

Risikovurdering av kreftbehandlede barn med nøytropen feber ved hjelp av standardiserte scoringssystemer

Rapport: MED-3950, 5.årsoppgaven, profesjonsstudiet medisin

Av: Jørgen Øien

5.års medisinstudent, kull-2011

Det Helsevitenskapelige Fakultet, Universitetet i Tromsø

Veileder: dr. Simon Kranz, lege i spesialisering, barneavdelingen UNN

Innholdsfortegnelse:

<i>Resymè:</i>	3
<i>Forkortelser:</i>	4
<i>Introduksjon:</i>	4
<i>Metode/materiale/arbeidsprosess:</i>	8
<i>Resultater:</i>	10
<i>Diskusjon:</i>	14
<i>Konklusjon:</i>	23
<i>Kilder/referanseliste:</i>	24

Resymé:

Bakgrunn/metode:

Pediatrike onkologiske pasienter med nøytropen feber har høy risiko for komplikasjoner og legges dermed som hovedregel inn på sykehus, med intravenøs antibiotikabehandling. I andre land er det undersøkt om disse pasientene kan skrives ut etter 48 timer med videre peroral behandling dersom de da fortsatt vurderes som lavrisikopasienter. Det ble derfor sett på om dette kunne være overførbart til UNNs pasientpopulasjon, og om uforholdsmessig mange pasienter får lengre innleggelser. «Modified Alexander rule for children» ble valgt som risikovurdering. Pasientene ble gjennom retrospektiv journalgjennomgang delt inn i høy- og lavrisikogrupper ved innkomst, og cirka 48 timer etter innkomst ble lavrisikopasientene vurdert på nytt, for å se om de oppfylte noen av innkomstkriteriene, eller noen av de 3 tilleggskriteriene. Gjennomsnittlig CRP-verdi ble så sammenlignet mellom de to gruppene.

Resultater:

Av 77 tilfeller med nøytropen feber var totalt 18 lavrisikotilfeller ved innkomst. 9 av disse ble flyttet over i høyrisikogruppen etter 48 timer. 33 tilfeller var høyrisiko ved innkomst, mens 21 tilfeller ikke ble vurdert av ulike årsaker. De oppfylte kriteriene ved innkomst omhandlet i stor grad pasientens grunnsykdom eller behandling, og ikke kliniske kriterier. Èn av lavrisikopasientene ved innkomst hadde positiv blodkultur etter 48 timer, men ingen av de 9 som forble lavrisikotilfeller etter 48 timer opplevde alvorlige komplikasjoner.

Det ble ikke funnet noen statistisk signifikant forskjell i hverken maksimal CRP-verdi eller CRP-verdi ved innkomst mellom lav- og høyrisikogruppene.

Konklusjon:

«Modified Alexander rule for children» fremstår i oppgaven som gode kriterier til å predikere sykdomsforløp, da det ikke ble observert alvorlige komplikasjoner hos de som forble i lavrisikogruppen etter 48 timer. Det at pasientene som forble i lavrisikogruppen ikke var innlagt lengre enn noen få dager gjør at praksis ved UNN Tromsø vanskelig kan kritiseres ut fra dette. Da bare 9 av 77 tilfeller kunne blitt utskrevet etter 48 timer utfra de brukte kriteriene dreier ikke dette seg om en stor andel av pasientene. Det hadde vært interessant å se et prospektivt studie utført med en lignende pasientpopulasjon hvor en lavrisikogruppe mottok peroral antibiotikabehandling etter 48 timer, for å se om disse opplevde komplikasjoner.

Forkortelser:

- **ALL:** Akutt lymfoblastisk leukemi
- **AML:** Akutt myelogen leukemi
- **B-NHL:** B-celle Non-Hodgkins lymfom
- **Infant ALL:** ALL diagnose satt før pasienten har fylt ett år.
- **PBSC:** Stamceller hentet fra perifert blod.
- **CRP:** C-reaktivt protein
- **SD:** Standardavvik

Introduksjon:

I denne oppgaven vil temaet febril nøytropeni som en komplikasjon/konsekvens av pågående eller tidligere behandling for malignitet hos pediatriske pasienter belyses. Nøytrophen feber defineres som forhøyet kroppstemperatur, målt som temperatur $>38,5$ grader Celsius ved én anledning, eller temperatur $>38,0$ grader Celsius ved to anledninger over lengre tidsrom enn én time, ledsaget av svært lave nivåer av nøytrofile granulocytter ved telling av hvite blodlegemer ($<0,5 \times 10^9/l$) (1). Grunnen til at dette er et viktig tema å undersøke nærmere er at et tilfelle av nøytrophen sepsis kan representere en betydelig helserisiko hos pasienter som i utgangspunktet er nærmest blottet for immunforsvar, og utvikle seg til en alvorlig infeksjon dersom ikke adekvat behandling iverksettes i tide. Ofte med kroppens endogene flora som utgangspunkt. Pediatriske pasienter som behandles for malignitet gjennomgår som hovedregel standardiserte behandlingskurer bestående av cytostatika som nedsetter kroppens evne til å forsvare seg mot eventuelle patogene mikroorganismer gjennom å inducere en aplasi (2), som gir en midlertidig dysfunksjon i beinmargens evne til å produsere hvite blodlegemer hvilket har en essensiell rolle i å uskadeliggjøre mikroorganismer med patogenet potensiale, i tillegg til at sykdommen i seg selv ofte nedsetter beinmargens funksjon. Disse behandlingsregimene er av avgjørende karakter for helbredelse av den maligne sykdommen, men er ikke ufarlig med tanke på alvorlighetsgraden av eventuelle komplikasjoner

Det er derfor praksis med et liberalt forhold til administrasjon av antibiotika til disse pasientene dersom de fremviser tegn på infeksjon. Dette gjøres i form av empirisk behandling med bredspektrede intravenøse antibiotika så snart en blodkultur er tatt, og nøye klinisk

overvåkning. Gjeldende anbefaling for empirisk antibiotikabehandling ved nøytropen feber er ifølge akuttveileder i pediatri Ampicillin 50mg/kg intravenøst fire ganger om dagen og Gentamicin 7mg/kg intravenøst én gang om dagen (3). Det vil også bli spennende å se hvor mange av tilfellene som utvikler seg i en septisk retning, eller om mange av tilfellene skyldes virusinfeksjon, da det er en kjent sak at virusinfeksjoner også kan gi nøytropen feber. (4)

Ved Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN) er praksis at så godt som alle pasienter som viser tegn på nøytropen feber legges inn for behandling ved UNN Tromsø, blant annet på grunn av utfordringer som for eksempel at pasientene ofte har lang vei å reise til sykehus. Det har derfor blitt regnet som forsvarlig praksis at pasientene holdes i/nært sykehus i frykt for en eventuell forverring, da faren for sepsis, som er en tidskritisk tilstand, er stor. Dette medfører trygghet mot komplikasjoner for pasientene, men også store kostnader for helsevesenet, i tillegg til ubehag for pasienten selv som må innlegges på sykehus, og motta intravenøs antibiotikabehandling, med de bivirkninger det måtte ha. Innleggelse utover det som er nødvendig vil også øke faren for at pasienten vil få en nosokomial infeksjon, da pasientene eksponeres for patogene mikroorganismer i sykehus.

I andre land derimot, benyttes det i større grad standardiserte scoringssystemer for å avgjøre risiko for komplikasjoner med septisk forløp i forbindelse med nøytropen feber, basert på klinisk vurdering. Scoringssystemet som har blitt benyttet i denne oppgaven kalles «modified Alexander rule for children» og går ut på at alle ned nøytropen feber klassifiseres som å ha lav risiko for sepsis, så fremt de ikke oppfyller noen av kriteriene under (5):

Sykdoms- og behandlingmessige kriterier:

1. Alder under ett år
2. ALL ved diagnose eller < 28 dager ut i leukemisk sykdomsforløp
3. ALL ikke i remisjon etter 29 dager
4. Aktiv AML
5. Aktiv infant ALL
6. Behandles under intensiv B-NHL protokoll
7. Stamcelletransplantert
8. Behandles under høydose kjemoterapi med «PBSC-rescue»
9. Intensivbehandlet ved sist episode nøytropen feber
10. Non-compliance
11. Manglende evne til å ta peroral antibiotika

Kliniske kriterier:

12. Klinisk sjokktilstand
13. Aktiv blødning
14. Dehydrering
15. Metabolsk instabilitet
16. Endret mental status
17. Pneumonitt
18. Mukositt
19. Respiratorisk besværet
20. Perirektal- eller andre bløtdelsabscesser
21. Irritabilitet/meningisme
22. Organsvikt

Tabell 1-Modified Alexander rule for children (5) (oversatt direkte av forfatter)

Så fremt ingen av disse vilkårene er oppfylt vurderes situasjonen til å ha lav risiko for at forløpet av episoden med nøytropen feber skal bli septisk. Alle pasientene legges inn i sykehus med intravenøs antibiotikabehandling, men en ny vurdering gjøres etter 48 timer, og

det bestemmes da om pasienten fortsatt skal behandles etter lavrisikoprotokoll, eller om han/hun skal flyttes over i høyrisikogruppen og fortsette behandlingen ved hjelp av intravenøs antibiotika. Dersom pasienten da regnes for å fortsatt være lavrisiko kan pasienten behandles utenfor sykehus med peroral antibiotikabehandling, med mindre ubehag for pasienten selv, og mindre ressursbruk hos helsevesenet. Følgende kriterier avgjør graden av komplikasjoner etter 48 timer i tillegg til de overnevnte kliniske kriterier:

Tilleggsriterier etter 48 timer:

Nøytrofile granulocytter $<0,1 \times 10^9/l$

Positiv blodkultur

Pasienten fortsatt ikke klinisk bra

Tabell 2 (5) (oversatt direkte av forfatter)

Denne oppgaven har som intensjon å undersøke om slike standardiserte scoringssystemer kan overføres til klinisk praksis ved norske sykehus, og da først og fremst UNN, siden data er hentet inn gjennom journalgjennomgang av pediatrike pasienter ved UNN, som under eller etter kreftbehandling har gjennomgått en eller flere episoder med nøytropen feber. Det er også interessant å belyse hvilke av de overnevnte kriterier som i stor grad diskvalifiserer pasientene for en eventuell lavrisikobehandling, og også se på videre sykdomsforløp for eventuelle pasienter som kunne vært kategorisert som lavrisiko med tanke på om disse kriteriene er sikre nok til å predikere faren for komplikasjoner.

Det vil også være interessant og se om høy- og lavrisikopasientene skiller seg med hensyn til laboratorisk CRP-verdi, da dette er noe som ofte benyttes som hjelpemiddel vedrørende å indikere alvorlighetsgraden av en infeksjon. En vil kunne forvente høyere verdier i høyrisikogruppen dersom det medfører riktighet at disse gjennomgår mer omfattende infeksjoner. Det er imidlertid grunn til å tro at et begrenset tallmateriale vil gjøre at en ikke finner noen signifikante forskjeller i dette forskningsprosjektet.

Metode/materiale/arbeidsprosess:

Arbeidsprosess:

Årsaken til tema for denne oppgaven er at undertegnede over tid har hatt en betydelig interesse for pediatri som fagfelt. Det ble derfor gjort en forespørsel ovenfor det som da ble min veileder, Simon Kranz, lege i spesialisering ved barneavdelingen UNN Tromsø, vedrørende passende oppgave til 5.året. Og da spesielt med tanke på pediatrik onkologi. Det ble derfor i samråd med han besluttet å lage en oppgave som omhandlet både infeksjon og onkologi, nemlig i form av nøytropen feber hos kreftbehandlede barn. Dette ansees som et viktig område å belyse, da det omhandler en ytterligere hospitalisering av allerede svært syke pasienter, og representerer en betydelig ressursbruk hos helsevesenet. Vi besluttet med det å la oppgaven dreie seg om spørsmål ved om praksisen rundt nøytropen feber hos kreftbehandlede barn gir for mange liggedøgn på sykehus, og om utenlandske retningslinjer ville kunne vært brukt for å vurdere når pasienten skal skrives ut.

Oppgaven er gjennomført ved en retrospektiv gjennomgang av journaler tilhørende pедиатriske pasienter innlagt for onkologisk behandling ved UNN Tromsø. Arbeidet med oppgaven startet allerede høsten 2014 ved å finne veileder og beslutte hva oppgaven skulle omhandle. Etter å ha utarbeidet prosjektbeskrivelse i samråd med veileder ble det mottatt veiledning med hensyn til riktig gjennomgang av journaler, og eksisterende viten rundt området våren 2015. Veileder innhentet så muntlig samtykke fra personvernombud til gjennomgang av journaler. Selve prosjektet ble da planlagt og forfatter gikk deretter gjennom kilder oppgitt av veileder og annen kunnskap på området, i form av gjennomgang av artikler i to uker høsten 2015. Utformingen av rapporten skjedde i perioden mars-mai 2016. Det startet først med samling av data/gjennomgang av pasientenes journaler første tid over cirka to uker, før selve rapporten ble utarbeidet ut fra dataene som ble samlet de neste ukene, og diskutert rundt eksisterende artikler om emnet. Hovedarbeidet i oppgaven var uten tvil selve utarbeidelsen av rapporten, da det tok rundt ti uker mellom data var innhentet, og rapporten var ferdigstilt. Underveis i våren 2016 har det blitt mottatt veiledning etter behov, i perioder én gang per uke, men noe sjeldnere underveis i prosjektet. Veiledningen har omfattet hvordan resultater skal tolkes, og hvilket samsvar dette gir med de spørsmål som er stilt. Oppgaven ble så sendt til vurdering hos overlege Claus Klingenberg ved barneavdelingen UNN Tromsø,

som anga at det forelå en mangelfull resultatdel og det ble derfor innhentet ytterligere data gjennom journalgjennomgang og innhenting av pasientenes CRP-verdier, og så gjort statistiske beregninger, før ferdigstillingen av rapporten. Det vurderes til at oppgaven i stor grad er i samsvar med prosjektbeskrivelse og veiledningskontrakt, og at tiden som har vært til rådighet har blitt brukt tilfredsstillende.

Materiale/metode:

Diagnosene som har blitt inkludert i oppgaven er ALL, da dette er den vanligste neoplastiske sykdom hos pediatrike pasienter, nevroblastom, siden det er den vanligste solide tumorform utenfor sentralnervesystemet hos barn, og pasienter med lymfom. Dette datamaterialet er valgt ut fordi det vil være lettere å identifisere komplikasjoner som nøytropeni og infeksjoner i deres journaler, fremfor å gå gjennom alle pediatrike pasienter innlagt ved UNN Tromsø som for eksempel har en forbigående nøytropeni. Perioden tallmaterialet er hentet fra er 2008-2014, begrunnet i at det i 2008 kom nye pediatrik onkologiske behandlingsprotokoller for ALL, som er den hyppigste neoplastiske sykdom hos pediatrike pasienter. Dette gir et mer homogent materiale, da de fleste av pasientene har gjennomgått samme behandling. Pasienter med AML har ikke blitt inkludert i oppgaven da ethvert tilfelle av nøytropen feber hos disse uansett ville havnet i høyrisikogruppen (i følge «modified Alexander rule for children»)(5).

Pasientenes sykehistorie ble undersøkt ved å finne frem pasienter i DIPS, og deretter gå gjennom deres sykdomsforløp dersom de ved innkommst på sykehus hadde nøytropen feber. Det ble først vurdert om det aktuelle tilfellet med nøytropen feber inneholdt tilstrekkelig informasjon til å bli undersøkt. I tillegg ble enkelte av tilfellene ekskludert i situasjoner hvor det ville vært helt usannsynlig å sende pasienten hjem slik som klinisk status var ved innkommst. Pasientene med inkluderte tilfeller ble ved innkommst på sykehus delt inn i høy- og lavrisikogrupper ved hjelp av kliniske kriterier og behandlingskriterier, før ny vurdering av lavrisikotilfellene ble gjort ved gjennomgang av blodprøvesvar og journalnotater skrevet cirka 48 timer etter innkommst. Etter cirka 48 timers sykdomsforløp ble grad av komplikasjoner vurdert, og om pasienten hadde fått nyoppståtte symptomer som ville flytte pasienten over fra lav- til høyrisikogruppen. Pasientene som ble delt inn i lavrisikogruppen fikk en nøyere journalgjennomgang hvor det kvalitativt ble undersøkt om pasienten fikk noen komplikasjoner.

Det finnes imidlertid flere standardiserte scoringssystemer for inndeling av høy- og lavrisikopasienter med nøytropen feber (4). Grunnen til at «modified Alexander rule for

children» ble valgt som inndeling av pasientene i dette materialet er at det er et europeisk scoringssystem (5), slik at det er grunn til å tro at det er mer overførbart til norske pasienter fremfor andre scoringssystemer som har opphav i andre verdensdeler. «Modified Alexander rule for children» ble validert av Dommet. et al i 2009(5), og deretter tatt opp i NICE-guidelines (6), og kan derfor regnes for å være et godt scoringssystem for lignende pasientpopulasjoner som den ved UNN Tromsø.

Ved å søke i pasientens laboratoriske historikk ble det også samlet data og sett på om det var en statistisk signifikant forskjell i CRP-verdi mellom de inkluderte tilfellene i høy- og lavrisikogruppen. Dette ved hjelp av å samle alle pasientenes CRP ved innkomst, og deres maksimale CRP gjennom episoden med nøytropen feber. Disse dataene ble benyttet til å beregne gjennomsnittlig CRP-verdi og standardavvik, for så brukt en statistisk t-test for å undersøke om det forelå en statistisk signifikant forskjell mellom de to gjennomsnittene. I tilfeller hvor CRP-verdi ved innkomst eller maksimal CRP-verdi var <5 ble tallet 5 for enkelhets skyld benyttet i utregningen, da det eksakte tallet ikke forelå.

De gjennomgåtte journalene kommer fra følgende pediatrike pasientpopulasjoner fra 0-17 år:

- 25 pasienter diagnostisert med ALL i perioden 2008-2016.
- 8 pasienter diagnostisert med nevroblastom i perioden 2008-2016.
- 3 pasienter diagnostisert med lymfom i perioden 2008-2016.

Veileder hentet inn samtykke fra personvernombud som muliggjorde innsyn i journalene.

Resultater:

36 pasienters journal ble gjennomgått hvor det totalt sett ble funnet 77 tilfeller av nøytropen feber. Ikke alle disse tilfellene ble inkludert og vurdert i oppgaven, av ulike årsaker.

5 tilfeller (6%) ble ikke tatt i betraktning på bakgrunn av at pasienten hadde nøytropen feber ved diagnosetidspunktet av ALL, og dermed ville havnet i høyrisikogruppen uansett.

21 tilfeller (27%) ble ikke inkludert i oppgaven da disse tilfellene enten ble overflyttet fra andre sykehus, ble utelukkende behandlet i andre sykehus eller inneholdt inadekvate mengder dokumentasjon. Disse tilfellene ble ikke inkludert fordi de ikke inneholdt nok informasjon til å få gjort en god nok vurdering av tilstand ved innkomst i sykehus.

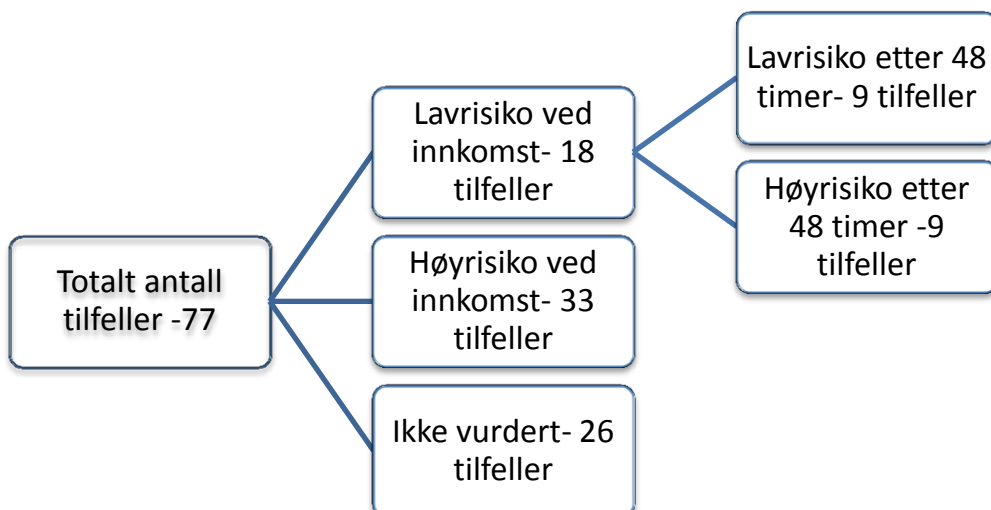
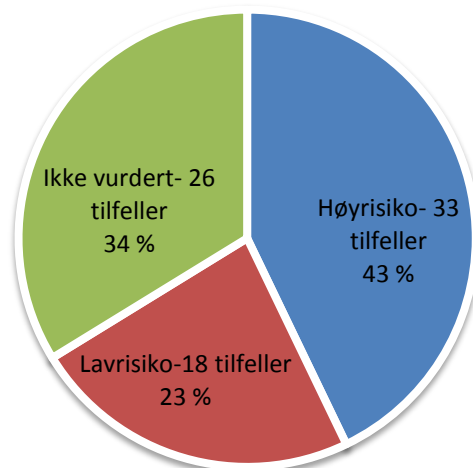
33 tilfeller (43%) var høyrisiko ved innkomst begrunnet i at ett eller flere sykdomsmessige, behandlingsmessige eller kliniske kriterier var oppfylt.

18 tilfeller (23%) ble inkludert i lavrisikogruppen ved innkomst, og av disse hadde 9 stykker ingen komplikasjoner etter 48 timer, mens 9 pasienter ble overflyttet til høyrisikogruppen etter 48 timer, hvorav 7 pasienter hadde nøytrofile granulocytter $<0,1 \times 10^9/l$, 2 av pasientene ikke var klinisk bra etter 48 timer (ett av tilfellene overlappende med nøytrofile granulocytter $<0,1 \times 10^9/l$), mens én av pasientene hadde positiv blodkultur. Ingen av disse pasientene opplevde livstruende komplikasjoner.

Dette gir følgende fordeling ved innkomst:

Figur 1

Antall tilfeller



Figur2

Når det kommer til hvilke kriterier som ved innkomst ekskluderte pasientene fra lavrisikogruppen fordelte dette seg på følgende måte:

Kriterier og antall tilfeller hvor disse ble oppfylt ved innkomst:

Alder < ett år	6 tilfeller
ALL ved diagnose eller < 28 dager ut i leukemisk sykdomsforløp	3 tilfeller
ALL ikke i remisjon etter 29 dager	8 tilfeller
Aktiv AML	0 tilfeller
Aktiv infant ALL	7 tilfeller
Behandles under intensiv B-NHL protokoll	0 tilfeller
Stamcelletransplantert	1 tilfelle
Behandles under høydose kjemoterapi med PBSC-rescue	11 tilfeller
Intensivbehandlet ved sist episode nøytropen feber	1 tilfelle
Non-compliance	0 tilfeller
Manglende evne til å ta peroral antibiotika	1 tilfelle
Klinisk sjokktilstand	0 tilfeller
Aktiv blødning	1 tilfelle
Dehydrering	0 tilfeller
Metabolsk instabilitet	0 tilfeller
Endret mental status	1 tilfelle
Pneumonitt	0 tilfeller
Mukositt	4 tilfeller
Respiratorisk besvær	4 tilfeller
Perirektal- eller andre bløtdelsabscesser	1 tilfelle
Irritabilitet/meningisme	0 tilfeller
Organsvikt	0 tilfeller

Tabell 3

En ser av dette at det er helt klart flest tilfeller som ble flyttet over i høyrisikogruppen ved innkomst grunnet sykdoms- eller behandlingsmessige kriterier, og ikke kliniske kriterier. Det

bemerkes imidlertid at en andel av tilfellene oppfylte flere kriterier. Sykdoms- eller behandlingsmessige kriterier var oppfylt 37 ganger i løpet av de 33 høyriskotilfellene ved innkomst, mens kliniske kriterier var oppfylt 11 ganger i løpet av de 33 tilfellene.

CRP-verdi:

	Lavrisikogruppen (N=18)	Høyriskogruppen (N=33)
Gjennomsnittlig CRP i mg/l ved innkomst	15 (SD-15,2)	28 (SD-23,0)
Gjennomsnittlig maksimal CPR i mg/l i løpet av sykdomsforløpet	40(SD-29,6)	88(SD-67,7)

Tabell 4-Gjennomsnittlig CRP-verdi ved innkomst og den gjennomsnittlige maksimale CRP-verdi gjennom sykdomsforløp

Ingen av disse forskjellene mellom høy- og lavrisikogruppen var statistisk signifikant på 5%-nivå. P-verdi for CRP ved innkomst og P-verdi for maksimal CRP i sykdomsforløpet var på henholdsvis 0,16 (t=1,46) og 0,09 (t=1,82). Det ble likevel observert at verdiene i høyriskogruppen tenderte til å være høyere enn i lavrisikogruppen.

Hos de som ble regnet som lavrisiko ved innkomst var laveste CRP-verdi ved innkomst <5 mg/l, mens høyeste registrerte verdi var på 50 mg/l. Laveste maksimumverdi var også på <5 mg/l, mot høyeste maksimumverdi som var på 100mg/l.

Når det kommer til pasientene som havnet i høyriskogruppen ved innkomst var laveste CRP-verdi ved innkomst <5 mg/L, mens høyeste verdi var 85mg/L. Laveste maksimumverdi var <5 mg/L, og høyeste verdi var 328 mg/L.

Det kan nevnes at pasienten som ble regnet til lavrisiko ved innkomst, men så viste seg å ha positiv blodkultur senere i forløpet hadde en initial CRP-verdi på 50 mg/L, og høyeste verdi 72 mg/L under sykdomsforløpet.

Alle av pasientene i de vurderte tilfellene hadde fått målt CRP ved innkomst og senere i sykdomsforløpet.

Diskusjon:

Intensjonen til denne oppgaven er å undersøke om uforholdsmessig mange pediatrike pasienter med nøyotropen feber antibiotikabehandles systemisk ved UNN Tromsø utover den tidsperioden som er strengt nødvendig, samt forsøke å gi svar på om kriteriene som benyttes i andre land er sikre nok til å predikere et sykdomsforløp ved inndeling i lav- og høyrisikogrupper ved innkomst på sykehus.

Det er innlysende at denne oppgaven har flere svakheter. Blant annet i form av subjektivitet ved journalgjennomgang, men også ved selve materialet. Det bør nevnes at resultatene som fremstilles utelukkende er basert på subjektive vurderinger ved gjennomgang av innkomstjournaler og øvrige journalnotater om hvorvidt kriteriene for å dele inn i lav- eller høyrisikogruppe var oppfylt. Dette gir kun et innblikk i hvordan den kliniske settingen var ved innkomst i sykehus og utelukker ikke at enkelte kliniske tegn var utelatt fra innkomstjournal, eller ikke undersøkt i det hele tatt. Hvordan vurderingen av journalene er gjennomført gir selvsagt rom for store interindividuelle forskjeller i tolkning av hvordan den reelle situasjonen faktisk var og om noen av kriteriene var oppfylt eller ikke. Eksempelvis kan det nevnes at dersom det var dokumentert i innkomstjournalen at pasienten var respiratorisk ubesværet ble det antatt at pasienten ikke oppfylte det kliniske kriteriet «pneumonitt» da dette sannsynligvis ville vært dokumentert, eller at pasienten ikke hadde organsvikt dersom allmentilstanden var beskrevet som god. Dette ansees som rimelige antagelser, men med et såpass betydelig antall kriterier og journaler kan det ikke utelukkes at enkelte kriterier har blitt oversett ved noen av tilfellene fordi det ikke har blitt nevnt i innkomstjournalen eller andre notater. Å basere deler av en slik oppgave på antagelser må selvsagt ansees som suboptimalt, men regnes som rimelig ut fra sannsynligheten for at slike alvorlige symptomer eller tegn ville vært nevnt i en innkomstjournal dersom de forelå ved innkomst. En kan da spørre seg om en innkomstjournal er adekvat materiale til å gjøre en slik vurdering, da flere av kriteriene ikke er nevnt i en standard innkomstjournal. Grunnlaget for besvarelsen av oppgaven blir dermed i realiteten en subjektiv vurdering av klinisk status ved innkomst av mottakende lege, etterfulgt av nok en subjektiv vurdering ved journalgjennomgang. Den andre vurderingen forutsetter igjen at kliniske funn er godt nok dokumentert i innkomstjournal. Det er helt klart at dette ikke gir optimale villkår til å gi en slik oppgave tilstrekkelig vitenskapelig tyngde til å gi en endelig besvarelse på spørsmålet som stilles. Det en så var at det var vanskelig å vurdere klinisk status etter 48 timer i journalen, da pasienten ikke nødvendigvis var undersøkt på dette tidspunktet

og journalnotater skrevet under innleggelsen ikke inneholdt like mye klinisk informasjon som en innkomstjournal med tanke på disse generelle kriteriene.

Det kan absolutt argumenteres for at antall pasienter er for lite og at antall undersøkte tilfeller med nøytropen feber er inadekvat til å besvare slike spørsmål. En av grunnene til at ikke flere tilfeller ble inkludert er at kriteriene for en episode med nøytropen feber ble fulgt nøye. Flere av pasientene hadde et eller flere sykdomsforløp som ble omtalt som nøytropen feber i journalnotater, men oppfylte ikke kriteriene som var satt i form av temperatur $>38,5$ grader Celsius målt én gang, temperatur $>38,0$ grader Celsius målt ved to anledninger over et tidsrom lengre enn én time, eller at de ikke hadde nøytrofile $<0,5 \times 10^9/l$. Årsaken til at tilfeller hvor kriteriene for nøytropen feber ikke var oppfylt ikke ble inkludert i oppgaven er at disse må kunne ansees som mindre alvorlige enn tilfeller hvor kriteriene var oppfylt, og dermed kunne gi et skjevt bilde av situasjonen, da tilfeller hvor pasienten ikke var nøytropen og/eller ikke hadde feber med større grad av sannsynlighet ville bli inndelt som lavrisikotilfeller, og graden av komplikasjoner sannsynligvis ville vært mindre. Dette med en overrapportering av lavrisikotilfeller som mulig resultat. Dette gikk på bekostning av antall vurderte tilfeller, men ga forhåpentligvis et mer riktig bilde av situasjonen. En annen årsak til det relativt lave antallet undersøkte tilfeller skyldtes utvalg av pasientpopulasjon. Dette var i stor grad basert på pasienter diagnostisert med ALL etter år 2008. Dette begrunnet i at det i 2008 kom nye behandlingsprotokoller hvor alle pasientene behandles med samme opplegg, noe som ga et mer homogent bilde av pasienter, i tillegg til at ALL er den vanligste neoplastiske sykdommen hos pediatriiske pasienter og dermed gir hovedtyngden av pasientpopulasjonen. Nevroblastom er den vanligste solide tumor utenfor sentralnervesystemet hos pediatriiske pasienter og var derfor egnet til å gi et mer utfyllende datamateriale da det var 8 slike pasienter i den undersøkte tidsperioden. Lymfom er ikke en like vanlig diagnose i denne pasientgruppen, men ble inkludert for å gi ytterligere utfylling av datamateriale.

Som nevnt i resultatene ble ikke tilfeller av nøytropen feber hvor pasienten ble overflyttet fra annet sykehus eller behandlet på annet sykehus heller inkludert i oppgaven. Dette fordi de ikke representerer pasientpopulasjonen det var ønskelig å undersøke. Dersom en pasient overflyttes fra annet sykehus grunnet nøytropen feber må det ansees som svært sannsynlig at denne pasienten ikke er i en slik helsemessig tilstand at det å plassere han eller henne inn i en lavrisikogruppe ville være forsvarlig grunnet fare for komplikasjoner. I tillegg bør det nevnes at risikostratifikeringskriteriene som ble benyttet til inndeling av pasientene forutsetter at pasienten er undersøkt klinisk ved et gitt starttidspunkt for inndelingen, hvor innkomstjournal

ble benyttet i oppgaven, og at det ved overflytning fra annet sykehus ikke foreligger en slik dokumentasjon i det benyttede journalsystemet. Dersom disse pasientene skulle blitt inkludert i oppgaven måtte det være anledning til å få gjort en vurdering av hvordan den kliniske situasjonen var ved innkomst ved lokalsykehuset, og ikke ved UNN Tromsø, da sykdomsforløpet har fått utviklet seg frem til pasienten ble overflyttet til UNN Tromsø, og dette sannsynligvis ville gitt flere høyrisikotilfeller dersom tidspunktet for innkomst ved UNN Tromsø skulle settes som startpunkt i sykdomsforløpet. Det ble ansett som formålsløst å forsøke å dele disse tilfellene inn i lav- eller høyrisikogrupper, siden det ikke forelå et klart starttidspunkt med klinisk status presens, noe som igjen umuliggjorde ny risikovurdering cirka 48 timer ut i forløpet. Pasienter med epikrise som eneste dokumentasjon på et sykehusopphold ble derfor ikke vurdert da det ikke foreligger tilstrekkelig informasjon i en epikrise om klinisk status ved innkomst og etter cirka 48 timer. Det hadde derfor vært fare for at uforholdsmessig mange av disse tilfellene ville havnet i lavrisikogruppen dersom de hadde blitt inkludert da det kunne blitt antatt at den lave mengden informasjon antydte at kliniske kriterier ikke var tilstede, når den reelle situasjonen muligens hadde vært at de ikke var nevnt i epikrisen selv om de forelå ved innkomst. Noen få pasienter som ble behandlet ved UNN Harstad ble imidlertid inkludert og vurdert da UNN Harstad har samme journalsystem som UNN Tromsø, noe som muliggjorde en adekvat vurdering av innkomstjournal og senere journalnotater.

En ser av resultatene at det faktisk at mange av tilfellene med nøytropen feber ikke ble vurdert gir en forskyvning mot en mindre prosentandel lavrisikotilfeller, da dette er regnet ut fra det totale antallet. 26 av 77 tilfeller (34%) ble ikke vurdert fordi de skjedde før diagnose, eller inneholdt inadekvat mengde informasjon til å bli vurdert. Det er ikke usannsynlig at flere tilfeller av disse 26 ville vært lavrisiko dersom de hadde kunne blitt vurdert. Dersom mange av disse tilfellene ble regnet som forsvarlig å behandle på lokalsykehus, med utilstrekkelig informasjon i UNN Tromsøs journalsystem som følge, må en påregne at flere av de ville havnet i lavrisikogruppen. Dette gir en betydelig forskjell i resultater. I resultatdelen er det nevnt at 18/77 tilfeller ble regnet som lavrisiko, og en må da huske på at det faktisk bare var 51 av disse 77 tilfellene som i det hele tatt ble vurdert, noe som ville gitt en andel lavrisiko på 18/51 (35%), og en andel som forble i lavrisikogruppen etter 48 timer på 9/51 (18%) ut fra de vurderte tilfellene.

Hva gjelder de kliniske kriteriene som ble brukt viser det seg at det var et fåtall av disse som ble oppfylt og dermed ekskluderte pasienten fra lavrisikogruppen. Dette skyldes nok at mange

av kriteriene er svært spesifikke og relativt sjeldne. Det er for eksempel relativt sjelden at en pasient har utviklet sjokk, organsvikt eller meningisme ved innkomst på sykehus, også i denne pasientpopulasjonen. Når det gjelder disse pasientene er både pasienten selv, pårørende og helsepersonell som oftest klar over komplikasjonsrisikoen og vil med stor sannsynlighet oppsøke lege/sykehus før slike alvorlige symptomer får tid til å utvikle seg. Imidlertid er ikke alle kriteriene like konsise og når det gjelder eksempelvis kriteriet «endret mental status» er det helt klart at dette blir nokså uspesifikt og gir rom for store variasjoner i resultat ut fra hvordan den subjektive tolkningen av klinisk status gjøres. Mange av pediatriske pasienter som innlegges i sykehus har en viss form for irritabilitet og/eller slapphet, uten at dette nødvendigvis bør regnes som endring i mental status, eller er tegn på alvorlig sykdom. Det ble derfor vurdert slik at eventuelle tilfeller som skulle ekskluderes fra lavrisikogruppen ved innkomst måtte ha en noe mer uttalt forandring i mental status enn det en ville forvente hos pediatriske pasienter, slik som for eksempel somnolens eller at pasienten ga dårlig kontakt. Dette gir en viss forskyvning av resultatet med flere tilfeller i lavrisikogruppen, enn det som ville vært tilfellet dersom minimale endringer i mental status skulle ekskludere pasienten fra lavrisikogruppen.

Når det kommer til de sykdomsmessige/behandlingsmessige kriteriene ser en at en del av pasientene ekskluderes fra lavrisikogruppen som følge av at et eller flere av disse kriteriene var oppfylt. Kriteriet som hyppigst var oppfylt var at pasienten gjennomgikk «høydose kjemoterapi med PBSC rescue». Årsaken til dette er at svært mange av de undersøkte pasientene som var diagnostisert med nevroblastom hadde høyrisiko nevroblastom og dermed havnet i en behandlingprotokoll som oppfylte overnevnte kriterium dersom pasienten fikk en episode med nøytropen feber (11 tilfeller). Disse pasientene ble dermed ekskludert fra lavrisikogruppen som følge av sitt behandlingsopplegg, selv om flere av tilfellene var uten anmerkning med tanke på klinisk status presens. En så også multiple tilfeller ekskludert grunnet «infant ALL» og/eller at pasienten var under ett år (henholdsvis 7 og 6 tilfeller). Dermed hadde en flere tilfeller som klinisk kunne vært vurdert som lavrisiko, men som likevel havnet i høyrisikogruppen. Dette må imidlertid regnes som rimelig, da disse pasientene gjennomgår svært belastende behandlingsregimer som gir en betydelig svekkelse av beinmargens funksjon, med påfølgende høy risiko for septisk sykdomsbilde ved infeksjoner. Pasienter under ett år har ikke anledning til å gi adekvat informasjon med tanke på symptomer, og er ofte i fare for å bli dehydrerte ved infeksjoner. Samtidig er det kjent at denne pasientgruppen er mottakelige for infeksjoner enn eldre pasienter. Derfor ansees det

som nødvendig at disse pasientene tilhører høyrisikogruppen. Som resultatene viser til ble ingen av tilfellene ekskludert fra lavrisikogruppen med bakgrunn i at pasienten oppfylte kriteriene som hadde med AML eller B-Non Hodgkins lymfom å gjøre. Dette skyldes at pasienter med disse diagnosene ikke var inkludert i den undersøkte pasientpopulasjonen, og dermed ikke hadde utslag på resultatene i oppgaven. Det er åpenbart at det hadde vært flere tilfeller i høyrisikogruppen dersom pasienter med disse diagnosene hadde vært inkludert i den undersøkte pasientpopulasjonen. Uten å ta med disse pasientene sees det derfor ikke flere tilfeller i lavrisikogruppen, men lavrisikotilfellene vil representere en større prosentandel enn hva som hadde vært tilfelle om en hadde undersøkt pasienter med AML eller B-Non Hodgkins lymfom, med tanke på at disse pasientene ville havnet i høyrisikogruppen.

Dersom en utelukkende skulle følge disse kriteriene for å vurdere om en pasient skal legges inn eller skrives ut fra sykehus burde det ikke fremkomme en større grad komplikasjoner i lavrisikogruppen dersom kriteriene skal regnes som trygge å bruke. Resultatene viser at 9 av 18 pasienter ble flyttet over fra lav- til høyrisikogruppen etter 48 timer. Kriteriene som ble oppfylt dreide seg imidlertid i stor grad (7 av 9 pasienter) om blodprøvemessige komplikasjoner i form av nøytrofile granulocytter $<0,1 \times 10^9/l$. Dette dreier seg altså om 7/18 (34%) tilfeller som ble vurdert som lavrisiko ved innkomst. I Dommet et al, 2009 (5) ble det sett at 24% av tilfellene som ble vurdert som lavrisiko ved innkomst ble overflyttet til høyrisikogruppen etter 48 timer grunnet samme årsak. Det kan diskuteres om dette en alvorlig nok risiko i seg selv til å flytte pasienten over i høyrisikogruppen, da mange av disse pasientene periodevis har slike blodprøveverdier uten at det fører til sykdom. Imidlertid har pasienten ved dette tidspunktet muligens en aktiv infeksjon pågående i kroppen som tillegg til en såpass avvikende hematologisk verdi, noe som gir høy risiko for septisk bilde dersom det er tiltenkt at pasienten fortsatt skal tilhøre en behandlingsgruppe som behandles ved hjelp av antibiotika med lavere vevspenetrans og potens, uten kontinuerlig oppfølging av helsepersonell. Det er i tillegg vist at lengden av en nøytropeni er korrelert med risiko for å utvikle sepsis (1), noe som taler for å utvise forsiktighet ovenfor pasienter med langvarig nøytropeni, og dermed gi intravenøs antibiotikabehandling ved nøytropen feber. På en annen side bør det vurderes om en isolert blodprøveverdi er tilstrekkelig til å flytte en pasient over i høyrisikogruppen. Dersom pasienten er i klinisk fredelig tilstand og har negativ blodkultur kan det tenkes at disse pasientene fortsatt hører hjemme i en lavrisikogruppe, på tross av svært lave nøytrofile granulocytter. En kan si at det foreligger en viss sikkerhet i at pasientene får en ny vurdering og har anledning til å flyttes over i høyrisikogruppen etter 48 timer, og at det

ikke holdes fast ved lavrisikogrupperingen i for stor grad, da dette kunne medføre at pasienter som fikk nyoppståtte komplikasjoner i løpet av de første 48 timene etter innleggelse i sykehus ikke ble fanget opp og utskrevet for tidlig med peroral antibiotikabehandling som videre plan.

En annen ting som ikke fremkommer av kriteriene og vurderingen som gjøres er at pasientpopulasjonen i området som sokner til UNN Tromsø har en noe spesiell utfordring i form av lang reisevei ved sykdom. Dersom en pasient med lang reisevei til sykehus som da regnes for å høre til lavrisikogruppen utvikler komplikasjoner som for eksempel en sepsis eller alvorlig fokal infeksjon vil dette dermed kunne få betydelig mer alvorlige konsekvenser enn hos en pasient i samme situasjon med kort reisevei til sykehus. Dette fordi graden av komplikasjoner ofte er tidsavhengig i slike situasjoner, og lang reisevei til sykehus i mange tilfeller medfører lengre tid mellom komplikasjoner oppstår og adekvat behandling innsettes. Det blir dermed vanskelig å kritisere en praksis hvor de fleste av disse pasientene får tilbud om behandling ved et omsorgsnivå som minimerer komplikasjonsrisikoen ved hjelp av behandling i form av intravenøs antibiotika inneliggende på sykehus lengre enn 48 timer. Selv om bare en av pasientene i lavrisikogruppen hadde oppvekst i blodkultur etter 48 timer kan det argumenteres for at årsaken til at raten av alvorlige komplikasjoner var relativt lav helt eller delvis skyldes at pasientgruppen mottok behandling som senket risikoen for alvorlige komplikasjoner gjennom å motta intravenøs antibiotikabehandling utover 48 timer, fremfor å bytte til peroral behandling etter 48 timer. Paganini et al, 2003 (7) hevder imidlertid på sin side at det var like trygt å behandle pediatriske pasienter som hadde nøyotropen feber med intravenøs antibiotika i 24 timer, for så å fortsette med peroral behandling, som å behandle hele sykdomsforløpet inneliggende på sykehus med intravenøs antibiotika. Det kan tenkes at dette ville være en noe i overkant offensiv holdning dersom det skulle overføres til UNN Tromsø, da det i mange tilfeller ville vært risikabelt å skrive ut en pasient med nøyotropen feber etter bare 24 timer. Det bør imidlertid også nevnes at selv om disse pasientene har lang reisevei og en sykdomsmessig risiko for å utvikle sepsis, så er det ikke fullstendig risikofritt å være inneliggende på sykehus heller. Dette dreier seg om pasienter med et ofte dysfunksjonelt immunforsvar, og som dermed har risiko for å utvikle en alvorlig infeksjon dersom de introduseres for patogene mikroorganismer. Dette øker risikoen for en nosokomial infeksjon, i verste tilfelle med multiresistente bakterier som befinner seg på enkelte sykehus, uten at nosokomiale infeksjoner for denne pasientpopulasjonen er undersøkt i denne oppgaven.

Å måle CRP er et velkjent hjelpemiddel ved infeksjonsmistanke, eller manifest infeksjon. En ser av resultatene at det ikke ble funnet en statistisk signifikant forskjell mellom de to

gruppene med hensyn til CRP-verdi i denne oppgaven, men at det tenderer mot å være høyere verdier i høyrisikogruppen. For at en pasient skulle havne i høyrisikogruppen ved innkomst måtte ett eller flere kriterier være oppfylt, enten av sykdoms- behandlingmessig eller klinisk karakter. Dette kan da være med på å indikere at disse pasientene muligens gjennomgår mer alvorlige infeksjoner, og at det dermed er forsvarlig at de havner i høyrisikogruppen. Da alle pasientene mottok behandling utover 48 timer med intravenøs antibiotikabehandling burde det i utgangspunktet ikke foreligge en forskjell mellom de to gruppenes CRP-verdier dersom de var helt behandlingmessig like, og kan derfor bidra til å vise at kriteriene som blir brukt for å inndele i høy- og lavrisikogruppen ved innkomst har en viss evne til å predikere alvorlighetsgrad i sykdomsforløpet, selv om dette så klart bare viser en tendens, og ikke er statistisk signifikant. Imidlertid hevder Avabratha et al,2009 (8) at CRP var signifikant høyere hos pediatrike nøytropene pasienter med dokumentert eller trolig infeksjon enn i en gruppe pasienter med feber av ukjent årsak. Hazan et al,2014 (9), fant i sitt studie at en høyere CRP-verdi mellom dag 5 og 8 i et sykdomsforløp med nøytropen feber var korrelert med økt risiko for sepsis. Dette understøtter påstanden om at en høyere CRP-verdi indikerer et mer alvorlig sykdomsforløp, og samsvarer godt med trenden mot at CRP-verdiene var gjennomgående høyere i høyrisikogruppen, selv om det understrekes at det ikke ble funnet en forskjell i denne oppgaven.

Da det ved 18 lavrisikotilfeller med nøytropen feber kun ved én anledning forekom oppvekst av bakterier i blodkultur etter 48 timer, kan det hevdes at praksisen ved at de fleste pasientene mottar inneliggende behandling utover 48 timer er for defensiv og ressursmessig ineffektiv. Oppvekst i blodkultur må ansees som den mest alvorlige av tilleggs-kriteriene etter 48 timer, og raten av dette er relativt lav hos pasientene som ble regnet for å være i lavrisikogruppen ved innkomst i sykehus (1 av 18=5,5%). En av årsakene til at det var bare var en positiv blodkultur kan tenkes å være at virusinfeksjon er en hyppig årsak til nøytropen feber, og at dette dermed ikke gir oppvekst i blodkultur(4). En artikkel utarbeidet av Stabell et. al i 2007 (1) fastslo at det hos 236 episoder med nøytropen feber forekom oppvekst i blodkultur i kun 17% av tilfellene. Det er derfor være rimelig å anta at dette vil være en sannsynlig komplikasjonsrate med hensyn til positiv blodkultur. Dette medføre at mange av pasientene som mottar antibiotikabehandling ikke hadde vært i behov av dette. Imidlertid er det ved innkomst på sykehus ikke mulig å vite om det er virus eller annen mikroorganisme som er årsak til pasientens sykdom, og det regnes derfor som forsvarlig at pasienter med en malign grunnsykdom mottar antibiotikabehandling inntil patogent agens er kjent. Hakim et al.2009,

angir at så mye som 53% av tilfellene med nøytropen feber har ukjent årsak, det vil si ingen påvist infeksjon (10), noe som samsvarer med den svært lave andelen av positive blodkulturer. Selv om mange av pasientene da ikke var i behov av antibiotika må det regnes som for risikabelt om disse pasientene skulle få utsatt antibiotikabehandling til etter agensbestemmelse var gjort.

9 av 18 tilfeller i lavrisikogruppen ble som nevnt i resultatene flyttet over i høyrisikogruppen etter 48 timer. Ingen av disse opplevde større komplikasjoner som kritisk klinisk tilstand eller død. Når det gjelder pasientene som ble værende i lavrisikogruppen etter 48 timer (9 tilfeller av 77= 12%) opplevde disse heller ikke noen komplikasjoner og var i stor grad utskrevet etter få dagers sykehistorie. Det ble heller ikke observert reinnleggelser på sykehus innen kort tid etter utskrivelse som følge av infeksjon. Dette stemmer godt med Aquino et al. 1997 (11) som fant at bare 6% av pediatriske pasienter som hadde vært nøytropene >7 dager var i behov av reinnleggelse kort tid etter utskrivelse. Det faktum at det ikke foreligger dokumentasjon som tyder på komplikasjoner hos noen av pasientene som forble i lavrisikogruppen kan tyde på at kriteriene som har blitt benyttet dermed er gode til å predikere komplikasjonsrate i et sykdomsforløp. Det bør imidlertid nevnes at dette dreier seg om et forholdsvis lite antall pasienter, med tanke på at bare 12% av pasientene vil kunne ha anledning til å reise hjem etter 48 timer ut fra disse kriteriene. Det er dermed ikke snakk om altfor stor besparelse av ressurser og liggedøgn på sykehus, uten at eksakte tall for eventuelt besparte liggedøgn er kjent. Som tillegg ble det observert at de fleste av pasientene som var i fin klinisk form, og ikke hadde utviklet komplikasjoner under innleggelsen, i stor grad ble skrevet ut etter få dagers innleggelse. Dette er også med på å styrke tanken om at den praksisen som benyttes ved UNN Tromsø med tanke på behandling av disse pasientene i stor grad er forsvarlig og ressursmessig fornuftig. Santolaya et al, 2004 (12) fant en statistisk signifikant forskjell i kostnad for tilfeller med nøytropen feber behandlet poliklinisk, og inneliggende. Den gjennomsnittlige kostnaden var på henholdsvis 638 og 903 amerikanske dollar, uten at det på noe vis er kjent om at dette er tall som er overførbare til norsk praksis. Dette skiller seg noe fra Bash et al, 1994 (13), som hevder at gjennomsnittlig besparelse per pasient med tidlig utskrivelse var på hele 5085 amerikanske dollar. Det bemerkes imidlertid at dette er et nokså gammelt studie, men sier noe om hvor sprikende tallverdiene er mellom flere studier, og at det dermed ikke kan sies noe om besparelsen i norske sykehus ut fra disse tallene, men at det andre steder representerer en betydelig besparelse med hensyn til ressurser. Det er dermed

rimelig å anta at det ville foreligget en viss ressursmessig besparelse ved færre liggedøgn i norske sykehus.

Et viktig aspekt i oppgaven er at alle undersøkte pasienter i lavrisikogruppen utelukkende har blitt behandlet på sykehus med intravenøs antibiotikabehandling. De kliniske forløpene presenterer seg dermed i en pasientpopulasjon som ikke gir noen som helst informasjon om hvordan situasjonen hadde vært dersom disse pasientene hadde reist hjem fra sykehus etter 48 timer uten videre intravenøs antibiotikabehandling, men med overgang til peroral behandling, da det ikke foreligger en slik gruppe å sammenligne med. Det en kan si ut fra denne oppgaven er at det utfra de undersøkte kriterier ved innkomst og etter 48 timer ikke fremkom komplikasjoner hos de 9 pasientene som forble i lavrisikogruppen etter 48 timer. Men en har ikke grunnlag for å si hvordan en slik rate ville vært hos pasienter i samme sykdomskategori som ble behandlet på et lavere omsorgsnivå. Det vites derfor ikke om innleggelse på sykehus med intravenøs antibiotikabehandling gir lavere, høyere eller lik komplikasjonsrate som hos pasienter behandlet med peroral antibiotikabehandling etter 48 timer utenfor sykehus. Dersom videre besvarelse av dette spørsmålet er ønsket kan det gjøres en studie med to grupper, hvorav en del av de som forblir i lavrisikogruppen etter 48 timer kan bytte fra intravenøs til peroral antibiotikabehandling. Denne gruppen kan sammenlignes med en annen gruppe lavrisikopasienter som utelukkende behandles med intravenøs antibiotika. Dette for å se om det er en forskjell i utfall mellom peroral og intravenøs antibiotikabehandling. Dette vil såklart gi en mer vitenskapelig tyngde da pasientene i så fall ville blitt fulgt fremover i tid, og ikke i rent retrospekt. Klaasen et al, 2000 (14) så på pasienter som ble regnet som lavrisiko gjennom at de hadde vært afebrile i >24 timer, hadde negativ blodkultur, ingen klinisk sepsis, beinmarg i remisjon og fravær av komorbide faktorer. Disse pasientene skrevet ut tidlig og delt i to grupper, en med peroral antibiotikabehandling og den andre med placebo. Det ble ikke funnet noen statistisk signifikant forskjell i utfall mellom gruppene, noe som kan være med å understøtte at det er sjeldent med fatale konsekvenser for disse pasientene så lenge kliniske faktorer ikke tilsier at det er høy fare for komplikasjoner. Det ville derfor vært interessant å se et lignende studie ved UNN Tromsøs pasientpopulasjon.

Konklusjon:

Denne oppgaven hadde som tidligere nevnt et ønske om å svare på om uforholdsmessig mange pasienter med nøyotropen feber får lengre sykehusopphold enn det som hadde vært nødvendig. Det en ser ut fra denne oppgaven er at det utfra de benyttede kriteriene for risikovurdering trolig er et antall pasienter som ikke hadde vært i behov av innleggelse over to døgn, men at denne andelen ikke er stor. Utfra dette materialet fremstår det som at 9 av 77 (12%) tilfeller med nøyotropen feber kunne ha blitt skrevet ut etter 48 timer. Disse pasientene opplevde ingen alvorlige komplikasjoner, men det bemerkes imidlertid at disse pasientene ble behandlet utelukkende med intravenøs antibiotika, og at det ikke vites hvordan en komplikasjonsrate hadde vært dersom disse hadde blitt utskrevet fra sykehus med peroral antibiotikabehandling. Det blir derfor vanskelig å gi en definitiv konklusjon på problemstillingen utfra dette materialet. Som tillegg bør det sies at disse pasientene i stor grad var utskrevet etter få dagers innleggelse, og at det dermed ikke brukes uforholdsmessig mye ressurser på disse innleggelsene, med tanke på at tidligst mulige utskrivelse er etter 48 timer i følge «modified Alexander rule for children»(5).

Det ble også stilt spørsmålstegn vedrørende «modified Alexander rule for children», og dens overførbarhet til denne pasientpopulasjonen. Disse kliniske, behandlings- og sykdomsmessige kriteriene fremstår som relativt gode til å predikere et sykdomsforløp ved nøyotropen feber hos barn, da ingen av pasientene som forble i lavrisikogruppen opplevde alvorlige komplikasjoner. Det later heller ikke til at disse kriteriene er uforsvarlige med tanke på utskrivelse, da de åpner opp for at pasientene kan flyttes over til høyrisikogruppen etter 48 timer, noe en så hos 50% av pasientene som ble vurdert til lavrisiko ved innkomst.

Det ble ikke funnet en statistisk signifikant forskjell mellom de som ble delt inn i høy- og lavrisikogruppe ved innkomst vedrørende CRP ved innkomst, eller maksimal CRP-verdi gjennom sykdomsforløpet.

For å undersøke nærmere om det er trygt å skrive ut lavrisikopasientene etter 48 timer med påfølgende peroral antibiotikabehandling kan det lages et prospektivt studie med to pasientgrupper. For eksempel kan de som forblir lavrisikopasientene deles i to etter 48 timer, hvorav den ene gruppen fortsatt mottar intravenøs behandling sammenlignes med en gruppe som skrives ut etter 48 timer med peroral antibiotikabehandling. Det vil være viktig å observere forskjell i komplikasjonsrate mellom disse to gruppene dersom et slikt studie eventuelt skulle gjennomføres.

Kilder/referanseliste:

1. Stabell N, Nordal E, Stensvold E, et al. Febrile neutropenia in children with cancer: A retrospective Norwegian multicentre study of clinical and microbiological outcome', *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2008; 40:302-4.
2. Bow E, Wingard J R. *Overview of neutropenic fever syndromes*. http://www.uptodate.com/contents/overview-of-neutropenic-fever-syndromes?source=search_result&search=febrile+neutropenia&selectedTitle=1~150 (24.08.2015).
3. Wiger K, Erichsen H C, Flægstad T, Klingenberg C, Abrahamsen TG. *Feber hos immunsupprimerte pasienter inkl. febril nøytropeni*. <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/akuttveileder-i-pediatri/hematologi-og-onkologi/infeksjoner-hos-immunsupprimerte%20> (24.08.15).
4. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and/or Undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation', *Journal of clinical oncology* 2012; 30:4429-30
5. Dommet R, Geary J, Freeman S, et al. Successful introduction and audit of a step-down oral antibiotic strategy for low risk paediatric febrile neutropaenia in a UK, multicentre, shared care setting. *European journal of cancer* 2009; 45: 2844.
6. NICE clinical guideline 151. Neutropenic sepsis: prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients', *NICE clinical guideline 151* :10
7. Paganini H, Mez S, Ruvinsky S, et al. Outpatient, sequential, parenteral-oral antibiotic therapy for lower risk febrile neutropenia in children with malignant disease: a single-center, randomized, controlled trial in Argentina. *Cancer* 2003; 97: 1775-80.

8. Avabratha K S, Rau A T, Venkataravanamma P, et al. Significance of C-reactive protein during febrile neutropenia in pediatric malignancies.. *Indian Pediatr.* 2009; 46: 797-9
9. Hazan G, Ben-Shimol S, Fruchtman Y, et al. Clinical and Laboratory Parameter Dynamics as Markers of Blood Stream Infections in pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Journal of pediatric hematology/oncology* 2014; 36: 275-9
10. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, et al. Etiology and Clinical Course of Febrile Neutropenia in Children with Cancer', *Journal of pediatric hematologic oncology* 2009; 31: 623
11. Aquino V M, Buchanan G R, Tkaczewski, I, et al. Safety of early hospital discharge of selected febrile children and adolescents with cancer with prolonged neutropenia. . *Medical and Pediatric Oncology* 1997; 28: 194
12. Santolaya M E, Alvarez A M, Aviles C L, et al. Early hospital discharge followed by outpatient management versus continued hospitalization of children with cancer, fever, and neutropenia at low risk for invasive bacterial infection. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22: 3784-9
13. Bash R O, Katz J A, Cash J V, et al. Safety and cost effectiveness of early hospital discharge of lower risk children with cancer admitted for fever and neutropenia. *Cancer* 1994; 74: 189-96
14. Klaassen R J, Allen U, Doyle J J. Randomized placebo-controlled trial of oral antibiotics in pediatric oncology patients at low-risk with fever and neutropenia. *Journal of pediatric hematology/oncology* 2000; 22: 405-11