

Febril Nötropenide Risk Değerlendirmesi

Dr. Ahmet Demirkazık

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Medikal Onkoloji BD, Ankara

Kırk yıl kadar önce Pizzo ve arkadaşları tarafından nötropenik hastalardaki infeksiyonun tanımlanmasından sonra, bu hastalarda empirik antibiyotik tedavisi uygulamaları başlatılmıştır. Febril nötropenik hastalarda gram negatif bakterilerin ve bu grupta özellikle pseudomonasin hayati tehlike yarattığı farkedilip, 70'li yıllar ve 80'lerin başında karbenisilin aminoglikozid kombinasyonları empirik olarak kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonra yeni jenerasyon penisilinler mezlosilin ve piperasilin aminoglikozidlerin yanında yer alırken, 1990'a doğru seftazidim ve amikasin altın standart olmuş ve uzun süre de öyle kalmıştır. Klinik çalışmalar dışında bütün febril nötropenik hastalar aynı kefeye konarak, hepsine aynı tedavi yaklaşımı uygulanmıştır. Ancak özellikle 1990'dan sonra - kanser tedavilerindeki başarıların bir plato çizmeye başlaması üzerine - kanserin ilaçla tedavisinde tüm dünyada yaygınlaşan daha yüksek doz kemoterapi uygulamaları, infeksiyon riski daha yüksek hastaların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Ayrıca 1980'den itibaren tüm dünyada allojeneik kemik iliği transplantasyonunun yaygınlaşmaya başlaması ve 1990'dan sonra da olog kök hücre destekli yüksek doz kemoterapilerin de yaygın uygulanmaya başlaması nedeniyle, çok sayıda derin nötropenili hasta ortaya çıkmıştır. Yüksek doz kemoterapilerin cesaretle uygulanabilmesinin bir nedeni de 1989'dan sonra hematopoetik büyüme faktörlerinin klinik kullanım için eczanelerde bulunabilmesidir. Bu nedenle 90'lı yıllarda yaygın olarak G- veya GM-CSF (granulosit ve granulosit makrofaj koloni uyarıcı faktör) destekli ve/veya periferik kandan elde edilen olog kök hücresi destekli yüksek doz kemoterapiler, hematolojik maliyetlerden daha yaygın olarak ileri evre solid tümörlü hastalarda da uygulanmaya başlanmıştır. Bunların sonucu olarak da 1990'dan itibaren farklı risklerdeki febril nötropenik hasta grupları tanımlanmaya başlanmış; ancak 90'lı yılların sonuna doğru, çoğunluk tarafından kabul edilen bir risk değerlendirmesi sistemi ortaya atılabilmektedir.

İnfeksiyon Gelişme Riski

İnfeksiyon gelişme riskini artıran en önemli iki faktör, nötropeni derinliği ve nötropenin süresidir. Nötrofil sayısının düşmesi ile infeksiyon riskinin artması ters orantılı olmakla birlikte, nötropenin süresinin uzaması görülen infeksiyonların değişmesine de neden olmaktadır. Febril nötropeni gelişme riskini artıran diğer bir faktörün, nötropeni yanısıra "lenfopeni" bulunması olduğu, son yıllardaki çalışmalarda vurgulanmaktadır. Kısa süreli nötropenilerde bakteriyel infeksiyonlar

ön planda iken, nötropeni süresi uzadıkça fungal infeksiyonların da ortaya çıktığı bilinmektedir.

FEBRİL NÖTROPENİK HASTADA RİSK DEĞERLENDİRMESİ

Febril nötropenik bir hastada yapılacak risk değerlendirmesi sonucunda, hastaya uygulanacak antibiyotik tedavisini (oral veya iv, tek ilaç veya kombinasyon) belirlemek ve hastayı hastaneye yatırıp yatırmamaya karar vermek mümkün olmaktadır. Hastanın düşük riskli olduğuna karar verilirse genellikle oral antibiyotik (amoksisilin klavulanat ve siprofloksasin) verilmekte ve hasta ayaktan izlenmektedir. Ancak, yüksek riskli olarak değerlendiren bir hasta ise, hastaneye yatırılarak genellikle intravenöz antipseudomonal parenteral kombine antibiyotik uygulanmaktadır. Düşük riskli febril nötropenik hastalarda yapılan randomize çalışmalarda, hastalara iv veya oral tedavi uygulanmasının yanıt oranları açısından farklı olmadığı görülmektedir.

Febril nötropenik hastalarda oral tedavilerin güvenli olarak uygulanabileceğini Malik ve arkadaşlarının Pakistan'da yaptıkları, ikisi prospektif randomize olan üç çalışma göstermiştir. İlk çalışmasında Malik ve ark tarafından febril nötropenik hastalar hastaneye yatırılarak izlenmiş ve oral ofloksasinin parenteral antibiyotikler kadar başarılı olduğu gösterilmiştir. İkinci çalışmalarında oral ofloksasinin hastalara ayaktan uygulanabileceği gösterilmiş ve üçüncü prospektif randomize çalışmada da hastayı hastaneye yatırarak veya ayaktan oral ofloksasin uygulamasının yanıt ve ölüm riskinde fark oluşturmadığı saptanmıştır. Bu yaklaşımın düşük riskli hastalar için uygun olduğu kanısına varılmıştır. Genellikle solid tümörlü veya lenfoma ve kronik lösemili ancak kemik iliğini çok baskılamayan kemoterapi uygulanan ve nötropenisinin on günden fazla sürmeyeceği varsayılan hastalar, düşük riskli nötropenik olarak kabul edilmektedir. Düşük riskli nötropenik hastalarda çok sayıda çalışma yapılmışsa da, bu konuda yapılmış iki önemli prospektif çalışma 1999 yılında "New England Journal of Medicine" de yayınlanmıştır. Bu çalışmalardan birisi Türkiye'den de merkezlerin katıldığı EORTC-IATG (Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavileri Organizasyonunun Uluslararası Antimikrobiyal Tedavi Grubu) araştırma çalışmasıdır. Bu çalışmada oral "siprofloksasin + amoksisilin klavulanata" karşı intravenöz "seftriakson + amikasin" 353 hastada karşılaştırılmıştır. Diğer oral "siprofloksasin + amoksisilin klavulanata" karşı intravenöz "seftazidim" çalışması ise 163 hastada yapılmış bir NCI (Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü) çalışmasıdır. İki çalışma da hastaneye yatırılmış düşük riskli febril nötropenik hastalarda yapılmış ve oral tedavinin iv tedavi kadar etkili olduğu gösterilmiştir.

Ancak febril nötropeni ortaya çıktıktan sonra başka faktörlerin de önemli olduğu görülmektedir. Bu konuda yapılmış çalışmalardan ilk dikkati çeken Talcott ve arkadaşlarının çalışmasıdır. Talcott ve ark'nın yaptığı sınıflamaya göre hastalar dört gruba ayrılmış, en yüksek riskli grubu "hastanede yatanlar" oluşturmaktadır. Daha sonraki üç grupta risk, giderek azalmaktadır. İkinci grubu "ayaktan izlenen ancak

24 saat içinde ciddi komorbidite beklenen hastalar”, üçüncü grubu “ayaktan izlenen ve kanseri kontrolsüz olanlar” ve son grubu “diğer ayaktan izlenen ve riski en düşük hastalar” oluşturmaktadır. Bu çalışmadaki dört grupta komplikasyon oranları, yukarıdaki sıraya göre % 35, %33, %21 ve %5 bulunmuştur. Bu ve benzeri çalışmalarda çok farklı kriterler kullunılması nedeniyle Klustersky ve arkadaşları tarafından geliştirilen MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) skorlama sistemi 2000 yılında Journal of Clinical Oncology’de yayınlanmış ve febril nötropeni hastalarını değerlendirmede yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu sisteme göre yapılan bir puanlama sonucu hastalar “düşük riskli olan” ve “olmayan” olmak üzere iki grupta incelenmektedir. Tablo 1’de görülen değerlere göre hastaya not verilmekte, toplam puanı 21 ve üzerinde olan hastalar “düşük riskli”, 21’den düşük olanlar ise “yüksek riskli febril nötropeni” olarak kabul edilmektedir. Görüldüğü gibi MASCC skorlama sisteminde, klinik parametreler kullanılmaktadır. Bu kriterlere bir laboratuvar maddesi eklemek için yapılan çalışmalarda mutlak monosit sayısı, C-reaktif protein, sitokin düzeyleri gibi parametreler incelenmişse de anlamlı sonuçlar bulunamamıştır.

Tablo 1. Febril nötropenik hastalarda “Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)” değerlendirme sistemi.

<i>Klinik özellikler</i>	<i>Verilen not</i>
^a Hastanın genel durumu : az belirti var veya hiç belirti yok	5
^a Hastanın genel durumu : orta derecede semptom var	3
Hipotansiyon yok	5
Kronik obstruktif akciğer hastalığı yok	4
Solid tümörlü hasta veya fungal infeksiyon (önceden veya aktif) yok	4
Dehidratasyon yok	3
Hastane dışından gelen hasta	3
^b Yaş < 60	2

a: İki satırdan yalnız birisi seçilecek

b: Yaşı 16’dan küçüklere uygulanamaz. Başlangıç monositleri 100/mm³’den fazla, komorbidite olmayan ve akciğer grafisi normal olan çocuklar önemli bakteriyel infeksiyon için düşük riskli sayılır.

Sonuç olarak, düşük riskli febril nötropenik hastalarda oral “siprofloksasin + amoksisilin klavulanat” kullanılması, hastalar için güvenli, moral verici (hastaneye yatırılmadığı için), noninvaziv ve maliyet-etkin bir tedavi biçimidir. Ancak risk değerlendirmesini daha objektif hale getirebilecek laboratuvar parametreleri ve diğer güvenli oral antibiyotik rejimleri de araştırılmalıdır. Yüksek riskli olarak değerlendirilen hastalar ise hastaneye yatırılarak parenteral antipseudomonal tedavi uygulanmalıdır.

Kaynaklar

1. Akan H. Febril nötropenide risk değerlendirilmesi. Hematoloji-Onkoloji Güncel Derleme Dergisi 2003;5:7-10.
2. Gencer S, Salepçi T, Özer S. Evaluation of infectious etiology and prognostic risk factors febrile episodes in neutropenic cancer patients. J Infect 2003;47:65-72.
3. Choi CW, Sung HJ, Park KH, et al. Early lymphopenia as a risk factor for chemotherapy-induced febrile neutropenia. Am J Hematol 2003;73:263-6.
4. Ray-Couquard I, Borg C, Bachelot T, et al, ELYPSE study group. Baseline and early lymphopenia predict for the risk of febrile neutropenia after chemotherapy. Br J Cancer 2003; 27:181-6.
5. Malik IA, Abbas Z, Karim M. Randomised comparison of oral ofloxacin alone with combination of parenteral antibiotics in neutropenic febrile patients. Lancet 1992;339:1092-6.
6. Malik IA, Khan WA, Aziz Z, Karim M. Self-administered antibiotic therapy for chemotherapy-induced, low risk febrile neutropenia in patients with nonhematological neoplasms. Clin Infect Dis 1994;19:522-7.
7. 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: 221-3.
8. 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. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. N Engl J Med 1999;341:312-8.
9. Freifield 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;341:305-11.
10. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective, two center validation of a prediction rule. J Clin Oncol 1992; 10:316-22.
11. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein RB, 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.
12. Rapoport BL, Uys A, Anderson R. Febrile neutropenia: Prospective study to validate the MASCC risk index score. Proc Am Soc Clin Oncol 22:736, 2003 (abstr 2960).
13. Klastersky J, Rapoport B, Maertens J, et al. Characterization of the high-risk febrile neutropenic cancer patients as predicted by the MASCC risk-index score. Proc Am Soc Clin Oncol 22:526 ,2003 (abstr 2118).