

ATEŞ ve NÖTROPENİ

Doç. Dr. Seda Özkan

Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH
Acil Tıp Kliniği

Ateş ve Nötropeni

Acil yönetim ve tedavi gerektiren potansiyel yaşamı tehdit eden bir durumdur.

Kanser tedavisinin ve ayaktan KT'nin artarak devam etmesi nötropenik ateşin (NA) acil serviste görülme sıklığını ve acil yönetiminin önemini artırmıştır.

Ateş ve Nötropeni

**Efektif acil
yönetiminde
köşe taşı**

Erken geniş spektrumlu
antibiyotik tedavisinin
başlanması

Ateş ve Nötropeni

Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in
Neutropenic Patients with Cancer

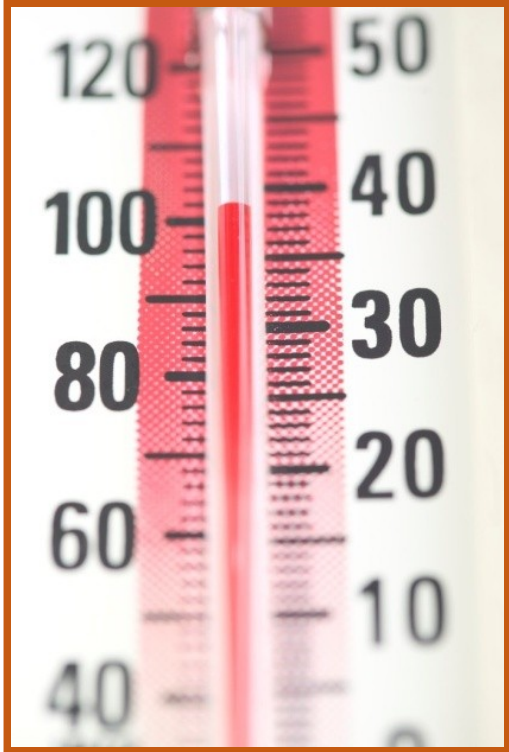
Infectious Disease Society of America (IDSA)

(Update expected Winter **2011**)

European Society for Medical Oncology. Management of
Febrile Neutropenia:

ESMO Clinical Practice Guidelines (2010)

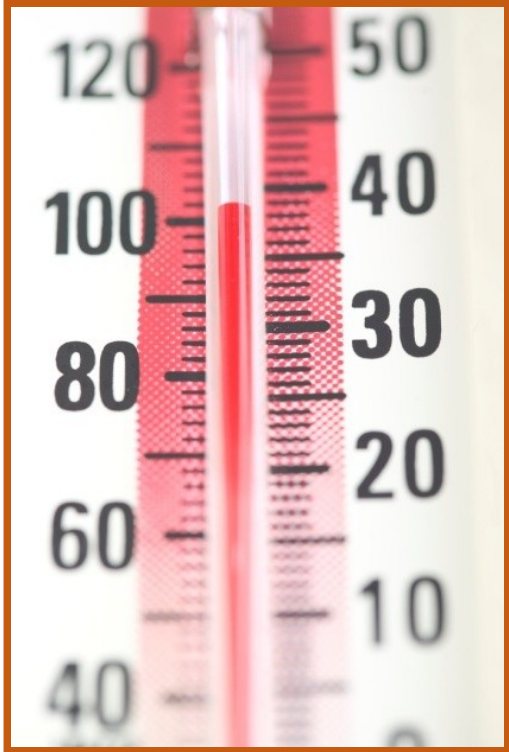
Ateş ve Nötropeni



Ateş

Ağızdan vücut sıcaklığının bir kez
 $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ ölçülmesi
veya
bir saatlik süre boyunca **$\geq 38.0^{\circ}\text{C}$**
seyretmesi

Ateş ve Nötropeni



Ateş

Koltuk altı ölçüm önerilmemektedir

Rektal ölçümden kaçınılmalıdır

Ateş ve Nötropeni

Nötropeni

Mutlak nötrofil sayısının **(MNS)<500 hücre/mm³**
veya
Takip eden 48 saat içinde bu sayıya düşmesinin
beklenmesi

Ateş ve Nötropeni

Derin Nötropeni

MNS <100 hücre/mm³

Doğrulamak için periferik kan yaymasının değerlendirilmesi gerekir

Fonksiyonel Nötropeni

Nötrofil sayısı normal ancak fonksiyonel defektler
(bozulmuş fagositoz ve patojen öldürme)
Artmış enfeksiyon riski !!

Ateş ve Nötropeni

KT sonrası ortaya çıkan
NA'de

Ciddi komplikasyonlar
%21

Mortalite **%4-30**

Solid tümör	%5
Hematolojik tümör	>%11
Gram(+) bakteriyemi	%5
Gram(-) bakteriyemi	%18

Ateş ve Nötropeni

Hematol Oncol 2013

ABD'de

Kanserli hastaların **8/1000** NA ve infeksiyon

Bunların da **%7**'inde mortalite

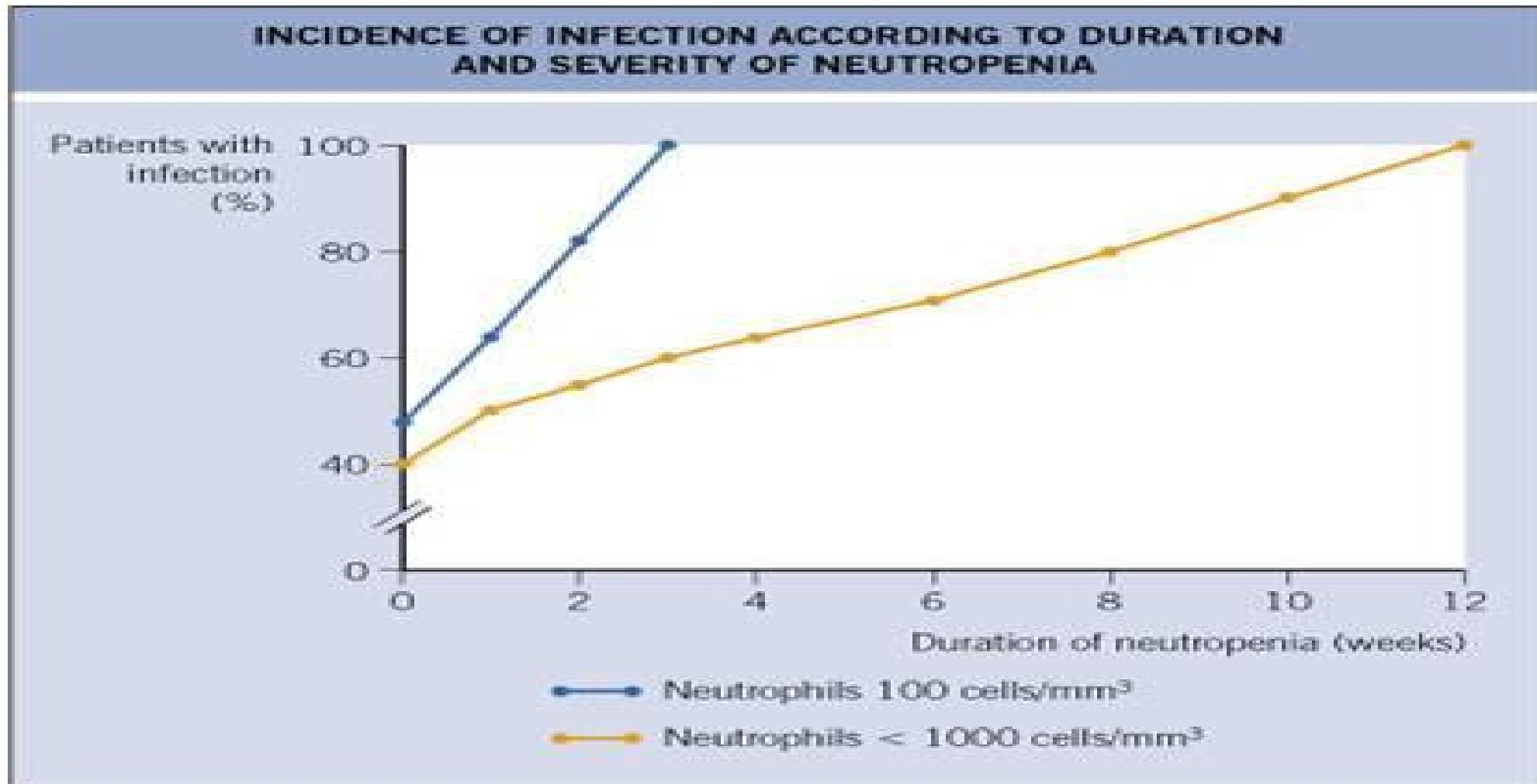
Ateş ve Nötropeni

Erciyes ÜTF

6 ay süresince değişik şikayetlerle acil servise gelen
395 kanser hastasından

35 (%4.3)'inde nötropenik ateş

Ateş ve Nötropeni



Ateş ve Nötropeni

Tümörün tipi/evresi
KT ilaç rejimleri
Eşlik eden hastalıklar
İleri yaş
Mukozal bariyer durumu
Kortikosteroid kullanımı

**Nötropenik ateş
riski**

Ateş ve Nötropeni

- Bir kür tedavi sonrası **NA gelişim riski;**
- Solid tümörlerde **%10-50**
- Hematolojik malignitelere **>% 80**

Ateş ve Nötropeni

Emerg Med J 2009

Solid %69.9

Meme CA %33.9

Akciğer %12.5

GİS %12

Hematolojik %30.1

Hematol Oncol 2013

Solid %80.2

Akciğer %23.5

Meme CA %22.2

Diğer %34.6

Hematolojik %19.8

Ateş ve Nötropeni

Current Oncology 2011

Solid %60

Meme CA %65,8

GİS %19,5

Diğer %14,6

Hematolojik %40

MM %22,2

Lenfoma %44,4

Diğer %33,3

Critical Care 2010

Solid %56

Akciğer %20

Meme CA %13

GİS %7

Hematolojik %44

Lenfoma %32

MM %11

Diğer %1

Ateş ve Nötropeni

Support Care Cancer 2011

Solid %71.5

Meme CA	%26
GİS	%10.3
Akciğer	%10

Hematolojik %28.5

Lenfoma	%20
Lösemi	%6.8
Myelodis. S	%1
MM	%0.8

Cancer Res Treat 2011

Solid %83.6

Meme CA	94
GİS	68
Akciğer	37

Hematolojik %16.4

Lenfoma	37
Myelodisplastik send	4
Lösemi	3

Ateş ve Nötropeni

- NA'te klinik olarak **kanıtlanmış infeksiyon** oranı **%20-30**
 - İnfeksiyonlar en sık intestinal kanal, akciğer ve deri kaynaklı
- **Bakteriyemi** tüm hastaların **%10-25**'inde
 - Derin nötropenik hastalarda daha sık

Ateş ve Nötropeni

Öykü ve FM

Laboratuvar

Görüntüleme

Mikrobiyolojik değerlendirme

Ateş ve Nötropeni

öykü

Antimikrobiyal profilaksiye dair bilgi
Enfeksiyon temaları ?
Geçmişte belgeli enfeksiyon veya
patojen kolonizasyonu?
Kan ürünü uygulaması

Ateş ve Nötropeni

Nötropenik hastalarda inflamasyon belirti ve semptomları silik veya yok

Ateş

çoğunlukla altta yatan ciddi bir enfeksiyonun tek belirtisidir.

Ateş ve Nötropeni

DERİ	Eritem, ısı artışı yok
PNÖMONİ	Semptom ve infiltrasyon yok
MENENJİT	BOS pleositozu hafif veya yok
İYE	Az miktarda püyüri veya yok

Ateş ve Nötropeni

FM

Deri

(özellikle kateter giriş ve çıkış bölgeleri
kemik iliği aspirasyon bölgeleri)

Orofarenks

(periodontiumu içeren)

GİS

Akciğerler

Perine

Ateş ve Nötropeni

Hematol Oncol 2013

- **Açıklanamayan %55.6**
- Pnömoni %19.8
- Selülit %6.2
- Enterokolit %4.9
- APN %2.5
- Pnömoni+APN %1.2
- Diğer %39.9

Emerg Med J 2009

Açıklanamayan

Support Care Cancer 2011

- **Açıklanamayan ateş %60.4**
- Solunum sistemi %20.2
- GİS %5.6
- Mukozit %5.1
- Üriner sis. GİS %6.9
- **%32.3**

Ateş ve Nötropeni

LABORATUVAR



Hangi tetkikler ?

Tam Kan Sayımı
(Formül Lökosit, Trombosit)

Üre, Kreatin, Elektrolitler

Karaciğer transaminaz,
biluribin

Ateş ve Nötropeni

Radyolojik Tetkik

Rutin AC gr çekmeli mi?



Solunum belirti ve semptomları olanlara

Diğer tetkikler



Klinik olarak endikasyon varsa

Ateş ve Nötropeni

Mikrobiyoloji

**En az 2 set
kan kültürü**

Santral venöz katateri (SVK) varsa bir set kataterin her lümeninden ve eşzamanlı bir set periferik ven bölgesinden

SVK yoksa ayrı ven girişlerinden 2 set kan kültürü gönderilmelidir

Ateş ve Nötropeni

Mikrobiyoloji

Ateş ve Nötropeni

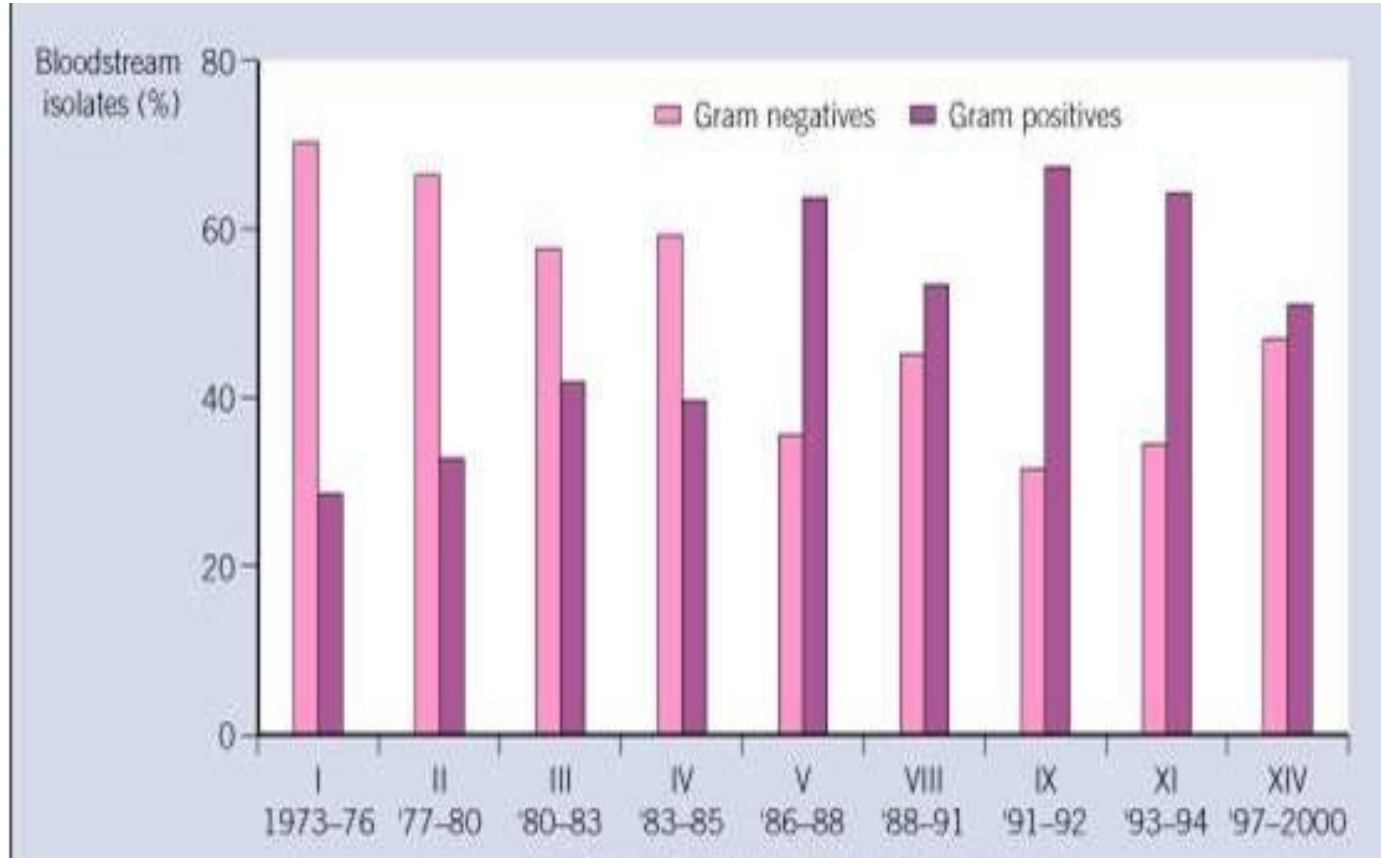
Ek Belirteçler



Prokalsitonin
IL 6-8
CRP

Komplikasyonlardan ziyade bakteriyemiği gösterir
Güncel veriler rutin kullanımını önermek için yeterli değildir

Ateş ve Nötropeni



1960-70 lerde Gr (-)
1980-90 larda Gr (+)
Günümüzde tekrar
Gr (-) ilaca rezistan

Ateş ve Nötropeni

% 9.3'ünde mikroorganizma tanımlanmış

- **%54 Gram (-)**

- E.Coli %45
- Pseud aeruginosa %40
- Klebsiella pneumoniae %15

- **%51 Gram (+)**

- Streptococcus %42
- Koagülaz(-) staph %32
- Staph aureus %26

- **%5 Gram (-) ve (+)**

Support Care Cancer 2011;19

Ateş ve Nötropeni

Mikrobiyolojik ajan

Negatif %81.5

Gr (+) %3.7

Gr (-) %13.6

Gr (+) ve (-) %1.2

Hematol Oncol 2013

Ateş ve Nötropeni

Yaygın Gr(+) Patojenler

- Koagülaz (-) stafilokoklar
- Metisiline dirençli suşlar da dahil *Staphylococcus aureus*
- Vankomisine dirençli suşlar da dahil olmak üzere, *Enterococcus* türleri
- Viridans grubu streptokoklar
- *Streptococcus pneumoniae*

Yaygın Gr(-) Patojenler

- *Escherichia coli*
- *Klebsiella* türleri
- *Enterobacter* türleri
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Citrobacter* türleri
- *Acinetobacter* türleri
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Ateş ve Nötropeni

Mantarlar

Nötropeninin erken evrelerinde nadiren ilk ateşin nedenidir

Uzamış nötropeni ve ampirik antibiyotik tedavisinin ilk haftasından sonra görülür

Ateş ve Nötropeni

RİSK
Değerlendirmesi

Ateş ve Nötropeni

MASCC

(Multinational Association for Supportive Care in Cancer)

PPD %91

NPD %36

Duyarlılığı %71

Özgüllüğü %68

MNS<500 hücre/mm³ olmak şartı ile

Nötropeni derinlik ve süresinden bağımsız

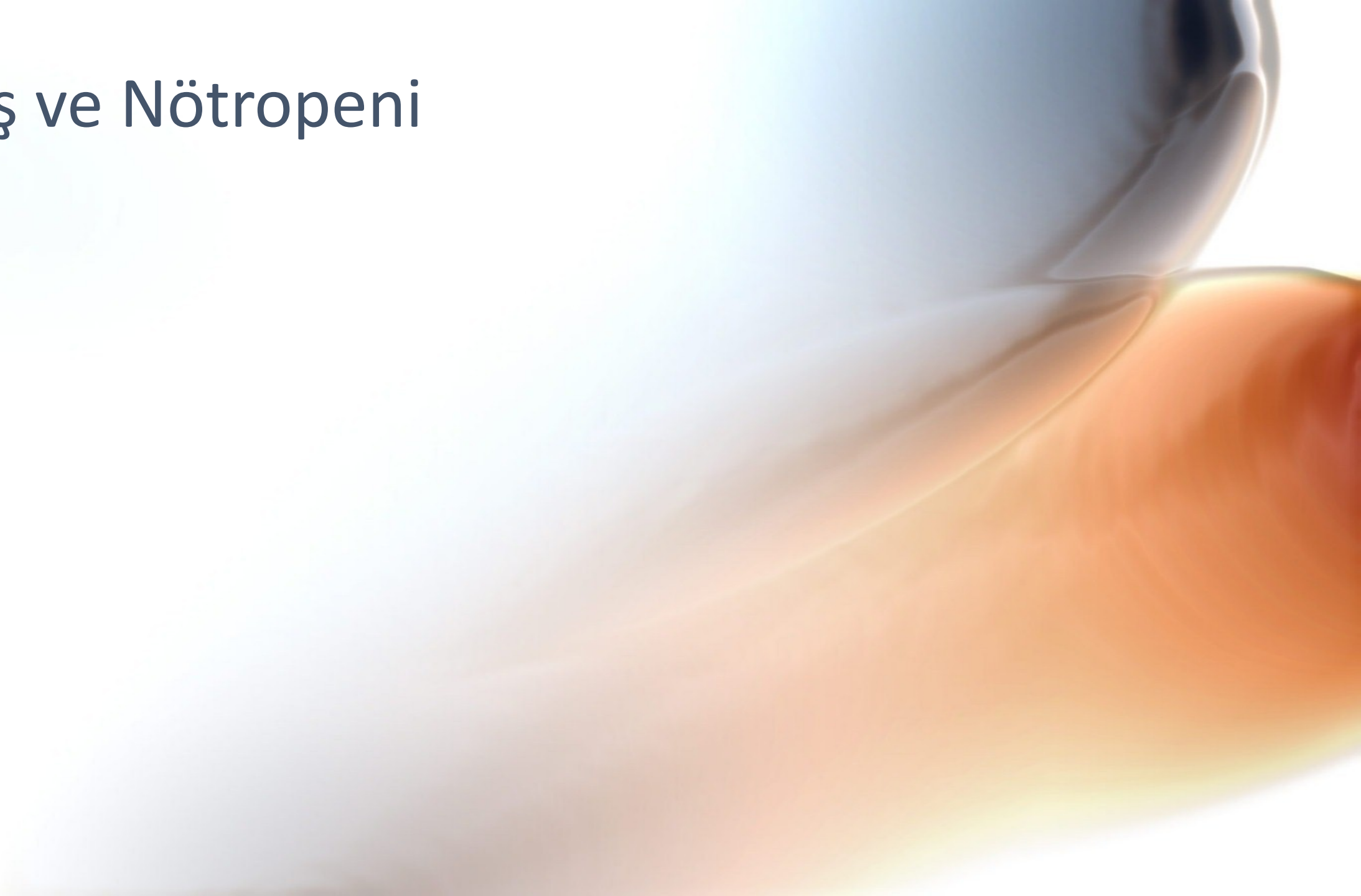
Maksimum skor 26

Ateş ve Nötropeni

MASCC Skoru

- | | |
|---|---|
| • Asemptomatik veya hafif semptom | 5 |
| • Orta derecede semptom | 3 |
| • Ağır derecede semptom veya ölümcül | 0 |
| • Hipotansiyon olmaması (SKB<90mmHg) | 5 |
| • KOAH olmaması | 4 |
| • Solid tm olması veya hematolojik hastalığı olup
fungal enfeksiyon geçirmemiş | 4 |
| • IV sıvı gerektiren dehidratasyon olmaması | 3 |

Ateş ve Nötropeni





Ateş ve Nötropeni

Ateşin hastane dışında başlaması

Akut eşlik eden hastalık olmaması

Nötropeninin 7 günden kısa sürmesi

Böbrek fonksiyonları normal

Karaciğer fonksiyonları normal

Genellikle solid tümörü olanlar

MASCC ≥ 21

DÜŞÜK RİSK

Ayaktan ampirik
antibiyotik (IV/Oral)
tedavisi alabilir.

Ateş ve Nötropeni

Ateşin hastanede yatarken başlaması

Yedi günden uzun ve derin nötropeni

Eşlik eden önemli hastalıklar
(HipoTA,Pnömoni,GİS semptomlar,Şuur değişikliği,

CrCL <30 ml/min

Transaminases $\geq 5 \times$ ULN

Kontrol edilemeyen ileri dönem CA, Mukozit grade 3-4

Akut myeloid lösemi için indüksiyon KT, Allogeneik kök hücre nakli

MASCC<21

YÜKSEK RİSK

Hastanede
ampirik antibiyotik
tedavisi almalı

Ampirik Antibiyotik Tedavisi

Yüksek Riskli Hastalar

Hastaneye yatırılmalı

Sefepim
Karbapenem
Piperasilin-tazobaktam
Seftazidim

Antipsödomanal β -laktam
ile monoterapi

Ampirik Antibiyotik Tedavisi

Yüksek Riskli Hastalar

Hipotansiyon

Pnömoni

Antimikrobiyal direnç



Aminoglikozidler

Fluorokinolonlar

Vankomisin

Birinci basamak rejime eklenir

Ampirik Antibiyotik Tedavisi

vankomisin

Katater enfeksiyonu

Deri ve yumuşak doku enfeksiyonu

Pnömoni

Hemodinamik instabilite

Standart birinci basamak antibiyotik
rejiminde yok

Ampirik Antibiyotik Tedavisi

**Penisilin
allerjisi**

siprofloksasin+ klindamisin
aztreonam + vankomisin

β -laktam + karbapenem den kaçınmalı

Ampirik Antibiyotik Tedavisi

İnfeksiyonu düşündüren yeni belirti/semptom sergileyen

ateşsiz nötroopenik hastalar

yüksek riskli hastalar olarak değerlendirilmeli

tedavi başlanmalı

Ampirik Antibiyotik Tedavisi

Düşük Riskli Hastalar

İlk oral veya IV ampirik antibiyotik dozlarını
hastane ortamında almalı

Klinik kriterleri karşılamaları halinde ayaktan oral veya
IV tedavi alabilirler

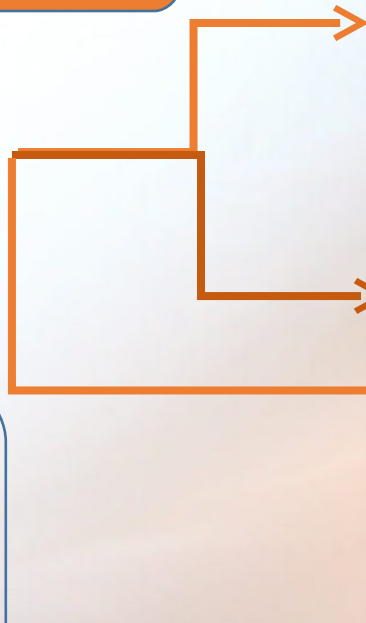
Ampirik Antibiyotik Tedavisi

Düşük Riskli Hastalar

Oral tedavi



**Siprofloksasin
+
Amoksilinklavulanat**



Levofloksasin

Siprofloksasin

**Siprofloksasin
+
Klindamisin**

Ampirik Antibiyotik Tedavisi

Ampirik tedavi modifikasyonu

Hastanın durumunun stabil olmaması

Dirençli bakteriler için şüphe uyandıran (+) kan kültürü

Dirençli organizmalar ile enfeksiyon riskinde

Ampirik Antibiyotik Tedavisi

Dirençli Bakteriler

Yüksek endemi oranlarına sahip bir hastanede tedavi
Geçmişte dirençli mikroorg. ile infeksiyon veya kolonizasyon

Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Vankomisine dirençli enterokok (VRE)

Genişletilmiş spektrumlu β -laktamaz (ESBL) üreten gr(-) bakteriler

Klebsiella pneumoniae karbapenemazı (KPC) gibi karbapenemaz üretenler

Ampirik Antibiyotik Tedavisi

- **MRSA:** Erken dönemde **vankomisin, linezolid veya daptomisin** eklenmesi düşünülmelidir
- **VRE:** Erken dönemde **linezolid veya daptomisin** eklenmesi düşünülmelidir
- **ESBL'ler:** Erken dönemde **bir karbapenem** kullanımı düşünülmelidir
- **KPC'ler:** Erken dönemde **polimiksin-kolistin veya tigesiklin** kullanımı düşünülmelidir

Ampirik Antibiyotik Tedavisi

Tedavi süresi

Klinik veya mikrobiyolojik olarak belgelenmiş infeksiyonları olan hastalarda, tedavi süresi mevcut organizmaya ve bölgeye göre belirlenmeli

Uygun antibiyotiklere **en az nötropeni süresince**

Ampirik Antibiyotik Tedavisi

Tedavi süresi

Açıklanamayan ateşte;

birinci basamak rejime belirgin kemik iliği iyileşmesi belirtileri gözlenene kadar devam edilmesi önerilmektedir (MNS> 500 hücre/mm³)

Ampirik Antibiyotik Tedavisi

Tedavi süresi

Tedavi süresini tamamlamış,
belgelenmiş bir enfeksiyona dair tüm belirtiler ve
semptomlar ortadan kalkmış

Ancak nötropenik hastalar;

oral fluorokinolon profilaksisi

Ateş ve Nötropeni

Antibakteriyel profilaksi

Uzamış ve derin nötropenin beklendiği yüksek riskli hastalarda (**oral fluorokinolon**)

Profilaksiye gr(+) etkili bir ajanın eklenmesi
önerilmemekte

Düşük riskli hastalar için rutin olarak önerilmemekte

TEŞEKKÜRLER