

FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA TEK MERKEZLİ RANDOMİZE BİR ÇALIŞMADA SULBAKTAM /SEFOPERAZON + AMİKASİN İLE SEFTAZİDİM + AMİKASİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

A SINGLE CENTER RANDOMIZED STUDY COMPARING THE EFFICACY OF SULBACTAM /CEFOPERAZONE + AMIKACIN VS CEFTAZIDİM + AMIKACIN IN FEBRILE NEUTROPENIC PATIENTS

Hamdi AKAN*, Haluk KOÇ*, İsmet AYDOĞDU*
Osman İLHAN*, Meral BEKSAC*, Günhan GÜRMAN*
Nahide KONUK*, Akın UYSAL*

Özet: Hematolojik sorunu olan febril nütropenik hastalarda ilk tedavi olarak Sulbaktam/Sefoperazon (2 g/12 st) + Amikasin (0.5 g/12 st) (SP+A) ile Seftazidim (2 g/8 st) + Amikasin (0.5 g/12 st) (C+A) kombinasyonları açık randomize bir çalışmada karşılaştırılmıştır. Değerlendirilen 106 febril ataktan 53 tanesinde SP+A ve 53 tanesinde C+A kullanılmıştır. Febril atakların % 81'inde ciddi nütropeni saptanmıştır (Absolu nütrofil sayısı -ANC- < 500/ μ^3). Yüzde 23.6 olguda bakteremi gösterilebilmiş, % 10 olgu ise klinik olarak enfeksiyon kabul edilmiştir. Pozitif kan kültürlerinde Gram negatif mikroorganizmalar hakimdir (% 60 Gram (-), % 40 Gram (+)). 72. saatte SP+A grubunda olguların % 73'ünde, C+A grubunda ise % 57'sinde ateş düşmüştür (p > 0.05). Beş ateşsiz gün değerlendirildiğinde bu oranlar sırası ile % 69 ve % 52'dir (p > 0.05). Toksikite açısından iki grup arasında anlamlı bir fark yoktur. Her iki rejim etkinlik ve toksisite açısından febril nütropenik hastaların başlangıç tedavisinde kullanılmaya uygundur.

Summary: Two antibiotic regimens were assessed, Sulbactam/Cefoperazone (2g q 12h) + Amikacin (0.5g q 12h) (SP+A) and Ceftazidime (2g q 8h) + Amikacin (0.5g q 12h) (C+A), for initial empiric therapy in febrile neutropenic patients with hematological problems. In an open randomized trial of 106 evaluable febrile episodes, 53 were treated with SP+A and 53 were treated with C+A. In 81% of the episodes neutropenia was severe (Absolute neutrophil count (ANC) < 500/ μ^3). There were 23.6% documented bacteremias whereas 10% were clinically defined infections without bacteremia. In positive blood cultures Gram negative microorganisms dominated (60% vs 40%). The treatment was successful at the end of 72 hours in 73% of the

* Ankara Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı, Ankara.

SP+A group and 57% of the C+A group ($p > 0.05$). When 5 days without fever was taken into consideration the rates were 69% and 52% respectively ($p > 0.05$). Toxicity was comparable. In conclusion both regimens were equally effective and well tolerated as initial therapy for neutropenic patients with fever.

GİRİŞ

Febril nötropenik hastaların empirik tedavisinde çeşitli seçenekler vardır. Üçüncü jenerasyon bir sefalosporin ile bir aminoglikozid kombinasyonu veya bir antipsödomonal penisilin ile aminoglikozid kombinasyonu ya da antipsödomonal etkisi güçlü ajanlarla monoterapi kullanılabilir (1-5). Seftazidim güçlü antipsödomonal etkiye sahip bir III. Jenerasyon sefalosporin olup Seftazidim + Amikasin bu konuda iyi bir standart oluşturmaktadır. Herhangi bir tedaviyi bu kombinasyonla karşılaştırmak doğru bir yaklaşım olabilir (5). Bir sefalosporin olan Sefoperazon'a Sulbaktam gibi bir beta laktamaz inhibitörünün eklenmesi ile beta laktamazlarla ortaya çıkan direnç önlenmeye ve antipsödomonal etki artırılmaya çalışılmıştır. Bu çalışmada amaç çeşitli hematolojik sorunlara sahip hastaların febril nötropenik dönemlerinde Sulbaktam/Sefoperazon + Amikasin kombinasyonunun Seftazidim + Amikasin kullanımı ile karşılaştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta Seçimi :

Bu, tek merkezli, prospektif, randomize bir çalışmadır. Ankara Üniversitesi İbni Sina Hastanesi Hematoloji Bilim Dalına Şubat 1992-Nisan 1993 tarihleri arasında başvuran hastalarda 110 febril nötropenik atak randomize edilmiştir. Dört hasta erken ölüm nedeni ile çalışma dışı bırakılmış ve her grupta 53 olay izlenmiştir. Granülosit $< 1000/\text{mm}^3$, 1 saatten fazla 38.5°C 'i geçen ateş veya bir kez 39°C ateşi olan ve randomizasyon öncesi en az 5 gün parenteral antibiyotik almayan hastalar randomize edilmiştir. Tedavinin ilk 5 günü içinde ölüm meydana geldi ise veya ateş nedeni enfeksiyon değilse hastalar çalışmadan çıkartılmıştır.

Son Noktalar :

İlk son nokta, ilk 72 saattir (gerçek empirik süre). İkinci son nokta ateşsiz 5 gündür. Üçüncü son nokta oto/nefrotoksisitedir.

Yanıt :

I. Başarı Tanımlanması :

- Enfeksiyonun klinik bulgularının ortadan kalkması ile 5 ateşsiz gün.
- Tedavide değişme yapmadan mikroorganizmanın eradikasyonu.

II. Tedavi Başarısızlığı :

- Son noktaya gelmeden önce yeni antibiyotiklere gereksinim olması (tedaviye yanıtızlık).
- Primer enfeksiyon nedeni ile ölüm.
- Tedavinin kesilmesini gerektiren toksisite.

Tedaviler :

Hastalar ya Sulbaktam/Sefoperazone (2 x 2g, max doz 4 g) + Amikasin (2 x 500 mg, max doz 1 g) veya Seftazidim (3 x 2 g, max doz 6 g) + Amikasin (2 x 500 mg, max doz 1 g) aldılar. Tedavi en az 7 gün verildi.

B U L G U L A R

Yüzon hasta randomize edildi ve 106 tanesi (her iki grupta 53'er hasta) değerlendirmeye alındı. Her iki grubun demografik özellikleri benzer idi (Tablo 1).

Tablo 1
Demografik Özellikler

	C+A	SP+A
Olgu sayısı	53	53
Yaş (Yıl)	32 (14-69)	37 (16-64)
Altta yatan hastalık		
ALL	6	6
AML	28	32
AA	5	4
Lenfoma	5	5
KML-bk	3	3
M.Myeloma	4	0
Diğer	2	3
Nötrofil sayısı (μ^3)		
< 500	44	41
500-1000	9	12
Tedavi sonunda nötrofil > 1000/ μ^3 üzerinde	8	6
Oral antifungal profilaksi	53	53

ALL : Akut lenfoblastik lösemi.
 AML : Akut myeloblastik lösemi.
 AA : Aplastik anemi.
 KML-bk : Kronik myelositer lösemi-blastik kriz.
 M.myeloma : Multipl myeloma.

Her iki tedavi kolu arasında ilk 72 saat sonu ve 5 ateşsiz gün değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bakteremi oranı % 23.6 olup, klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon oranı % 10'dur (Tablo 2).

Tablo 2
Sonuçlar

	C+A	SP+A	p Değeri
72 saat sonunda ateşin düşmesi (%)	57	73	P > 0.05
5 ateşsiz gün (%)	52	69	P > 0.05
Başarısızlık nedenleri (%):			
– Ölüm	5.6	5.6	P > 0.05
– Tedavi modifikasyonu	42.4	25.4	P > 0.05

İzole Edilen Mikroorganizmalar :

İki grup bir bütün olarak ele alınırsa % 60 Gram-negatif % 40 Gram-pozitif enfeksiyona rastlanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3
25 Olguda İzole Edilen Bakteriler

	C+A	SP+A
Bakteri (Kan)	14	11
Gram pozitif		
– Koagülaz (-) staf.	3	6
– S.aureus	1	0
Gram negatif		
– E.coli	5	2
– Pseudomonas	2	0
– Klebsiella	1	2
– Diğer	2*	0
Bakteri (diğer alanlar)		
– İdrar (E.coli)	0	2
– Abse (Klebsiella)	1	0
– Yara (Klebsiella)	0	1

* Enterobacter cloacae ve nonfermentatif Gram (-) basil.

Toksisite :

Her iki grupta da ototoksisite görülmedi. Beş nefrotoksisite olgusuna rastlandı ve 4 olguda nefrotoksisite tedaviye bağlandı. Onaltı hiperbilirubinemi ve serum transaminaz artışı gösteren olgudan hiçbirini uygulanan tedaviye bağlanmadı. Klinik toksisite olarak 2 diyare ve bir başağrısı ve titreme olgusu vardı. Diyare ve başağrısı tedavisiz geçti (Tablo IV). Toplam 10 ölüm vardı. Dört olgu renal yetmezlik sonucu, 2 olgu kanama sonucu öldü. 1 hasta kalp krizi, 1 hasta sepsis ve 2 olgu da alitta yatan hastalığın ilerlemesi ile kaybedildi.

Tablo IV
Yan Etkiler

	C+A	SP+A
Hasta sayısı	53	53
Nefrotoksisite	2	3
– Antibiyotiğe bağlı	1	3
Ototoksisite	0	0
Hepatotoksisite	6	10
– Bilirubin artışı	4	3
– Transaminaz artışı	4	9
Diyare	0	2
Başağrısı ve titreme	1	0

T A R T I Ş M A

Febril nütropeni ile mücadelede yerleşik belirli kavramlar vardır (1, 3). Bu kavramlara dikkat edilerek yapılan çalışmalarda çeşitli kombinasyonlar ve monoterapiler denenmektedir. Genelde kullanılan pek çok ajanın etkin olduğu gösterilse de belirgin üstünlük gösteren bir kombinasyon ya da monoterapi yoktur. Sulbaktam/ Sefoperazon + Amikasin kombinasyonunun tercih edilme nedeni yalnız başına Sefoperazon ile yeterince elde edilemeyen antipsödomonal etkinin bir beta laktamaz inhibitörü olan Sulbaktam eklenmesi ile güçlendirilmiş olması ve toksisitenin minimal olmasıdır. Gerçekten de sonuçlar değerlendirildiğinde ortaya çıkan toksisitenin genellikle altta yatan hastalığa ya da Amikasin'e bağlı olduğu ve Amikasin'e SP eklenmesinin ek bir toksite getirmediği gözlenmiştir. Bu tip çalışmalarda nütropenin tedavi sırasında düzelmesi sonuçları etkileyebilmektedir. Ancak her iki grupta tedavi sonunda nütropenisi düzelen hastalar dışarda bırakıldığında arada yine anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0.05$). Bakteriyojik olarak incelenirse Gram negatif ve Gram pozitif mikroorganizmaların görülme sıklığı birbirine yakındır, ancak tek kan kültüründe üreme gibi nedenlerle kontaminasyon kabul edilip değerlendirme dışı bırakılan Gram pozitif mikroorganizmalar oldukça sıktır ($n = 7$). Etkinlik açısından incelendiğinde SP+A grubu daha etkin gibi görülmekte ise de bu farklılık istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır. Sonuç olarak SP+A kombinasyonu febril nütropenik olgularda etkin ve güvenilir bir seçenek olarak kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Klastersky J: Concept of empiric therapy with antibiotic combinations. *Am J Med*, 1986, 80 (suppl. 5C): 2-12.
2. Klastersky J, Zinner SH, Calandra T, et al: Empiric antimicrobial therapy for febrile granulocytopenic cancer patients: Lessons from four EORTC trials. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1988, 24 (suppl. 1): 35-45.
3. Klastersky J: Empirical antibiotic therapy in neutropenic cancer patients. *Eur J Cancer*, 1993, 29A (suppl. 1): 6-10.
4. Hathorn JW, Rubin M, Pizzo PA: Empirical antibiotic therapy in the febrile neutropenic cancer patient: clinical efficacy and impact of monotherapy. *Antimicrobiol Agents and Chemother*, 1987, 31: 971-977.
5. Liang R, Yung R, Chiu E, et al: Ceftazidime versus Imipenem-Cilastatin as initial monotherapy for febrile neutropenic patients. *Antimicrobiol Agents and Chemother*, 1990, 34: 1336-1341.
6. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy of Gram negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. *N Eng J Med*, 1987, 317: 1692.