

Solid Tümörlü Düşük Riskli Febril Nötropenik Olgularda Oral Amoksisilin/Klavulanat ve Siprofloksasin Tedavisi

Oral Amoxicillin/Clavulanate and Ciprofloxacin Treatment in Low-Risk Febrile Neutropenic Patients with Solid Tumors

Dr. Ziya KURUÜZÜM,^a
Dr. İlhan ÖZTOP,^b
Dr. Ayşe YÜCE,^a
Dr. Uğur YILMAZ,^b
Dr. Nedim ÇAKIR^a

^aEnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD,

^bİç Hastalıkları AD, Tıbbi Onkoloji BD, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

Geliş Tarihi/Received: 26.11.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 18.02.2009

Bu çalışma, 14-18/3/2007 tarihlerinde, Antalya Pine Beach Maritime Otel'de yapılan, XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları "KLİMİK" Kongresi'nde sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:

Dr. Ziya KURUÜZÜM
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji AD, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
ziya.kuruuzum@deu.edu.tr

ÖZET Amaç: Bu çalışmada, solid tümörlü olup düşük riskli bulunan febril nötropenik olgularımıza uygulanan oral amoksisilin/klavulanat ve siprofloksasin tedavisi sonuçlarının retrospektif derlenerek sunulması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Hastanemizde solid tümör nedeniyle konvansiyonel tedavi gören ve tek bir ölçümde aksiller vücut ısı 38.3°C ya da en az bir saat boyunca 38°C bulunan, mutlak nötrofil sayısı 500/mm³'ün altında saptanan yetişkin febril nötropenik olgular değerlendirilmeye alınmıştır. Olguların risk grubu belirlenmesi "The Multinational Association for Supportive Care in Cancer" (MASCC) skorlama sistemine göre yapılmış olup, skoru 21 ve üzeri saptanan olgular düşük riskli olarak tanımlanmış ve çalışma kapsamına alınmıştır. Olguların mikrobiyolojik kültürleri alınmış ve tümüne amoksisilin/klavulanat 1 gram BID tablet sekiz saat arayla ve siprofloksasin 500 mg tablet 12 saat arayla oral yoldan başlanmıştır. **Bulgular:** Toplam 20 solid tümörlü olgunun (14 kadın, altı erkek) 21 febril nötropenik atağı (akciğer kanserli bir olgunun iki atağı) değerlendirilmeye alınmış olup ortalama yaşları 55.5 yıldır (yaş aralığı 30-77). Olguların ilk değerlendirmesinde iki olguda hafif bir enterit tablosu izlenirken diğerlerinde ateşi açıklayacak enfeksiyon odağı saptanmamıştır. Febril nötropeni ataklarının yaklaşık %76'sı iyileşme ile sonuçlanmıştır. Üç olguda üçüncü gün düşmeyen ateş nedeniyle, bir olguda ikinci gün gelişen hipotansiyon ve genel durum bozukluğu nedeniyle ve bir olguda ise ikinci gün başlayan kusmadan ötürü oral alama nedeniyle olmak üzere toplam beş (%23.8) hastada, oral tedaviden parenteral geniş spektrumlu antibiyoterapiye geçilmiştir. Hiç bir hastada febril nötropeni atağından dolayı ölüm gözlenmemiştir. **Sonuç:** Solid tümörlü düşük riskli febril nötropenik olgulara oral antibiyoterapi verilmesi, parenteral geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine güçlü bir seçenek oluşturabilir.

Anahtar Kelimeler: Nötropeni; anti-bakteriyel ajanlar; terapi; neoplazmalar

ABSTRACT Objective: The aim of this study was to collect the data of low-risk febrile neutropenic patients with solid tumors orally treated with amoxicillin/clavulanate and ciprofloxacin. **Material and Methods:** Adult patients with solid tumors who were treated with conventional dose of chemotherapy, presented with fever (axillary temperature 38°C on two occasions or 38.3°C on a single occasion) and neutropenia (absolute neutrophil count, 500 cells/mL), and met low risk criteria (above 20) according to "The Multinational Association for Supportive Care in Cancer" (MASCC) were eligible for this study. All patients received empirical therapy with oral ciprofloxacin (500 mg twice daily) plus amoxicillin/clavulanate (1000 mg, three times daily). **Results:** Twenty-one episodes of febrile neutropenia in 20 patients (including two episodes of a patient with lung cancer) were studied retrospectively. The mean age was 55.5 years (range, 30 to 77 years), and most were females (70%). On the initial evaluation, two of these patients had mild diarrhea and the others had a fever of unknown origin. Treatment was successful in 76% of the episodes. Twenty-seven percent of episodes required modification of initial antibiotic therapy to intravenous administration of antibiotics. No death was observed due to the febrile neutropenic episode. **Conclusion:** In low-risk patients with solid tumors who have fever and granulocytopenia, oral therapy with ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanate seems to be an effective alternative approach for empirical therapy.

Key Words: Neutropenia; anti-bacterial agents; therapy; neoplasms

Hematolojik kanserli ya da solid tümörlü hastaların primer hastalığına yönelik tedavileri sırasında karşılaşılan en ciddi klinik tablolardan biri nötropenik ateştir.¹ Febril nötropeni, bu olgularda yaşamı tehdit edebilen önemli bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastaların derhal hospitalize edilerek, tedavilerine mümkün olduğunca çabuk ve geniş spektrumlu antibiyotiklerle başlanması yaşamsal öneme sahiptir.²

Son yıllarda, gerek hematolojik kanserli, gerekse de solid tümörlü febril nötropenik hastaların, çeşitli kriterler kullanılarak sınıflandırılması ve yüksek ya da düşük risk gruplarına ayrılması gündeme gelmiştir.³ Düşük riskli bulunan olguların, parenteral geniş spektrumlu antibiyotikler yerine daha dar spektrumlu ve oral antibiyotiklerle sağaltılmasının, benzer klinik etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir.^{4,5}

Bu çalışmada, solid tümörlü olup düşük riskli bulunan febril nötropenik olgularımıza uygulanan oral amoksisilin/klavulanat ve siprofloksasin tedavisi sonuçlarının derlenerek sunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma kapsamında, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı ve Acil Servis Anabilim Dalı'na, Temmuz-2003 ile Haziran-2006 tarihleri arasında başvuran solid tümörlü febril nötropenik olgular, retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Olgulara nötropenik ateş tanısı, başvuru anında ve Infectious Diseases Society of America (IDSA)'nın 2002 nötropenik ateş kılavuzundaki tanı kriterleri temel alınarak konulmuştur.⁶ Buna göre ateş, tek bir ölçümde aksiler vücut ısısının 38.3°C olarak saptanması ya da en az bir saat boyunca 38°C sürmesi şeklinde tanımlanmış olup, nötropeni ise mutlak nötrofil sayısının 500/mm³'ün altında olması olarak kabul edilmiştir. Olguların risk grubu belirlenmesi "The Multinational Association for Supportive Care in Cancer" (MASCC) skorlama sistemindeki prensipler göz önüne alınarak yapılmış

olup, skoru 21 ve üzeri saptanan olgular düşük riskli olarak tanımlanmış ve çalışma kapsamına alınmıştır.³ Skoru 21'in altında bulunan olgulara parenteral antibiyotik tedavisi başlanmış olup, çalışmaya dahil edilmemiştir.

Olguların hepsinden kan ve/veya idrar kültürleri alınmış ve tümüne amoksisilin/klavulanat 1 gram BID tablet sekiz saat arayla ve siprofloksasin 500 mg tablet 12 saat arayla oral yoldan başlanmıştır. Olguların tümü en az bir doz oral tedavi almışlardır.

BULGULAR

Toplam 20 solid tümörlü olgunun (14 kadın, altı erkek) 21 febril nötropenik atağı değerlendirmeye alınmıştır. Akciğer kanserli bir olguya ait iki atak bulunmaktadır. Olguların ortalama yaşları 55.5 yıl (yaş aralığı 30-77) olup tümünün de MASCC skoru en az 21 olarak bulunmuştur. Yirmi olguya ait 21 febril nötropenik atağın demografik, epidemiyolojik ve klinik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Olguların ilk değerlendirmesinde genel durumları iyi olarak gözlenmiş ve fizik muayenede ateşi açıklayacak herhangi bir enfeksiyon odağı saptanmamıştır. Sadece iki olguda, klinik olarak hafif ve genel durumu bozmayan enterit tablosu izlenmiştir. Yirmibir nötropenik atağın 16'sına tedavi, olgular hospitalize edilerek verilirken, beş olguda ayaktan tedavi başlanmıştır. Ancak, ayaktan tedavi başlanan olgulardan biri, ateşinin, üçüncü gün hala yüksek seyretmesi üzerine hospitalize edilmiş ve tedavisine parenteral antibiyotiklerle devam edilmiştir. Üç olguda üçüncü gün düşmeyen ateş nedeniyle, bir olguda ikinci gün gelişen hipotansiyon ve genel durum bozukluğu nedeniyle ve bir olguda ise ikinci gün başlayan kusmadan ötürü oral alamama nedeniyle olmak üzere 20 olgunun 21 febril atağının beşinde (%23.8), oral tedaviden parenteral geniş spektrumlu antibiyoterapiye geçilmiştir. Oral tedavi başarısızlığı gösteren söz konusu beş ataktan ikisinin akciğer kanserli aynı olguya ait olduğu gözlenmiştir (toplam beş atak, dört olgu). İkinci gün hipotansiyon ve genel durum bozukluğu gelişen bu olgunun bir kan kültüründe *Pseudomonas aeruginosa* üremiştir. Kusma nedeniyle ikinci gün parenteral tedaviye geçilen diğer

TABLO 1: Yirmi olguya ait 21 febril nötropenik atağın demografik, epidemiyolojik ve klinik özellikleri.

Olgu	Cins	Yaş	Primer malignite	MASCC skoru	Kökene	Etken mikroorganizma	Tedavi başarısı
1	E	72	Mide kanseri	24	Toplum	-	Başarılı
2	K	57	Kolon kanseri	26	Toplum	<i>Escherichia coli</i>	Başarılı
3	E	75	Kolon kanseri	24	Toplum	-	Başarılı
4	K	77	Safra kesesi kanseri	22	Toplum	-	Başarılı
5*	E	65	Akciğer kanseri	24	Toplum	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Başarısız
6	K	59	Akciğer kanseri	23	Toplum	-	Başarılı
7	E	61	Malign fibröz histiyositom	24	Hastane	-	Başarılı
8	K	30	Ewing sarkomu	23	Hastane	-	Başarılı
9	E	40	Testis kanseri	26	Toplum	-	Başarılı
10	K	39	Ewing sarkomu	26	Toplum	-	Başarılı
11	K	65	Meme kanseri	24	Toplum	-	Başarılı
12	K	38	Meme kanseri	26	Toplum	-	Başarısız
13	K	55	Meme kanseri	21	Toplum	-	Başarılı
14	E	58	Glenoidal kondrosarkom	26	Toplum	-	Başarılı
15	K	55	Akciğer kanseri	23	Hastane	-	Başarılı
16	K	53	Akciğer kanseri	26	Hastane	-	Başarılı
17	K	33	Meme kanseri	26	Hastane	-	Başarılı
18	K	65	Meme kanseri	24	Toplum	-	Başarılı
19	K	54	Akciğer kanseri	23	Hastane	-	Başarısız
20	K	47	Meme kanseri	26	Toplum	<i>Escherichia coli</i>	Başarısız
21*	E	65	Akciğer kanseri	24	Toplum	-	Başarısız

E: Erkek, K: Kadın, MASCC: Multinational Association for Supportive Care in Cancer.

*5 ve 21 nolu olgular aynı hastanın farklı ataklarını göstermektedir.

olgunun ise idrar kültüründen *Escherichia coli* izole edilmiştir. Olgulardan birine ait iki kan kültüründe de antibiyotiklere oldukça duyarlı bir *Escherichia coli* suşu üremiş, ancak klinik durumu iyi olan bu olgunun oral antibiyotik tedavisi değiştirilmemiştir. Diğer tüm hastalar tedaviyi sorunsuz olarak bitirmiştir. Üç adet kan kültüründen izole edilen koagülaz negatif stafilokok suşu kontaminasyon olarak değerlendirilmiş olup, olgulardan alınan toplam 62 kan ve idrar kültürü sonucunda başkaca bir üreme saptanmamıştır. Olguların büyük çoğunluğu (17/21) ilk beş gün içinde nötropeniden çıkmış ve ateşleri düşmüştür. Tedavi, tüm olgularda ortalama yedi günde sona erdirilmiştir. Hiç bir hastada febril nötropeni atağından dolayı ölüm gözlenmemiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışma kapsamında elde edilen sonuçlar, solid tümörlü olup düşük risk sınıfına giren febril nötropenik olgularımıza başlanan oral amoksisilin/kla-

vulanat ve siprofloksasin tedavisine yanıtın yüksek olduğunu ve atakların yaklaşık %76'sının iyileşme ile sonuçlandığını göstermektedir. Tedavi değişikliği gereksinimi, olguların beşinde gündeme gelmiş olup, nedenler arasında bir hastada genel durum bozukluğu ve bir hastada da oral intolerans sayılabilir. Üçüncü gün ateş yüksekliğinin devam etmesi nedeniyle parenteral antibiyotik tedavisine geçilen diğer üç olgunun tedavi başarısı açısından irdelenmesi ise uygun olacaktır. Bu olgularda tedavi değişikliğine gidilirken olguların genel durumlarında herhangi bir kötüleşme ya da fizik muayenede saptanabilen bir enfeksiyon odağı bulunmamaktaydı. Dolayısıyla, mevcut tedaviye devam edilerek yanıtın gözlenmesi başarı oranını arttırabilecek seçeneklerden birini oluşturmaktayken parenteral tedaviye geçiş yapılmıştır. Bu geçişin ardından hastaların ateşlerinin çok kısa bir süre sonra düşmesi ve nötropeniden çıkmaları, diğer seçeneğin yüksek bir olasılık olduğunu düşündürmüştür. Ancak bu olguların, hastanemizde, nötropenik ateş nedeni-

le oral tedavi alan ilk olgular olmalarının tedavi planlamasını bir miktar etkilediği söylenebilir.

Kanserli febril nötropenik hastaların parenteral ve geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavisi, oral antibiyoterapinin gündeme gelmesinden önce, tartışmasız, tek tedavi seçeneğini oluşturmaktaydı.⁷ Ancak, bazı olguların diğer olgularla karşılaştırıldığında mortalite ve ciddi komplikasyonlar açısından daha az risk taşıdığı ve bu olgularda da oral antibiyoterapinin sağaltım açısından yeterli olabileceği düşüncesi, febril nötropeni tedavisinde önemli bir değişimin kapısını aralamıştır. Nitekim, bu konuda yapılmış çalışmalarda da olumlu sonuçlar alınmıştır. Freifeld ve ark., oral amoksisilin/klavulanat ve siprofloksasin tedavisi verdikleri toplam 84 düşük riskli hematolojik kanserli ve solid tümörlü olgunun %71'inde başarılı sonuç aldıklarını bildirmişlerdir.⁴ Bir başka çalışmada ise aynı oran %86 olarak bildirilmiştir.⁵ Ancak bu çalışmada, siprofloksasin dozu (750 mg) bizim çalışmamızdaki doza göre yüksek, amoksisilin/klavulanat dozu ise 625 mg olarak düşük dozda uygulanmıştır. Her iki çalışmada da çalışma grubunun yaklaşık %30'unu hematolojik kanserli hastalar oluşturmaktadır. Pediatrik yaş grubunda da benzer yanıt oranları elde edilmiş olup, parenteral tek doz seftazidim sonrası verilen oral siprofloksasin ardışık tedavisinde başarı oranı %80 olarak bulunmuştur.⁸ Benzer tedavi başarı oranları başka çalışmalarda da bildirilmiştir.⁹⁻¹²

Febril nötropenik olgularda tedavi başarısını etkileyen faktörler arasında, titiz bir olgu seçiminin ve doğru bir klinik değerlendirmenin büyük bir paya sahip olduğu söylenebilir. Olgularımızın başlangıç değerlendirmesinde enfeksiyon odağı

saptanmamış ve nedeni açıklanamayan ateş kliniğinde olmalarının başarı oranını arttırdığı varsayılabilir. Nitekim, mikrobiyolojik olarak dökümanite edilen ve bir kan kültüründe *P. aeruginosa* ile idrar kültüründe *E.coli* izole edilen iki ayrı olguda, parenteral antibiyoterapiye geçiş gereksinimi duyulmuştur. Ancak, bu çalışmadaki olgu sayısının düşüklüğü ve kontrol grubunun bulunmayışı şüphesiz bu çalışmanın eksik yönleridir ve dolayısıyla bu konuda kesin bir yargıya varmak için yeterli değildir.

Kanserli febril nötropenik hastalarda oral antibiyoterapinin, parenteral tedaviye kıyasla birçok üstünlüğünün bulunduğu rahatlıkla söylenebilir. Bunlar arasında, immüpresif olguların hospitalize edilmemesi nedeniyle nozokomiyal dirençli patojenlerle karşılaşmaması başta olmak üzere, hastane masraflarından ciddi anlamda tasarruf edilmesi ve olguların yaşam kalitesinin artırılması sayılabilir.

SONUÇ

Bu çalışmanın yerel sonuçları, kesinlik arzetmekle birlikte, oral antibiyoterapinin seçilmiş olgularda, ümit verici bir tedavi seçeneğini oluşturduğu yönündedir. Solid tümörlü düşük riskli febril nötropenik olgularda oral antibiyotik tedavi rejimleri, yakın gelecekte, parenteral geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinin yerini alacak gibi görünmektedir. Özellikle ayaktan olgulara uygulanabildiği ölçüde solid kanserli olguların febril nötropeni tedavisinde büyük kolaylıklar ve maddi kazanımlar sağlayacağı ve olguları hastane enfeksiyonlarından koruyacağı açıktır.

KAYNAKLAR

1. Akova M. Kanser hastalarında bakteriyel enfeksiyonlara yaklaşım ve empirik antimikrobiyal tedavi. *Flora* 1998;3(Ek 1):1-13.
2. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993;328(18):1323-32.
3. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000;18(16):3038-51.
4. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999;341(5):305-11.
5. Kern WV, Cometta A, De Bock R, Langenaken J, Paesmans M, Gaya H. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1999;341(5):312-8.

6. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34(6):730-51.
7. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 1997;25(3):551-73.
8. Mullen CA, Petropoulos D, Roberts WM, Rytting M, Zipf T, Chan KW, et al. Outpatient treatment of fever and neutropenia for low risk pediatric cancer patients. *Cancer* 1999;86(1):126-34.
9. Hidalgo M, Hornedo J, Lumbreras C, Trigo JM, Colomer R, Perea S, et al. Outpatient therapy with oral ofloxacin for patients with low risk neutropenia and fever: a prospective, randomized clinical trial. *Cancer* 1999;85(1):213-9.
10. Gardembas-Pain M, Desablens B, Sensebe L, Lamy T, Ghandour C, Boasson M. Home treatment of febrile neutropenia: an empirical oral antibiotic regimen. *Ann Oncol* 1991;2(7):485-7.
11. Malik IA, Abbas Z, Karim M. Randomised comparison of oral ofloxacin alone with combination of parenteral antibiotics in neutropenic febrile patients. *Lancet* 1992;339(8801):1092-6.
12. Rubenstein EB, Rolston K, Benjamin RS, Lowy J, Escalante C, Manzullo E, et al. Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer* 1993;71(11):3640-6.