

O-8	FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA SEFOPERAZON-SULBAKTAM KULLANIMI: TÜRKİYE DENEYİMİ
-----	---

Hamdi Akan

Febril nötropenik hastalarda uygun antibiyotik seçimi yapabilmek için eldeki mikrobiyolojik verilere dikkatle bakılırsa, göze çarpan birkaç nokta olduğu görülür. Bu olgularda mikrobiyolojik tanımlama olasılığı sınırlıdır (%20-40). Elde edilebilen izolatlar yıllar boyunca izlenirse gram-negatif mikroorganizmaların ön planda olduğu gözlenir. Bu ön planda olma sadece rakamsal olarak değil aynı zamanda mortalite oranının yüksek olması açısından da önemlidir. Son yıllarda kateter kullanımı, ciddi mukozit, antibakteriyel profilaksi gibi nedenlerle gram-pozitif mikroorganizmalarda giderek belirginleşen bir artış vardır. Ancak alfa hemolitik streptokoklar bir yana bırakılırsa, gram-pozitif mikroorganizmaların mortalite ve morbidite açısından gram-negatifler kadar önemli olmadığı görülür. Bu nedenle de başlangıç tedavilerinde genellikle gram-pozitiflere yönelik bir ajan kullanılmaz. Gram-negatiflere yönelik ajan tercihinde ise kaçınılmaz bir tercih unsuru, o ajanın *Pseudomonas*'lara etkili olmasıdır. Her ne kadar artık çoğu merkezde *Pseudomonas*, *E. coli* ve *Klebsiella*'dan az görülmeye başlanmışsa da bu ajanla oluşan sepsislerde mortalite çok yüksektir. Klasik olarak görülen diğer iki ajan olan *E. coli* ve *Klebsiella*'larda ise oldukça etkin çok sayıda antibiyotik olmasına rağmen, giderek artan bir sorun bu ilaçların kullanımında sınırlama getirmeye başlamıştır. Bu da genişletilmiş spektrumlu beta-laktamazlar ile oluşan dirençtir. Türkiyede de bazı merkezlerde bu bir sorun haline gelmektedir. Anaerob infeksiyonların febril nötropenik hastalardaki yeri belirsizdir. Oldukça düşük oranda görüldüğüne inanılsa da bakteriyolojik dokümantasyonun yeterli olmaması, bu ajanlara karşı tedavi yapılırken, klinik gözlemlere dayanarak karar verilmesine yol açmaktadır.

Tüm bu değerlendirmelerin ışığında sulbaktam/sefoperazon, amikasin ile kombine edildiği zaman gereken özellikleri taşıyan bir ajan olarak değerlendirilebilir. MRSA ve enterokoklar dışı gram-pozitiflere, Tip 1 beta-laktamaz üretenler hariç çoğu gram-negatif ve anaeroblara etkilidir. Febril nötropenik hasta grubunda yapılan uluslararası, çok merkezli randomize çalışmalarda da bu etkinlik gösterilmiştir ve sulbaktam-sefoperazon ile yurdumuzda da çeşili çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların az sayıda hasta ile yapılan ve kontrol grubu kullanılmayanları bir yana bırakılırsa dikkati çeken birkaç çalışma vardır.

Bu konuda yurtdışında yapılan en önemli iki çalışma Bodey ve arkadaşlarına aittir. Bir çalışmada 545 atakta etkinlik gösterilmiş, tedaviye yanıt %67-83 arasında değişmiş, altta yatan hastalığı düşük riskli olanlarda bu oran %83 olarak bulunmuştur. Bunun ardından yapılan kontrollü ve randomize bir çalışmada imipenem + vankomisin ile sulbaktam-sefoperazon + vankomisin karşılaştırılmıştır. Toplam 369 değerlendirilebilen atakta ise yanıt oranı her iki grupta %73 ve %74 olarak bulunmuştur. İmipenem 4 x 500 mg, sulbaktam-sefoperazon ise 3 x 2:1 g verilmiştir. Aynı şekilde düşük riskli hastalarda başarı oranı %86 ve %88'dir.

Yurdumuzda 1995 yılında iki çalışma yapılmıştır. Birinci çalışmada Akan ve arkadaşları açık, randomize, kontrollü bir çalışmada 106 atakta 2 x 2 g sulbaktam-sefoperazon ve amikasin ile 3 x 2 g seftazidim + amikasin karşılaştırmıştır. İlk 72 saatte başarı %57 ve %73'tür. Beş gün ateşsiz kalma oranı ise %52 ve %69'dur. Tedavinin modifiye edilme oranları ise %42.4 ve % 25.4'tür. Bu sonuçlara bakılırsa sulbaktam-sefoperazon daha üstün görülmekte ise de istatistiki olarak farklılık bulunamamıştır. Çalışmada ciddi bir yan etki saptanmamıştır. Akova ve arkadaşları ise 84 olguda benzeri bir çalışma yapmışlardır. 4 x 1 g sulbaktam-sefoperazon ve 4 x 1.5 g seftazidim, amikasin ile birlikte verilmiştir. Başarı oranları %72 ve %75 olarak bulunmuştur. Modifikasyon oranları ise seftazidim + amikasin grubunda daha fazladır. İlginç bir veri ise tedavi maliyetleri sulbaktam-sefoperazon grubunda 1347, seftazidim + amikasin grubunda ise 1408 ABD dolarıdır. Her iki çalışmada da sulbaktam-sefoperazon klinik kullanımda başarılı bulunmuştur. Kurt ve arkadaşları 1997'de yaptığı çalışmada ise toplam 58 atak izlenmiş olup, bu olguların hepsi solid tümörlü yani düşük riskli hastalardır. Sadece 18 hasta nötropenikti. Bunlara sulbaktam-sefoperazon monoterapisi verilmiş ancak 38 olguda tobramisin eklenmesi gerekli olmuştur. Sonuç olarak nötropenik olgularda monoterapinin başarısının düşük olduğu ve tobramisin eklenmesi gerektiği görülmüştür (p < 0.001). Özyılkan ve arkadaşları 1999 çalışmasında ise nötrofil sayısı 1000/µL altında olan 30 febril nötropenik olguda imipenem/silastatin ile sulbaktam-sefoperazon karşılaştırılmıştır ve başarı oranı her iki grupta da %60 olarak bulunmuştur. Hiçbir çalışmada majör yan etki yoktur. Bu verilerin ışığında sulbaktam-sefoperazon, febril nötropeni endikasyonunda özellikle beta-laktamaz direncinin sık görüldüğü hastanelerde uygun bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır.