapenem treatment for febrile neutropenia as a single agent is as effective as a combination of 4th-generation cephalosporin+aminoglycosides: comparative study. *Am J Hematol*. 2002;71(4):248-55.

2. Başlangıçtaki geniş spektrumlu empirik antibiyotik tedavisine rağmen ateşi düşmeyen hastaların tedavisine empirik vankomisin eklemek gerekli mi?

Kaynak: Cometta A, Kern WV, De Bock R, et al. for International Antimicrobial Therapy Group of the European Organization for Research Treatment of Cancer. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. **Clinical Infectious Diseases** 2003;37:382.

Klinikte febril nötropenik hastaların tedavisinde sıklıkla yapılan bir uygulamanın doğruluğunu sorgulayan, ileriye dönük ve çift-kör biçimde yapılan bu çalışmada başlangıçtaki empirik piperasilin-tazobaktam monoterapisine karşın 48-60 saat içinde ateşi düşmeyen hastalara empirik olarak vankomisin verilmesinin ateşi düşürmede etkili olup olmadığı araştırılmış. Ülkemizden toplam üç merkezin de (Ankara Tıp Hematoloji, Hacettepe ve Marmara Erişkin İnfeksiyon Hastalıkları) yüksek hasta sayısı ile (toplam 153 hasta) katkıda bulunduğu bu çalışmada 763 değerlendirilebilir hastadan 165'i plasebo veya vankomisin almak üzere randomize edilmiş. Hastaların dağılımı ve sonuçlar Şekil 1'de gösterilmiştir.

Çalışma sonucunda vankomisin alan hastaların 82(%95)'sinde, placebo alan hastaların ise 73 (%92)'ünde ateşin düştüğü saptanmış (p=0.52). Ateşin düşme süresi açısından da her iki grup arasında her hangi bir farklılık gösterilememiş. Hastaların takibinde ek gram-pozitif infeksiyon ortaya çıkma oranı ile empirik amfoterisin B alanların oranları arasında da farklılık saptanmamış. Antibiyotiğe bağlı yan etkiler vankomisin alan grupta (n=9), placebo grubuna (n=3) kıyasla belirgin olarak daha fazla saptanmış.

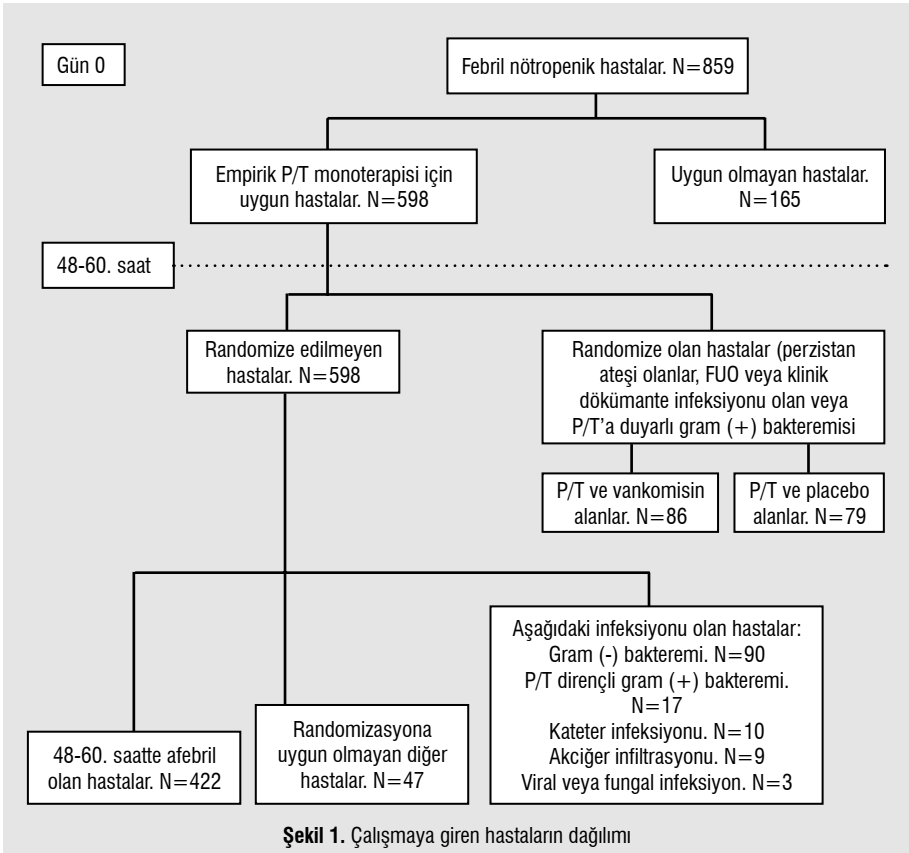
Sonuç olarak bu çalışma empirik tedaviye rağmen ateşi düşmeyen hastalarda gram-pozitif etkenlere bağlı bir infeksiyon odağı gösterilmeksizin vankomisin ilavesinin ek bir yarar sağlamadığına işaret etmektedir.

3. Düşük riskli nötropenik hastalarda oral antibiyotik uygulaması ve hastaneden erken taburcu etme güvenilir ve etkili bir tedavi yöntemi midir?

Kaynak: Innes HE, Smith DB, O'Reilly SM, et al. Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile

neutropenia in patients with cancer: a prospective randomised controlled single centre study. **British Journal of Cancer** 2003;89:43.

Düşük riskli febril nötropenik hasta grubundaki 102 hastadaki 126 febril nötro-peni epizodunun incelendiği bu çalışmada, hastaların %42'si küçük hücreli akciğer kanseri, %29'u göğüs kanseri, %5'i lenfoma, %4'ü testis kanseri, ve %20'si de diğer kanser türleri olarak tanı almış. Otolog transplantasyonlu hastalar, çalışma öncesi 7 günlük sürede antibiyotik tedavisi almış olanlar çalışma dışı bırakılmış. Hastalar 2 X 750 mg siprofloksasin ve 3 X 625 mg amoksisilin-klavulanat'ı 5 gün süreyle alacak ve mümkün olan en kısa zamanda hastaneden taburcu edilecek şekilde veya 3 X 80 mg gentamisin ile 3 X 4.5 g piperasilin-tazobaktam'ı hastanede yatarak alacak şekilde randomize edilmişler. Çalışmada başarı kriteri olarak, başlangıçtaki antibiyotik tedavisi değiştirilmeden ateşin düşmesi, semptomların kaybolması ve 7 gün içinde tekrarlamaması, hastanede kalma süresi ve antibiyotik toksisitesi kıyaslanmış.



Şekil 1. Çalışmaya giren hastaların dağılımı

Bu ölçütlere göre kıyaslandığında her iki tedavi rejimi arasında belirgin bir fark saptanmamış. Oral tedavi alan grubun ortalama hastanede kalma süresi 2 gün (1-16 gün) iken, parenteral tedavi alan grupta bu süre 4 gün (2-8 gün) olarak saptanmış. İntravenöz grupta bir ölüm, oral grupta ise antibiyotiğe bağlı ishal (%21), bulantıkusma (%7.6), antibiyotik toksisitesi (% 0.8, bir hasta) saptanmış.

Sonuç olarak bu çalışma, iyi seçilmiş febril nötropenik hasta gruplarında oral tedavinin iyi bir tedavi alternatifi olduğuna ek kanıt oluşturmaktadır.

Bu konudaki diğer yayınlar:

- 1) de Lalla F. Outpatient therapy for febrile neutropenia: clinical and economic implications. *Pharmacoeconomics*. 2003;21:397-413.
- 2) Paganini H, Gomez S, Ruvinsky S, et al. Outpatient, sequential, parenteral-oral antibiotic therapy for lower risk febrile neutropenia in children with malignant disease: a single-center, randomized, controlled trial in Argentina. *Cancer*. 2003; 97:1775-80.
- 3) Park JR, Coughlin J, Hawkins D, Friedman DL, Burns JL, Pendergrass T. Ciprofloxacin and amoxicillin as continuation treatment of febrile neutropenia in pediatric cancer patients. *Med Pediatr Oncol*. 2003;40:93-8.
- 4) Holdsworth M, Hanrahan J, Albanese B, Frost J. Outpatient management of febrile neutropenia in children with cancer. *Paediatr Drugs*. 2003;5:443-55.