

## Düşük Riskli Febril Nötropeni Hastalarında Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi: Hacettepe Deneyimi

Gülşen Özkaya Şahin, Yeşim Çetinkaya Şardan, Ömrüm Uzun, Serhat Ünal, Murat Akova

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara

**Giriş ve Amaç:** Kemo/radyoterapi sonrası gelişen nötropenin en ciddi komplikasyonu olan febril nötropenide (FEN), tedavi yaklaşımı risk değerlendirmesine göre yapılmalıdır. Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk indeks skoruna göre düşük risk grubunda bulunan FEN olgusuna antipsödomonal etkinliği olan bir beta-laktamla monoterapi ya da per oral amoksisilin-klavulonat (CAM) artı siprofloksasinden oluşan ikili tedavi uygulanabilir. FEN atağının oral CAM artı siprofloksasinle tedavisinde başarı oranı %80'in üzerindedir. Mart 2004-Ocak 2005 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi servislerinde düşük riskli FEN tanısı ile izlenmiş olan hastaların retrospektif analizinde hastaların demografik özellikleri, altta yatan malign hastalık, tanı anındaki nötrofil sayısı, nötropeni süresi, tedaviye yanıt durumu ve varsa infeksiyon odağı belirlenmiştir.

**Sonuçlar:** Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 52 yıldır (20-76 yıl) ve hastaların %75'i kadındır (18 hasta). Olguların %79'unda (19 hasta) solid tümör mevcuttur. Hastaların tanı anındaki nötrofil sayısı 198 hücre/mm<sup>3</sup> (0-618 hücre/mm<sup>3</sup>) ve ortalama nötropeni süresi ise 3.6 gündür (1-12 gün). Hastaların %87'sine (21 hasta) CAM artı siprofloksasin tedavisi, geri kalanına da antipsödomonal beta-laktam monoterapi uygulanmıştır. İki olguda tedaviye yanıt alınamamıştır. Bu olgular hematolojik malignansisi olan, derin nötropenik (nötrofil sayısı <50 hücre/mm<sup>3</sup>) ve nötropeni süresi >10 gün olan hastalardır. Yanıt alınan olgularda ateş ortalama olarak 2.8 günde (1-10 gün) düşmüştür. İki hastada infeksiyon odağı olarak üriner sistem saptanmıştır.

**Yorum:** Bu çalışmada antimikrobiyal tedaviye yanıt %92 başarı ile elde edilmiştir. Altta yatan malign hastalık, tanı anındaki nötrofil sayısı ve nötropeni süresinin tedaviye yanıt üzerine etkilerini değerlendirmek için daha fazla sayıda hastayı kapsayan çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Otolog ve Allojeneik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Febril Nötropeni Tedavisi

Gülsan Sucak, Zeynep Arzu Yegin, Münici Yağcı, Özlem Güzel, Şule Boyacı, Esin Şenol

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümü, Ankara*

Merkezimizde kök hücre nakli yapılan hastalarda febril nötropeni atağı(FNA) sırasında ilk basamakta Piperasillin-Tazobactam ve Amikasin antibiyotik kombinasyonu tercih edilmektedir.Bu çalışmada KHN yapılan 32 hasta ve 30 FNA geriye dönük olarak incelendi. Otolog kök hücre nakli (OKHN) yapılan ve FNA gelişen 16 hastanın 9 unda (%56,25) tedaviye Piperasillin-Tazobactam ve Amikasin ile başlandı.2 hastada (%12,50) ateş yanıtı sağlandı. 5 hastada (%31,25) ateş yanıtı alınamadı ve Karbapenem e geçildi. 9 hastada (%56,25) ise eşlik eden kateter enfeksiyonu nedeniyle Glikopeptid eklendi. 4 hastada (%44,44) Piperasillin-Tazobactam-Amikasin ve Glikopeptid ile ateş yanıtı sağlandı. Karbapenem e geçilen grupta 3 hastada (% 60) ateş yanıtı alınamayarak Glikopeptid eklendi ve ateş yanıtı alındı. 1 hastada (%20) fungal pnömoni nedeniyle antifungal tedavi eklendi ve ateş yanıtı alındı. 1 hastada (%20) Glikopeptid ve antifungal kombine tedavisi ile ateş yanıtı alındı..Allojeneik kök hücre nakli (AKHN) yapılan 16 hastada gelişen 14 FNA incelendiğinde hastaların tümünde ilk basamakta Piperasillin-Tazobactam ve Amikasin tercih edildi. 1 hastada (%7,14) ilk basamak tedavi ile ateş yanıtı sağlandı. 5 hastada (%35,71) hastada ilk basamak tedavi ile ateş yanıtı alınamayarak Karbapenem e geçildi. 2 hastada (%14,28) hastada bu tedavi ile ateş yanıtı alındı. 3 hastada (%21,42) kateter enfeksiyonu ve/veya fungal pnömoni nedeniyle tedaviye Glikopeptid ve ateş yanıtı alınamayarak antifungal tedavi eklendi. Piperasillin-Tazobactam ve Amikasin alan 8 hastada (%57,14) kateter enfeksiyonu nedeniyle tedaviye Glikopeptid eklendi. 1 hastada (%7,14) hastada bu tedavi ile ateş yanıtı sağlandı.3 hastada (%21,42) Piperasillin-Tazobactam-Amikasin ve Glikopeptid tedavisine ateş yanıtı alınamayarak antifungal tedavi eklendi. 1 hastada (%12,50) Piperasillin-Tazobactam ve Amikasin tedavisi kesilerek Karbapenem e geçildi ve ateş yanıtı sağlandı. 3 hastada (%37,50) hastada Karbapenem ve Glikopeptid tedavisine ateş yanıtı alınamadı, fungal pnömoni nedeniyle tedaviye antifungal eklendi.

## Febril Nötropenili Hastalarda Meropenem ve Tobramisin Tedavisinin Piperasilin/tazobaktam ve Amikasin Tedavisi ile Retrospektif Karşılaştırılması

Zahit Bolaman<sup>1</sup>, Gürhan Kadıköylü<sup>1</sup>, Sabri Barutca<sup>2</sup>, İrfan Yavaşoğlu<sup>1</sup>,  
Nezih Meydan<sup>2</sup>

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, <sup>1</sup>Hematoloji,  
<sup>2</sup>Onkoloji Bilim Dalları, Aydın

**Giriş:** Kanserli nötropenik hastalarda başlıca morbidite ve mortalite nedeni enfeksiyondur.

**Amaç:** Hematolojik malign hastalığı veya solid tümörü olan febril nötropenili hastalarda ampirik meropenem ve tobramisin (MT) ile Piperasilin/tazobaktam ve amikasin (PTA) tedavisinin etkinliğini retrospektif olarak karşılaştırmaktır.

**Yöntem:** Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dallarında yatan febril nötropenili (mutlak nötrofil sayısı  $<500/\text{mm}^3$  ve ateş  $>38\text{ }^\circ\text{C}$ ) 61 hastadaki (30 erkek, 31 kadın, yaş ortalaması  $56\pm 19$ ) 97 atakta ampirik olarak MT ile PTA etkinliği araştırıldı. 52 hastada hematolojik malignite ve 9 hastada solid tümör mevcuttu. MT gurubu 54; PTA gurubu 43 febril atağı içermektedir. Genel durumu kötüleşen, kültürlerinde stafilokok üreyen, hipotansiyon (TA $<90$  mmHg) veya 5.günde tedaviye yanıt elde edilemeyen hastalara teikoplanin 1.gün 800 mg daha sonra 400 mg /gün İV olarak eklendi. Teikoplanin tedavisi sonrası 5-7.günde ateşi kontrol altına alınamayan veya kültürlerinde üreme olan hastalara Amfoterisin B 0.6-0.8 mg/kg İV infüzyon ile başlandı. Tüm hastalara büyüme faktörü uygulandı.

**Bulgular:** 5.gün tedavi sonunda MT gurubunda %46.3, PTA gurubunda ise %53.5 yanıt elde edildi ( $p>0.05$ ). Enfeksiyona bağlı ölüm oranları MT gurubunda %11, PTA gurubunda ise %21 idi ( $p>0.05$ ). MT gurubundaki hastaların %50'sine teikoplanin, %22'sine amfoterisin B eklenirken PTA gurubunda bu oranlar %42 ve %14 idi ( $p>0.05$ ). Mikro-organizma saptanma oranları MT gurubunda %24, PTA gurubunda ise %49'du. Koagülaz negatif stafilokok (19 hasta) ve E.coli (6 hasta) en çok üreyen mikro-organizmalardı. Pnömoni (25 hasta) ve sepsis (24 hasta) en sık saptanan enfeksiyon odaklarıydı. Büyüme faktörü kullanım süresi MT gurubunda  $8\pm 5$  gün, PTA gurubunda  $9.7\pm 6.6$  gün, nötropenik ateşte kalış süresi MT gurubunda  $6.2\pm 4.4$  gün, PTA gurubunda  $7.2\pm 5.3$  gün idi ( $p>0.05$ ). MT ve PTA gurubunda başlıca yan etkiler raş, bulantı-kusma ve ishal idi.

**Sonuç:** Hematolojik malign hastalığı olan veya solid tümürlü febril nötropenili hastalarda MT ve PTA tedavisi etkinlik, mortalite ve nötropenik ateşten çıkış süreleri bakımından bir fark oluşturmamaktadır.

## Solid Tümörlü Hastalarda Febril Nötropenik Atakta Piperasilin Tazobaktam Kullanımı: SDÜ Tıbbi Onkoloji Febril Nötropeni Deneyimi

Hasan Şenol Coşkun, Güçhan Alanoğlu, Dilek Coşkun, Güler Yaylı, Ali Adiloğlu, İnci Ergürhan İlhan

*Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Isparta*

*Zehra Ulusoy Onkoloji Merkezi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Mikrobiyoloji Bilim Dalı, Isparta*

**Amaç:** Febril nötropeni, onkolojik pratikte en sık rastlanılan acil durumdur. Solid tümörlü hastalarda karşılaşılan nötropenik ataklar nispeten daha düşük riskli bir grup olup monoterapi ile sık olarak tedavi edilmektedir. Özellikle akciğer tutulumu olan ve kanseri kontrol altında olmayan hastalarda nötropenik atağın mortalitesi artmaktadır. Çalışmada monoterapinin etkinliği değerlendirildi.

**Metod:** Çalışmada 25 solid tümörlü hastada saptanan 35 nötropenik atağın tedavisi retrospektif olarak değerlendirildi.

**Sonuç:** Hastaların 11'i erkek 14'ü kadındı. Yaşları ortalama 53 yıl (24-81) bulundu. En sık tanı olarak akciğer kanseri 5 olguda belirlendi. Hastaların tanı anındaki ortalama lökosit sayısı  $1500/\text{mm}^3$ , nötrofil sayısı  $200/\text{mm}^3$ , hemoglobin 9,2 gr/dl, hematokrit %29.7 olarak saptandı. Hastaların 10'nda klinik enfeksiyon odağı (6 akciğer, 1 idar yolları, 1 özafagus ve 2 cilt) vardı. 6 kan, 1 idrar ve 1balgam kültüründe olmak üzere toplam 8 olguda anlamlı kabul edilen mikrobiyolojik dokümantasyon yapıldı. İki *E. coli*, 1 *K. pneumoniae*, 3 koagülaz negatif *staphylococ*, 1 *S. aureus*, 1 *S. viridanse* üretildi. Hastalara başlangıç tedavisi olarak 24 atakta piperasilin tazobaktam, 6 olguda sefepim, 3olguda karbopenem ve 2 olguda diğer ilaçlar başlanmıştı. Hastaların ateş cevapları ortalama 3.5 günde elde edildi. Nötrofil sayıları ortalama 3 günde (1-20)  $1000/\text{mm}^3$  üzerine çıktı. Atakların 22'sinde (%62.8) modifikasyon gerekmeden ateş cevabı sağlandı. 13 atakta ise modifikasyon gerekli oldu. Piperasilin alan olgularda modifikasyonsuz cevabı 17/22 (%77.2) olarak belirlendi. Modifikasyon; 7 atakta aminoglikozid eklenmesi, 2 karbopenemlere geçilmesi, 3 glikopeptid eklenmesi ve 1 antifungal eklenmesi şeklinde yapıldı. Altı atakta ikinci bir modifikasyon yapılması gerektiği. Hastaların ortalama yatış süreleri 8.8 gün (5-17) olarak bulundu. Ataklar sırasında biri evre 4 olan akciğer kanseri diğeri refrakter lenfoma olan iki olgu kaybedildi.

**Tartışma ve Yorum:** Solid tümörlü hastalarda febril nötropeni nispeten düşük risk taşımakla beraber alta yatan hastalığın durumu mortalite önemli rol almaktadır. Monoterapi olarak piperasilin tazobaktam etkili bir seçenektir.

## Yüksek Riskli Febril Nötropenik Hematolojik Kanser Hastalarında, Kısa Süreli (KS) (Dört Gün) veya Uzun Süreli (US) İseпамisin ile Kombine Edilen Sefepim Tedavisi; Prospektif, Randomize, Çok Merkezli Bir Çalışma

H. Akın<sup>1</sup>, V. Korten<sup>1</sup>, H. Akan<sup>2</sup>, İ. Aydoğdu<sup>3</sup>, E. Şenol<sup>4</sup>, S. Dinçer<sup>5</sup>, A. Keskin<sup>6</sup>, R. Öztürk<sup>7</sup>, L. Üндar<sup>8</sup>, F. Büyükkeçeci<sup>9</sup>, M. Akova<sup>10</sup>, ve Febril Nötropeni Çalışma Grubu

<sup>1</sup>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, <sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

<sup>3</sup>İnönü Üniversitesi Tıp fakültesi, Malatya, <sup>4</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara,

<sup>5</sup>Numune Hastanesi, Ankara, <sup>6</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Denizli,

<sup>7</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul,

<sup>8</sup>Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Antalya,

<sup>9</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir,

<sup>10</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara

**Amaç:** Febril nötropenin empirik tedavisinde, sefepim ile birlikte günde bir kez verilen isepamisin'in kısa süreli (KS) (dört gün) veya uzun süreli (US) kullanımının etkinlik ve güvenilirliğinin karşılaştırılması.

**Metodlar:** Şubat 2002 ile Şubat 2003 tarihleri arasında, Türkiye çapında 10 ayrı merkezden toplam 134 erişkin nötropenik ateşli hematolojik kanseri olan hasta, sefepim (2 gr/günde üç kez) ile birlikte isepamisin (15 mg/kg/günde bir kez) kombinasyonunu ya dört günlüğüne ya da daha fazla süre ile almak üzere randomize edildi. Febril atakların sınıflandırılması ve tedaviye yanıt 'Immunocompromised Host Society' tarafından yayınlanmış kılavuzlara uygun olarak değerlendirildi. Kısa süreli tedavinin uzunluğu empirik tedavide erken değişikliklerden kaçınmak için dört gün olarak belirlendi.

**Sonuçlar:** Toplam 119 hasta etkinlik değerlendirmesi için uygun bulundu (58 KS, 61 US). Altta yatan hastalıkların dağılımı şu şekilde idi; AML (86), ALL (22), KİT (2), lenfoma (7), diğer hematolojik maligniteler (2). US kolda ortanca isepamisin tedavi süresi 10 (4-21) gün idi. İnfeksiyon belirlenmesi 33 (%28) atakta mikrobiyolojik olarak ve 7 (%6) atakta ise klinik olarak yapıldı. Bütün olarak bakıldığında, değişikliğe gerek olmaksızın başarı oranı KS kolda %50, US kolda %49 olarak tespit edildi. Ateş yanıtı süresi ortalama olarak KS kolda 3.8±2.5 gün, US kolda ise 4.1±3.1 gün (p>0.05) olarak bulundu. Başlangıç rejimine antiviral ve/veya antifungal eklenmesi, başarıyı KS kolda %60'a, US kolda ise %57'e yükseltti. Tek mikroorganizma ile gelişen gram negatif bakteremisi bulunan hastalarda, antibiyotik değişikliği yapılmaksızın başarı oranları KS kolda 5/7, US kolda 5/6 olarak bulundu. 'Intent to treat' analize alınan hastalarda KS kolda 19 hastada (%29), US kolda ise 22 hastada (%32) yan etkiler tespit edildi. Nefrotoksisite her iki kolda da nadir ve benzer oranlarda idi (4 hasta KS kolda, 2 hasta US kolda, p: 0.31). İnfeksiyona bağlı (kanamanın eşlik ettiği ya da etmediği) ölümler toplam 9 idi (4 KS, 5 US).

**Sonuç:** Yüksek riskli nötropenik hastalarda sefepim ile birlikte verilen kısa süreli isepamisin tedavisi, uzun süreli tedavi kadar etkin ve güvenli gözükmektedir.

## Kanserli Çocuklarda Nötropenik Ateş Ataklarında Lipozomal Amfoterisin B Kullanımının Etkinlik, Yan Etki ve Maliyet Yönünden Değerlendirilmesi

Funda Çorapçioğlu<sup>1</sup>, Nazan Sarper<sup>2</sup>, Yonca Anık<sup>4</sup>, Emine Zengin<sup>2</sup>, Murat Seringeç<sup>2</sup>, Emin Sami Arısoy<sup>3</sup>

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı; <sup>1</sup>Çocuk Onkoloji, <sup>2</sup>Çocuk Hematoloji ve <sup>3</sup>Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalları ve <sup>4</sup>Radyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli

**Amaç:** Bu çalışmada kanserli çocuklarda ateşli nötropenik ataklarda lipozomal amfoterisin B'nin (LAMB, AmBisome®) etkinlik, yan etki ve maliyet yönünden değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Metod:** Ocak 2003-Aralık 2004 tarihlerinde Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji ve Çocuk Hematoloji Bilim Dalları'nda izlenen kanserli çocuklarda tanımlanan 96 nötropenik ateş atağından, LAMB uygulanan 17 atak ileriye dönük olarak irdelenmiştir.

**Bulgular:** Fungal etken bu atakların %23,5'inde mikrobiyolojik ve/veya histopatolojik olarak belirlenmiştir. LAMB 1-5 mg/kg dozunda ortalama 14 (7-46) gün süreyle uygulanmıştır. LAMB tedavisi başarılı %94,1 (16 atak) olup yan etki olarak hipopotasemi (9 atak), serum kreatinin düzeyinde artış (2 atak), belirtsiz hipokalsemi (1 atak) ve alerjik reaksiyon (1 atak) gözlenmiştir. Yan etkiler geçici olup biyokimyasal bozuklukların tümü tedavinin sona ermesini izleyen ilk 5 günde düzelmiştir. Atak başına düşen ortalama toplam tedavi maliyeti 21.710,148 YTL (13.740,6 ABD Doları), toplam LAMB maliyeti 16.102,254 YTL (10.191,3 ABD Doları) saptanmış olup hastanede yatış süresi ve LAMB maliyeti, toplam tedavi maliyetini artıran etmenlerdi.

**Sonuç ve Yorum:** LAMB kanserli çocuklarda nötropenik ateş ataklarında etkin ve yan etkisi az, güvenilir bir antifungal ilaç olarak değerlendirilmiştir. LAMB maliyetinin üretim temelinde düşürülmesi, özellikle nefrotoksisite yönünden riskli hasta grubunda tüm hastaların bu ilaca ulaşmasına olanak sağlayacaktır.