

FEBRİL NÖTROPENİ: DÜŞÜK RİSKLİ HASTA

Alpay Azap

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Kanser tanı ve tedavisindeki gelişmeler son yıllarda nötropenik hasta sayısında artışa neden olmuştur. Nötropenik hastaların enfeksiyon risklerine göre sınıflandırılması ve düşük risk taşıyanların belirlenerek bu hastaların ayaktan takibi konusunda önemli çalışmalar yapılmaktadır. Nötropenisi ve ateşi olan hastaların ağızdan antibiyotik tedavisi ile ayaktan tedavisine yönelik ilk klinik çalışma 1991'de Gardembas-Pain ve arkadaşları tarafından yayımlanmıştır. Lenfomalı hastaların pefloksasin ve amoksisilin klavulonat ile ayaktan tedavi edildiği bu çalışmanın sonuçları çok umut verici olmuştur. Hastalardan biri enfeksiyon nedeniyle kaybedilirken, %80'i hastaneye yatmasına gerek kalmadan iyileşmiştir (1). Bu çalışmayı, Malik ve arkadaşları tarafından 1992 ve 1995 yıllarında yapılan ve bugün halen kullandığımız MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) risk skorlama sistemini temellendiren çalışmalar izlemiştir (2,3). Febril nötropenik hastaları ciddi komplikasyon riski açısından sınıflandırmaya yönelik başka çalışmalar olmakla birlikte, MASCC skorlama sistemi, daha duyarlı, yanlış sınıflandırma olasılığı düşük ve pozitif prediktif değeri yüksek olduğundan en çok kullanılan sistemdir (tablo 1). Bu skorlama sisteminde bir hastanın alabileceği en yüksek puan 26'dır. 20'nin üzerinde puan alan hastalar düşük risk grubunda kabul edilir. Bu hastalarda ciddi komplikasyon gelişme riski %10'un altındadır (4). Ciddi komplikasyonlar ise hipotansiyon, solunum yetmezliği, yoğun bakım ünitesine yatma ihtiyacı, yaygın damar içi pıhtılaşma, konfüzyon veya mental fonksiyonlarda bozulma, tedavi gerektiren konjestif kalp yetmezliği, transfüzyon gerektiren kanama, tedavi gerektiren kardiyak aritmi, tedavi gerektiren böbrek yetmezliği olarak tanımlanmaktadır (4).

MASCC skorlama kriterleri arasında laboratuvar tetkiklerinin olmaması, bu sistemin hasta başında hızla hesaplanmasını sağladığı için bir avantaj olarak kabul edilmektedir. Ancak kriterler arasında yer alan, "hastalığa bağlı semptomların değerlendirilmesi" son derece subjektif olup değerlendirme hatalarına neden olabilmektedir. MASCC skorlama sisteminin etkinliği üzerine yapılmış çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların da çeşitli eksiklikleri bulunmaktadır. Kimi

Tablo 1. MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) Skorlama Sistemi

Kriter	Puan
Yaş <60 olması	2
Hastanede yatmıyor olma	3
Başvuru anında klinik durumu	
Hipotansiyon (sistolik KB: <90mmHg) olmaması	5
Parenteral destek gerektiren dehidratasyon olmaması	3
Hastalığa bağlı semptomlar*	
Semptom yok veya hafif semptom var	5
Orta derecede semptomlar var	3
KOAH olmaması	4
Hastanın altta yatan hastalığı*	
Solid tümör hastası olması	4
Hematolojik hastalığı olup öyküde İPA olmaması	4

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, İPA:İnvaziv pulmoner aspergilloz.
*: Bu başlık altındaki kriterlerden hangisine uyuyorsa onun puanını alır.

araştırmacılar kriterler arasına tahmini nötropeni süresinin de eklenmesi gerektiğini ileri sürmektedirler. MASCC skorlama sistemi üzerine yapılan çalışmalarda, uzamış nötropeni genellikle hastayı çalışma dışında bırakma kriteri olduğundan kesin bir sonuç çıkartmak mümkün değildir. Ancak tahmini nötropeni süresinin <7 gün olmasını bir kriter olarak kabul eden çalışmalardan elde edilen sonuçlar, bu parametrenin hastanın risk düzeyini belirlemede iyi bir kriter olabileceğini düşündürmektedir (5). Hastaları nötropeni süresine göre gruplandırıp her bir grupta oral ve İV tedavinin etkinliğini araştıran karşılaştırmalı bir çalışmada oral tedavinin İV kadar etkili bulunması, nötropeni süresinin prognozda önemini göstermektedir (6). Sonuç olarak MASCC sistemi üzerine yapılan çalışmaların hemen hepsinin sonucu; tecrübeli bir hekim tarafından yapılan iyi bir

klirik değerlendirme ve beraberinde skor hesaplanmasının iyi sonuç verdiği yönündendir.

Düşük riskli hastada tedavi

Düşük riskli hastaların tedavisinin kanıta dayalı olarak belirlenebilmesi için bu konuda yapılmış randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Oral ve İV rejimleri karşılaştıran ve bu kriterlere sahip çalışmalar bulunmakla birlikte bunlar yatan hastalarda yapılmış çalışmalardır (6,7). Bu çalışmalarda oral tedavi İV tedavi kadar başarılı bulunmuştur. Vidal L ve arkadaşlarının yaptıkları ve 15 çalışmayı içeren bir metaanalizde de, düşük riskli hastalarda oral yolla tedavinin İV tedavi kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Gerçek anlamda ayaktan tedavi ile ilgili en geniş bilgi MD Anderson Kanser Merkezinin verilerinde karşımıza çıkmaktadır (8). Beklenen nötropeni süresi yedi günden kısa olan solid organ kanserli hastalarını rutin olarak ayaktan tedavi eden bu merkezde elde edilen sonuçlar başarılı görünmektedir. Toplam 257 epizodluk bir seride olguların %80'i yatmasına gerek olmadan tedavi olmuş, %97'sinde ise herhangi bir tedavi değişikliği gerekmemiştir. Yoğun bakıma yatması gereken veya eksitus olan hasta bildirilmemiştir (8).

Hangi Antibiyotigi Seçelim: Düşük riskli febril nötropenik hastaların oral tedavisinde bugüne kadarki en çok tecrübe oral siprofloksasin ve amoksisilin-kalavulonat (AMC) kombinasyonu ile dir. Penisilin alerjisi olanlarda bu kombinasyonda AMC yerine klindamisin önerilmektedir. Son yıllarda Gram pozitif bakterilere karşı etkinliği yüksek yeni kuşak kinolonların da bu amaçla başarıyla kullanılabileceğine ilişkin veriler bulunmaktadır (9).

Kaynaklar

1. Gardembas-Pain M, Desablens B, Sensebe L, et al. Home treatment of febrile neutropenia: an empirical oral antibiotic regimen. *Ann Oncol* **1991**; 2:485-7.
2. Malik A, Abbas Z, Karim M. Randomised comparison of oral ofloxacin alone with combination of parenteral antibiotics in neutropenic febrile patients. *Lancet* **1992**; 339:1092-6
3. Malik IA, Khan WA, Karim M, et al. Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: results of a prospective randomized trial. *Am J Med* **1995**; 98:224-31.
4. Klustersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, 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**; 18:3038-51.
5. Kern WV. Risk Assessment and Treatment of Low-Risk Patients with Febrile Neutropenia *Clin Infect Dis* 2006;42:533-40.

Antibiyotik seçimi, hastanın durumuna (alerji öyküsü vb) ve bölgesel epidemiyolojik verilere göre modifiye edilmelidir. Burada seçilecek antibiyotikten daha önemlisi hastaların uygun şekilde yönlendirilmesi, yönetilmesidir. Bunun için her merkez kendi koşullarını bu hastaları ayaktan en iyi şekilde takip etmek üzere hazırlamalıdır (10). Bunun için;

1. Haftada yedi gün, 24 saat hizmet veren radyoloji, laboratuvar ve acil servis olanakları sağlanmalıdır.
2. Bu konuda bilgi ve tecrübe sahibi klinisyen, hemşire ve teknisyenden oluşan bir ekip kurulmalıdır.
3. Hastaların risk skorlaması büyük dikkatle yapılmalıdır.
4. Hastaların sosyokültürel düzeyleri, ev ortamları ayaktan tedaviye uygun olmalıdır.
5. Hasta ve epidemiyolojik veriler gözetilerek uygun bir antibiyotik tedavisi seçilmelidir.
6. Antibiyotiklerin ilk dozu hastanede verilmeli ve hasta 2-12 saat gözlem altında tutulmalıdır. Bu süre içinde hastane ve ev ortamında gerekli düzenlemeler yapılmalıdır.
7. Tedavinin ilk 3-5 günü, deneyimli bir personel günde en az bir kez hastayı evde ziyaret etmelidir. Bundan sonraki haberleşme telefonla yapılabilir.
8. Hastanın hangi durumlarda tedavisinin değiştirileceği, hangi durumlarda ekibi arayacağı veya hastaneye geleceği sıkı kriterlerle belirlenmeli ve hasta doğru ve açık bir şekilde bilgilendirilmelidir.

6. Kern WV, Cometta A, De Bock R, et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* **1999**; 341:312-8.
7. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T. 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 Jul 29;341(5):305-11.
8. Escalante CP, Weiser MA, Manzullo E et al. Outcomes of treatment pathways in outpatient treatment of low risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer*. 2004 Sep;12(9):657-62
9. Chamilos G, Bamias A, Efstathiou E, et al. Outpatient Treatment of Low-Risk Neutropenic Fever in Cancer Patients Using Oral Moxifloxacin *Cancer* 2005;103:2629-35.
10. Morres KG. Safe and effective outpatient treatment of adults with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Am J Health-Syst Pharm* 2007;64:712-17.

