

## Febril Nötropenik Hastalarda Piperasilin-Tazobaktam-Amikasin Ve Meropenem-Amikasin Etkinliklerinin Karşılaştırılması

İrfan Kuku\*, Emin Kaya\*, Fahri Arı\*, Mustafa Dikilitaş\*, Mustafa Baydar\*,  
Lezzan Keskin\*, İsmet Aydoğdu\*

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Hematoloji Bilim Dalı, Malatya.

Febril nötropeni (FN) hastalarında ateşin varlığı aksi ispat edilinceye kadar enfeksiyon kaynaklı olduğu kabul edilip ampirik antibiyotik tedavisine hemen başlanması gerekmektedir. Bu çalışma, FN hastalarında ampirik piperasilin-tazobaktam+amikasin ile meropenem+amikasin tedavisinin etkinliklerinin karşılaştırmak amacıyla planlanmıştır. Çalışmaya kliniğimizde takip edilen 51 hasta ve bu hastalarda gelişen 76 FN atağı değerlendirmeye alındı. FN atağı gelişen 40 hastaya ampirik meropenem+amikasin kombinasyonu, 36 hastaya tazobaktam+amikasin kombinasyonu verildi. Çalışma sonucunda her iki kombinasyon eşit etkinlikte bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Febril Nötropeni, Piperasilin-Tazobaktam, Meropenem

Comparison Of Efficacy Of Piperaciline-Tazobactam-Amikacin Combination Versus Meropenem-Amikacin Combination in Febrile Neutropenic Patients

In patients with febrile neutropenia unless proved otherwise, infections should be considered as the cause of fever and antibiotic treatment must be started immediately. This study was designed to compare efficiency of empirically given piperaciline tazobactam+amikacin and meropenem+amikacin combinations in patients with FN. 51 patients followed and treated by Turgut Özal Medical Center, Department of Haematology were admitted to study. As a conclusion, two combinations were found to be equal in efficacy.

**Key Words:** Febrile Neutropenia, Piperaciline Tazobactam, Meropenem

Nötropenik hastalarda ateş oluşturduğu bilinen faktörlerin başında enfeksiyonlar, ilaçlar ve alttaki primer hastalık gelmektedir. Bu hastalarda akut inflamatuvar yanıtta yetersizliğe bağlı olarak, enfeksiyonun ateş dışındaki diğer klinik bulgu ve belirtileri genellikle ortaya çıkmamaktadır. Ateşli ve nötropenik bir olguyu FN kabul edebilmemiz için iki temel kriter vardır. Bunlardan birincisi nötrofil sayısının  $500/mm^3$ 'ün altında olması ya da 24-48 saat içerisinde bu değerin altına düşmesinin beklenilmesi, ikincisi ise bir gün içerisinde ateşin bir saat süre ile  $38^{\circ}C$  üzerinde olması ya da bir kez  $38.5^{\circ}C$ 'in üzerine çıkmasıdır. Eğer bu iki kriter bir arada sağlanıyorsa olgular FN olarak kabul edilmektedir. Başlangıç antibiyoterapisi ampirik olup daha sonra pozitif kan kültür sonuçlarına göre yeniden düzenlenmelidir.

Günümüzde halen FN hastalarında kan kültürlerinde mikroorganizma izole etme şansı %25-30 civarındadır.<sup>1,2</sup> FN'li hastalarda ölümcül enfeksiyonlarının yarısından çoğunu bakteriyel enfeksiyonlar oluşturmaktadır. Nötropenik hastalarda ateşin varlığı aksi ispat edilinceye kadar enfeksiyon kaynaklı olduğu kabul edilip antibiyotik tedavisine hemen başlanması gerekmektedir. Aksi taktirde mortalite oldukça yüksek seyretmekte, özellikle Pseudomonas enfeksiyonlarında ilk 24-48 saat içerisinde bu oran %75'lere kadar çıkabilmektedir. FN'nin başlangıç ampirik antibiyotik tedavisinin geniş spektrumlu, anti-pseudomonal, hızlı bakterisidal ve sinerjizm özelliklerinde olmalıdır. Nötropenik atağın 10 günden az süreceği düşünülen solid tümörlerde genellikle monoterapi yeterli olurken, diğer FN ataklarında bir aminoglikozit (sıklıkla amikasin) antibiyoterapiye eklenmesi yaygın kabul gören bir uygulamadır. FN hastaları için hazırlanan ampirik antibiyotik tedavisi rehberlerinde meropenem, seftazidim, piperasilin-tazobaktam, imipenem, sefepim ve sefoperazon-sulbaktam'ın etkin olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda, kliniğimizde halen FN tedavisinde kullanılan 2 farklı grup antibiyotik tedavisinin karşılaştırması yapıldı.

## OLGULAR VE YÖNTEM

Çalışmaya yaş ortalaması 37 yıl (16-71) olan 17'si kadın, 34'ü erkek toplam 51 hasta alındı. Hastaların 24'ü akut myeloblastik lösemi (AML), 8'i akut lenfoblastik lösemi (ALL), 5'i non-Hodgkin lenfoma (NHL), 4'ü kronik lenfositik lösemi (KLL), 4'ü kemik iliği nakil hastası, 3'ü Hodgkin lenfoma ve 1'i de kronik myelositer lösemi (KML) idi. FN döneminde mutlak nötrofil sayısı olguların 30'unda (%60) 500/mm<sup>3</sup>, 21'inde ise (%40) 100/mm<sup>3</sup>'ün altında tespit edildi. FN ataklarının ortalama süreleri 16 gün (9-26) olarak bulundu. Olgularda takip ve tedavileri süresince toplam 76 FN atağı kayıt edildi. Her FN atağında hastalara ampirik antibiyotik tedavisi uygulandı. Ampirik antibiyotik tedavisi pozitif kan kültürleri sonucuna göre yeniden modifiye edildi. FN ataklarında hastaların 25'ine (%49) piperasilin-tazobaktam+ amikasin, 26'sına ise (%51) meropenem+amikasin tedavisi ampirik olarak başlandı. Piperasilin-tazobaktam+amikasin 36, meropenem+amikasin ise 40 FN atağında başlangıç ampirik tedavi olarak verildi. Ampirik tedaviye cevap alınamayan hastalarda tedaviye sırası ile glikopeptid (vankomisin ya da tekoplanin) ve amfoterasin-B eklendi. Olguların değerlendirilmesinde ki-kare istatistik yöntemi kullanıldı.

## SONUÇLAR

FN hastalarının başlangıç ampirik antibiyotik tedavisine yanıtları tablo 1'de gösterildiği gibi, ampirik piperasilin-tazobaktam+amikasin uygulanan 36 FN atağının 18'i (%50) bu kombinasyon ile, 12'si ise (%33) bu tedaviye glikopeptid eklenmesiyle kontrol altına alındı. Piperasilin-tazobaktam+amikasin+glikopeptid tedavisine cevapsız 6 FN atağında ise (%17) bu kombinasyona amfoterasin-B ilave edildi. Benzer şekilde ampirik olarak meropenem+amikasin tedavisi başlanan 40 FN atağından 19'u (%48) bu kombinasyon ile, 13'ü ise (%32) bu kombinasyona glikopeptid eklenmesiyle kontrol altına alındı (tablo-1). Meropenem+amikasin+glikopeptid, tedavisine cevapsız 9 FN atağında ise (%20) tedaviye amfoterasin-B ilave edildi.

**Tablo 1.** FN hastalarında başlangıç ampirik antibiyotik tedavilerine cevap oranları

Ampirik antibiyotik tedavisi	FN atak (n)	Tedaviye cevap (%)
Piperasilin-tazobaktam+amikasin	36	%50
Meropenem+amikasin	40	%48

Hastaların %60'inde grade I ile IV arası değişen farklı aşamalarda mukozit oluşumu mevcuttu. Her iki grupta tedavilerin farklı dönemlerinde çeşitli elektrolit bozuklukları ortaya çıktı. Bu bozukluklarından özellikle hipokalemi (% 60 olguda) ve hiponatremi (% 40 olguda) replasman tedavisi gerektirecek kadar ciddi olarak tespit edildi. Ayrıca olguların % 35'inde böbrek, %25'inde de karaciğer fonksiyonlarında geçici bozukluklar tespit edildi. Her iki tedavi grubunun yan etki profilleri arasında istatistik olarak anlamlı fark saptanamadı. Benzer şekilde çalışmamızdaki ampirik antibiyotik tedavilerinin etkinlikleri arasında da istatistiksel olarak fark bulunamadı. Meropenem tedavisinde (amikasin hariç) günlük ilaç maliyeti 160\$ iken, benzer şekilde amikasin fiyatının hariç tutulduğu piperasilin-tazobaktam tedavi kolunda ise 110 \$ olarak bulunmuştur.

## TARTIŞMA

FN'li hastalarda ateşin varlığı, aksi ispat edilene kadar enfeksiyon lehine kabul edilmelidir. Mortalitenin yüksek olması nedeni ile ampirik antibiyotik tedavisine hemen başlanması gerekmektedir. FN olgularında ampirik antibiyoterapide kullanılan meropenem ve imipenem karbopenem grubuna dahil beta-laktam antibiyotikler olup tüm antibiyotikler içerisinde en geniş spektruma sahiptir. Streptokoklar, metisiline duyarlı stafilokoklara, anaeroplara ve pseudomonas dahil gram-negatif patojenlere etkilidirler. Buna karşın metisiline dirençli stafilokoklar, vankomisine dirençli enterokoklar ve grup JK difteroidler karbapenemlere karşı dirençlidirler. Karbopenem-aminoglikozit kombinasyonu enterokoklara ve Pseudomonas'lara sinerjistik bakterisidal aktivite gösterirler. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) grubu tarafından 1034 FN hastasında meropenem ve seftazidim+amikasin tedavilerinin etkinlikleri incelenmiştir. EORTC'in bildirilen sonuç raporunda FN hastalarında, meropenem'in (483 hasta) %56, seftazidim+amikasin'in ise (475 hasta) ise %52 olguda başarılı olduğu bildirilmiştir.<sup>3</sup> Lindblad ve arkadaşları 192 FN hastanın ampirik tedavisinde meropenemin etkinliğini daha düşük olarak (%46) bulmuşlardır.<sup>4</sup> Feld ve arkadaşlarının 411 FN hastasında meropenemin etkinliğini araştırmaya yönelik yayınladıkları başka bir çalışmanın sonuçları EORTC'in sonuçlarına çok yakın olarak (%54) olarak bildirilmiştir.<sup>5</sup> Literatürde FN hastalarında meropenemin etkinliği daha çok seftazidimle karşılaştırılmıştır. FN hastalarında seftazidimle meropenemin aynı etkinlikte olduğunu bildiren çalışmalar olmakla birlikte, meropenemin daha üstün

olduğunu bildiren çalışmalarda bulunmaktadır.<sup>4,6</sup> Bir çalışmada bu oran %54'e karşı %44 meropenem lehine bulunmuştur.<sup>5</sup> Aynı grup antibiyotikler olan meropenem ve imipenem'in FN hastalarında eşit etkinlikte olmasına rağmen meropenem'in daha az yan etkisinin profiline sahip olduğu ve hastalar tarafından daha iyi tolere edildiği bildirilmektedir.<sup>7</sup> Çalışmamızda FN hastalarında meropen+amikasin kombinasyonunun etkinliğini %48 olarak bulduk. Hasta sayımız az olmakla birlikte bu bilgi literatür ile uyumludur.

Son yıllarda FN hastalarında piperasilin-tazobaktam kullanımı ile ilgili yayınlar daha sık olarak göze çarpmaktadır. FN hastalarının ampirik tedavisinde piperasilin-tazobaktam+amikasinin, seftazidim+amikasin tedavisinden daha üstün olduğu gösterilmiştir. Fransa'da 1995 yılında 222 FN hastasında yapılan bir çalışmada piperasilin-tazobaktam+amikasin kombinasyonu ile % 60, seftazidim+amikasin ile % 45 başarı sağlandığı bildirilmiştir.<sup>8</sup> Benzer şekilde 247 FN atağının ampirik tedavisini inceleyen başka bir çalışmada ise, piperasilin-tazobaktam ile %54.4, seftazidim ile %37.6 cevap elde edilmiştir.<sup>9</sup> Figuera ve arkadaşlarının 137 FN hastasında piperasilin-tazobaktam ile imipenem'in etkinliklerini karşılaştırdıkları çalışmanın sonuçları; piperasilin-tazobaktam'ın FN olgularında en az imipenem kadar etkili olduğunu ortaya koymaktadır.<sup>10</sup> Aynı araştırmacılar FN hastalarının başlangıç ampirik tedavisinde piperasilin-tazobaktam'ın iyi bir seçenek olduğunu ileri sürmüşlerdir.

FN'de ampirik piperasilin-tazobaktam tedavisine amikasinin eklenmesi sinerjik etki oluşturduğu ve tedavinin etkinliğini artırdığı gösterilmiştir. Bu bulguyu destekleyen önemli çalışmalardan birisi Del Favero ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmada 733 FN hastasında ampirik piperasilin-tazobaktam+amikasin kombinasyonu ile %53, sadece piperasilin-tazobaktam tedavisi alanlarda ise %49 başarı sağlanmıştır.<sup>11</sup> Çalışmamızda FN hastalarının ampirik tedavisinde piperasilin-tazobaktam+amikasin kombinasyonunun etkinliğini %50 olarak bulduk. Olgu sayımız az olmakla birlikte sonuçlarımız literatür bilgileri ile uyumludur. Henüz literatürde FN hastalarının ampirik tedavisinde piperasilin-tazobaktam+amikasin ile meropenem+amikasinin etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Farklı iki antibiyotik kombinasyonunun karşılaştırdığımız bu çalışmada, istatistiksel olarak her iki grup arasında yan etki profili ve ilaç etkinliği bakımından anlamlı bir fark saptanamamıştır (P>0.05). Ülkemizin mevcut

ekonomik koşulları göz önüne alındığında piperasilin-tazobaktam+amikasin kombinasyonu meropenem+amikasin tedavisine göre maliyet açısından daha avantajlı olduğu ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle piperasilin-tazobaktam+amikasin kombinasyonu FN hastalarında tercih nedeni olabilir. Bununla birlikte antibiyotik tercihlerimizi yaparken günümüzün çok ciddi bir sorunu olan direnç gelişimini de göz önünde bulundurmamız gerekmektedir. Bu nedenle FN hastalarında antibiyotik direnç gelişimini dolayısı ile mortaliteyi azaltmak için etkinliği gösterilmiş diğer antibiyotik kombinasyonlarının da mutlaka kullanılması gerekmektedir.

Bu amaçla planladığımız çalışmamızda, olgu sayımız az olmakla birlikte, FN hastalarının ampirik antibiyotik tedavisinde, piperasilin-tazobaktam+amikasin ve meropenem+amikasin kombinasyonlarını etkili olarak bulduk. Bununla birlikte FN tedavisinde yeni ve etkili başka kombinasyonlara da gereksinim olduğunu düşünüyoruz.

#### KAYNAKLAR

1. Kinnunen U, Syrjala H, Koskela M et al. Continuous-monitoring blood culture screening system improves the detection of bacteremia in neutropenic patients. *Scand J Infect Dis* 1996; 28: 287-92.
2. Rintala E. Incidence and clinical significance of positive blood cultures in febrile Episodes of patients with hematological malignancies *Scand J Infect Dis* 1994; 26(1):77-84.
3. Cometta A, Calandra T, Gaya H, Zinner SH, de Bock R, Del Favero A, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and treatment of Cancer and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell' Adulto Infection Program. *Antimicrob Agents Chemother* 1996 May;40(5):1108-15.
4. Lindblad R, Rodjer S, Adriansson M, et al. Empiric monotherapy for febrile neutropenia-a randomized study comparing meropenem with ceftazidime. *Scand J Infect Dis* 1998;30(3):237-43.
5. Feld R, De Pauw 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 Nov;18(21):3690-8.
6. Vandercam B, Gerain J, Humblet Y, Ferrant A, Wauters G, Moreau M, et al. Meropenem versus ceftazidime as empirical monotherapy for febrile neutropenic cancer patients. *Ann Hematol* 2000 Mar;79(3):152-7.
7. Shah PM, Heller A, Fuhr HG, Walter F, Halir S, Schamann R, et al. Empirical monotherapy with meropenem versus imipenem/cilastatin for febrile episodes in neutropenic patients. *Infection* 1996 Nov-Dec;24(6):480-4.
8. Marie JP, Vekhoff A, Cony-Makhoul P, Fiere D, Guy H, Herbrecht R, et al. Piperacillin/tazobactam combination+amikacin versus ceftazidime+amikacin in patients with neutropenia and fever. *Presse Med* 1995 Feb;24(8):397-401.
9. Marie JP, Marjanovic Z, Vekhoff A, Bouvet A, Chast F, Levy V, et al. Piperacillin/tazobactam plus tobramycin versus ceftazidim plus tobramycin as empiric therapy for fever in severely neutropenic patients. *Support Care Cancer* 1999 Mar;7(2):89-94.
10. Figuera A, Rivero N, Pajuelo F, Font P, Leyra F, de La Camara R, et al. Initial empiric therapy of febrile neutropenia with antibiotic monotherapy. *Med Clin (Barc)* 2001 May 5;116(16):610-1.
11. 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 empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001 Oct 15;33(8):1295-301.

#### Yazışma Adresi:

Doç. Dr. İsmet AYDOĞDU  
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları AD, Hematoloji Bilim Dalı, Malatya  
Tel : 422 341 0660-4201  
Fax : 422 341 0728  
E-Mail : iaydogdu@inonu.edu.tr