



FEBRİL NÖTROPENİ

DR. FEVZİ YILMAZ

ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA

HASTANESİ

ACİL TIP KLİNİĞİ

- ❖ 2013 American Society of Clinical Oncology (ASCO) guidelines
- ❖ 2010 Infectious Diseases Society of America (IDSA) guidelines.

Sunum Planı

- ❑ Giriş
- ❑ Tanımlar
- ❑ Risk değerlendirmesi
- ❑ Testler ve kültürler
- ❑ Ampirik antibiyotik tedavisi
- ❑ Hematopoetik büyüme faktörleri
- ❑ Çevresel önlemler

Giriş

- Nötropeni, genellikle malign bir hastalık tedavisi sırasında kemoterapinin yan etkisine bağlı ortaya çıkar.
- Enfeksiyon kaynağı başlıca olarak kemoterapiye sekonder mukozal hasar oluşan gastrointestinal sistemdir
- Kateter varlığı veya sık enjeksiyon yapılması sonucu deri bütünlüğün bozulması mikroorganizmaların deri yolu ile vücuda girişine olanak hazırlar.

Nötropenik hastada ateş

- **Solid tümörler**  **%10-%50**
- **Hematolojik maligniteler**  **> %80**

Tanımlar



❖ **Ateş:**

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

❖ **Nötropeni:**

Nötrofil sayısının(NS) < 500 hücre/ mm^3 veya nötrofil düzeyi 500 -1000/ mm^3 arasında olup 48 saat içinde 500/ mm^3 'ün altına düşmesinin beklenmesi

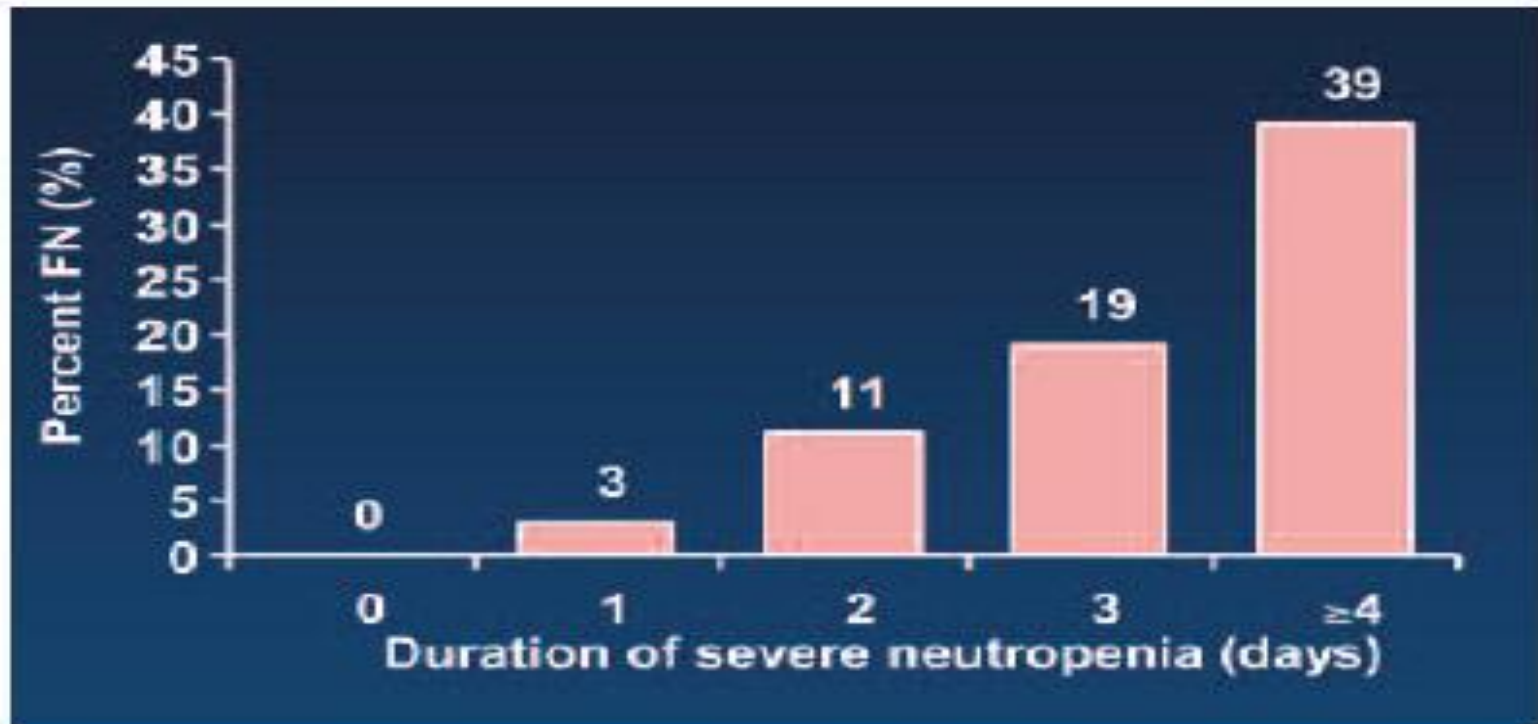
❖ **“Derin nötropeni”**

NS'nin < 100 hücre/ mm^3 , bunu doğrulamak için periferik kan yaymasının gözle okunması gerekir.

❖ **“Fonksiyonel nötröpeni”**

Hematolojik malignite nedeniyle dolaşımdaki sayı olarak normal nötrofillerin fonksiyonel defekti olması.

PROMPT TREATMENT IS KEY



The risk of febrile neutropenia (FN) rises steeply in cancer patients the longer severe neutropenia persists unchecked

Source: Adapted from Luiz Meza et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: abstract 2640



Hastada ateş ölçümü için hangisi tercih edilmelidir?

- Oral
- Axiller
- Rektal
- Timpanik



Tüm n trogenik ateşli kanser hastalarına kan k lt rleri alındıktan sonra ve herhangi bir araştırma yapılmadan  nce ampirik antibiyotik tedavisi hemen başlanmalıdır.

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Time to antibiotics and outcomes in cancer patients with febrile neutropenia

Thomas Perron¹, Mohamed Emara² and Shahid Ahmed^{1,2,3,4*}

Abstract

Background: Febrile neutropenia is an oncologic emergency. The timing of antibiotics administration in patients with febrile neutropenia may result in adverse outcomes. Our study aims to determine time-to- antibiotic administration in patients with febrile neutropenia, and its relationship with length of hospital stay, intensive care unit monitoring, and hospital mortality.

Methods: The study population was comprised of adult cancer patients with febrile neutropenia who were hospitalized, at a tertiary care hospital, between January 2010 and December 2011. Using Multinomial Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) risk score, the study cohort was divided into high and low risk groups. A multivariate regression analysis was performed to assess relationship between time-to- antibiotic administration and various outcome variables.

Results: One hundred and five eligible patients with median age of 60 years (range: 18–89) and M:F of 43:62 were identified. Thirty-seven (35%) patients were in MASCC high risk group. Median time-to- antibiotic administration was 2.5 hrs (range: 0.03–50) and median length of hospital stay was 6 days (range: 1–57). In the multivariate analysis time-to- antibiotic administration (regression coefficient [RC]: 0.31 days [95% CI: 0.13–0.48]), known source of fever (RC: 4.1 days [95% CI: 0.76–7.5]), and MASCC high risk group (RC: 4 days [95% CI: 1.1–7.0]) were significantly correlated with longer hospital stay. Of 105 patients, 5 (4.7%) died & or required ICU monitoring. In multivariate analysis no variables significantly correlated with mortality or ICU monitoring.

Conclusions: Our study revealed that delay in antibiotics administration has been associated with a longer hospital stay.

Keywords: Time to antibiotic, Febrile neutropenia, Length of stay, Outcome, Hospital mortality

Febrile neutropenia: Median door-to-needle time - Results of an initial audit.

Ali N, Baqir M, Hamid A, Khurshid M.

Abstract

Background Recently, due to inadequacies during immediate management of patients with febrile neutropenia, a new gold standard 'door-to-needle' time of 1 hour for the administration of intravenous antibiotics was introduced. **Objective** The aim of this audit was to identify whether that target was being met in our emergency department (ED). This is phase 1 of the study which will be followed by identification of barriers to the achievement of the target and recommendations for improvement. **Materials and methods** Data were collected from January 2013 to April 2013 of consecutive patients (adult and pediatric age group) who presented to the ED with febrile neutropenia for various underlying causes. Fever was defined as single oral temperature of $>38.3^{\circ}\text{C}$ (101°F) or a temperature of $>38.0^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) sustained for more than 1 hour. Neutropenia was defined as absolute neutrophil count $<0.5 \times 10^9/\text{l}$, or expected to fall below that number. Variables analyzed included age, gender, antibiotics administered, underlying diagnosis, day of presentation, and door-to-needle time. **Results** During the study period, there were $n = 81$ patients who presented with febrile neutropenia. There were $n = 49$ were males and $n = 32$ were females. There were $n = 37$ patients in the pediatric age group while rest were adults. Patients most commonly had an underlying hematological malignancy ($n = 49$). A combination of piperacillin/tazobactam ($4.5 \text{ g} \times \text{Q8hrly}$) and amikacin ($750 \text{ mg} \times \text{once daily}$) was most frequently administered ($n = 57$) to these patients. The median door-to-needle time was 45 minutes (range $\pm$ SD: 10 minutes to 6 hours $\pm$ 1 hour 10 minutes). Long delays of over 4 hours occurred in $n = 4$ patients (all were adults). There were minimal delays observed in pediatric patients due to 'red alert' policy implementation. Long delays occurred on weekdays and weekends, equally. **Conclusion** The overall median door-to-needle time was 45 minutes, which was in the accepted range. However, delays that occurred demand improvements like introducing 'red alert' policy for adult patients, counseling of staff and residents, identifying potential barriers in achieving the target time along with solutions, and developing hospital-based guidelines on managing patients with neutropenic sepsis.

Impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia: a cohort study.

Rosa RG¹, Goldani LZ.

Author information

Abstract

Background: Time to antibiotic administration (TTA) has been proposed as a quality-of-care measure in febrile neutropenia (FN); however, few data regarding the impact of TTA on mortality of adult cancer patients with FN are available. **Objective:** To determine whether TTA is a predictor of mortality in adult cancer patients with FN. **Methods:** A prospective cohort study of all consecutive cases of FN, evaluated from October 2009 to August 2011, at a single tertiary referral hospital in Southern Brazil was performed. TTA was assessed as a predictive factor for 28-day mortality using the Cox proportional hazards model. Kaplan-Meier curves were used for assessment of mortality rates according to different TTAs; the log-rank test was used for between-group comparisons. **Results:** In total, 307 cases of FN (169 subjects) were evaluated. During the study period, there were 29 deaths. In a Cox regression analysis, TTA was independently associated with 28-day mortality (HR 1.18 [95% CI 1.10 to 1.26]); each increase of 1 h in the TTA raised the risk of 28-day mortality by 18%. FN episodes with TTA ≤ 30 min had lower 28-day mortality rates compared with those with TTA between 31 min and 60 min (3.0% versus 16.6%; log-rank $P=0.0002$). **Conclusions:** Early antibiotic administration was associated with higher survival rates in the context of FN. Efforts should be made to ensure that FN patients receive effective antibiotic therapy as soon as possible. A target of 30 min to TTA should be adopted for cancer patients with FN.

PMID: 24752269 [PubMed - as supplied by publisher]

Nötropenik Hastalarda Yaygın Görülen Patojen Bakteriler



Yaygın gram-pozitif patojenler

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

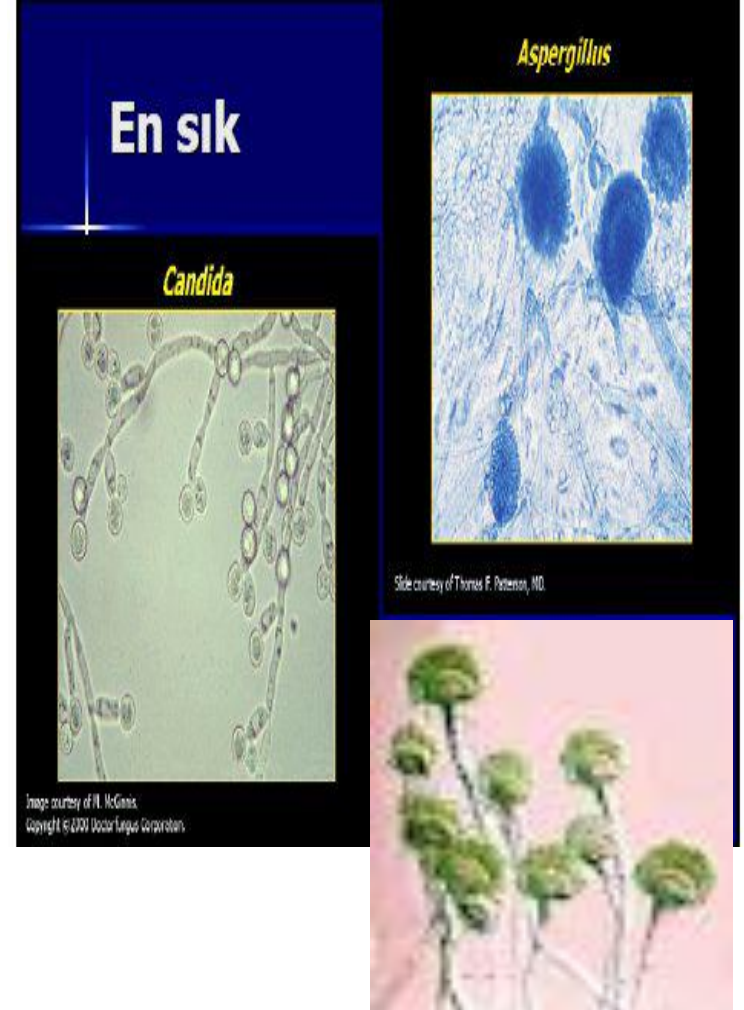


Yaygın gram-negatif patojenler

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

Mantarlar

- Nötropeni seyrinin erken evrelerinde nadiren ateşin nedenidir
- uzamış nötropeni ve ampirik antibiyotik tedavisinin **ilk haftasından** sonra gözlenmektedirler



Febril nötropenik hastaların başlangıç değerlendirmesinde

- Öykü
- Fizik muayene
- Laboratuvar
- Görüntüleme
- Mikrobiyolojik değerlendirme

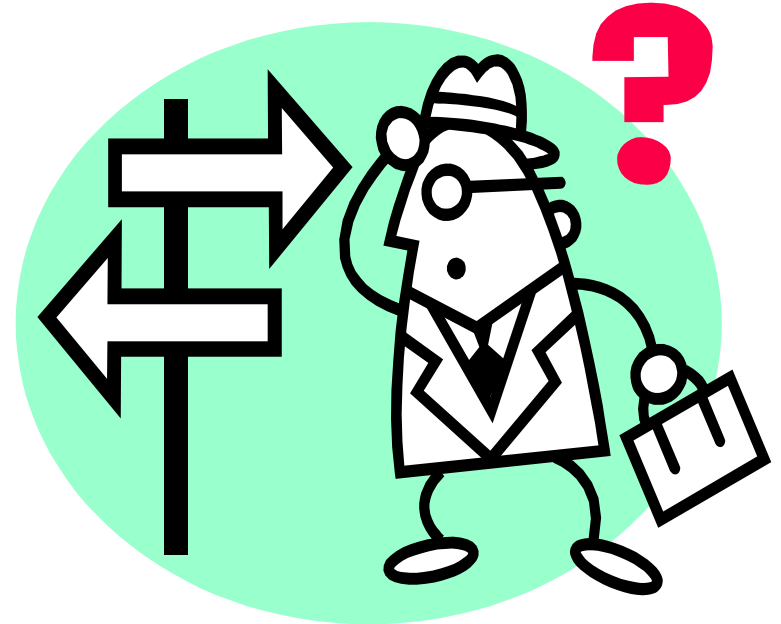
Fizik Muayene

- İV kateter bölgeleri
- Deri ve mukoz membranlar
- Orofarenks (periodontiumu, gingiva)
- Akciğerler
- Abdomen
- Perianal bölge



Hastanın fizik muayenesinde özellik saptanmadı. Muayene edilen sistemlerde enfeksiyon olmadığını mı gösterir?

- **A)Evet**
- **B)Hayır**







İlk aşamada hastadan hangi laboratuvar testleri istenmelidir?

- A) Hemogram
- B) Hemogram, üre, kreatinin ve elektrolitler
- C) Hemogram, karaciğer enzimleri ve total bilirubin
- D) Hepsi





Hastadan kan kültürü nasıl alınmalıdır?

- A) Aynı ven girişinden 2 set
- B) Santral venöz kateterden(SVK) 2 set (her lümeninden)
- C) SVK 'in her lümeninden ve bir periferik ven bölgesinden eşzamanlı alınan 2 set





Hastadan hangi kültürler rutin olarak alınmalıdır?

- A)İdrar kültürü
- B)Dışkı kültürü
- C)Balgam kültürü
- D)Hepsi
- E)Hiçbiri





Hastaya rutin olarak akc grafisi çekilmeli midir?

- A)Evet
- B)Hayır



Radyolojik İnceleme

- Diğer bölgelerin (baş, sinüsler, karın ve pelvis) BT görüntülemesi klinik açıdan endike olduğunda yapılmalıdır
- Özellikle nötroopenik enterokolit veya klostridyum difficile kolitis (karın ağrısı, diare) düşünülen hastalarda iv ve oral kontrast Batın BT çekilmeli.



Öyküsü alınan, fizik muayenesi yapılan ve tetkikleri istenen hasta için şimdi ne yapılmalıdır?

- A) Kültür sonuçları çıkınca kontrole gelmesi söylenip hasta çıkarılmalıdır
- B) Risk değerlendirmesi yapılmalıdır



Düşük Riskli Hastalar

- Nötropeninin yedi gün içinde düzelmesinin beklendiği
- Karaciğer ve böbrek fonksiyonları stabil olan
- Eşlik eden hastalığı olmayan
- Genellikle solit tümörü olan hastalar
- Kateter giriş yeri enfeksiyonu olmaması
- Kemik iliğinin erken dönemde düzelmesi
- Malign hastalığı remisyonda olması

Bu tip hastalar oral ampirik tedavi için adaydır.

Yüksek Riskli Hasta

- Uzamış Nötropeni(>7 Gün Süren)
- Derin Nötropeni (Mns <100 Hücre/Mm³)
- Hemodinamik istikrarsızlık
- Yutmayı etkileyen ve ağır diyareye neden olan oral veya GIS mukozit
- Gastrointestinal semptomlar (Karın ağrısı, bulantı, kusma veya diyare)
- Yeni başlayan mental durum değişikliği
- İntravasküler kateter infeksiyonu
- Yeni pulmoner infiltrat veya hipoksemi veya altta yatan kronik akciğer hastalığı
- Karaciğer yetmezliği (aminotransferaz >5 x normal)
- Böbrek yetmezliği (kreatinin klirensinin <30 ml/dak)
- Akut myeloid lösemi için indüksiyon kemoterapisi
- Allogeneik kök hücre nakli

Bu tip hastalar ampirik tedavi için öncelikle hastaneye kabul edilmelidirler

Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) kriterleri

- Febril nötropeniye bağlı semptomların yaygınlığı
 - Asemptomatik veya Hafif semptom 5
 - Orta derecede semptom 3
 - Ağır derecede semp.veya ölümcül 0
- Hipotansiyon olmaması (SKB >90 mmHg) 5
- KOAH olmaması 4
- Solid tm.olması veya hem.malignensi olup fungal enf.geçirmemiş 4
- IV sıvı gerektiren dehid.olmaması 3
- Ateş başlangıcının hastane dışında olma 3
- Yaş<60 2

Risk Değerlendirmesi

- MASCC skoru ≥ 21 olan düşük riskli hastalar oral/IV, ayaktan ampirik antibiyotik tedavisi alabilirler
- MASCC skoru < 21 olan yüksek riskli hastalar ampirik antibiyotik tedavisi için hastaneye yatırılmalıdır



**Febril Nötropenik
hastalarda , hangi ampirik
antibiyotik tedavisi
uygundur ve hangi
durumlarda kullanılmalıdır?**

Düşük riskli hastalarda ilk seçenek antibiyotikler :

- Oral ampirik tedavide:
 - Siprofloksasin 500 mg + Amoksisilin-klavulanat 500 mg PO kombinasyonu
- Alternatif olarak:
 - levofloksasin veya siprofloksasin + klindamisin kombinasyonu kullanılabilir
- Devam eden ateş veya kötüleşen infeksiyon belirtileri için hastaneye yeniden başvuran hastalar yatarak tedavi edilmelidir

Ampirik Antibiyotik Tedavisi

1- Monoterapi:

- Anti-pseudomonal Sefalosporin;
 - Sefepim, 2 gram İV, 8 saatte bir veya
 - Seftazidim, 2 gram İV, 8 saatte bir
- Piperasilin/tazobaktam, 4.5 gram İV, 6 saatte bir
- Carbapenem monotherapy;
 - imipenem/silastatin, 1 gram İV, 8 saate bir veya
 - Meropenem, 1 gram İV, 8 saatte bir veya

2- Aminoglikozid- antipsödomonal Beta-laktam Kombinasyonu (kombine tedavi):

Tekli tedavi ajanlarından birisine ek olarak

- Gentamisin, 1.7 miligram/kg İV, 8 saatte bir
- Tobramisin, 1,7miligram/kg İV, 8 saatte bir
- Amikasin, 5 miligram/kg İV, 8 saatte bir
- Vankomisin, 1 gram IV,12 saatte bir

3. Tedaviye Glikopeptid Antibiyotik Eklenmesi:

- Başlangıçtaki empirik tedaviye glikopeptid antibiyotik (vankomisin veya teikoplanin) eklenmesinin hastalardaki mortaliteyi etkilemediği gösterilmiştir.
- Vankomisin febril nötropenide empirik antibiyotik tedavisinin *standart bir parçası değildir.*

Febril nötropenide glikopeptid antibiyotik ajanların eklenmesini gerektiren durumlar

- Hemodinamik instabilite veya ciddi sepsisin diğer bulguları
- Radyografik olarak kanıtlanmış pnömoni
- Kan kültüründe henüz duyarlılığı belirli olmayan gram pozitif üreme
- Klinik olarak şüphelenilen kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu
- Vücutta herhangi bir yerde cilt veya yumuşak doku enfeksiyonu
- MRSA, VRE veya penisilin direçli pnömokok kolonizasyonu
- Ciddi mukozit

Ampirik Tedavi Modifikasyonu

- ❖ Vankomisinle birlikte, daha yeni gram pozitif etkili antibiyotikler olan linezolid, quinopristin dalfopristin, tigesiklin, televansin , daptomisin in de rutin ampirik tedavide rolü yoktur.
- ❖ Buna göre; sadece spesifik patojenlere yönelik olarak ya da VRE ile kolonize HSCT (Hematopoietic Stem Cell Transplant) alıcılarında kullanılmalıdır.

Biol Blood Marrow Transplant 2007 ; 13:615–21

Ampirik Tedavi Modifikasyonu

- Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA): vankomisin, linezolid veya daptomisin
- Vankomisine dirençli enterokok (VRE): linezolid veya daptomisin
- Genişletilmiş spektrumlu β -laktamaz (ESBL)– üreten gram-negatif bakteriler: karbapenem
- *Klebsiella pneumoniae* karbapenemazı (KPC) gibi karbapenemaz üreten organizmalar: polimiksin-kolistin veya tigesiklin kullanımı düşünülmelidir

Kateter Çıkarılma Endikasyonları

- Tünel ya da subkütan tünel enfeksiyonu
- Enfeksiyon rekürrens gösteriyorsa
- 2-3 günlük tedaviye yanıtızsızsa
- Septik emboli, hipotansiyon, tıkalı kateter
- Atipik mikobakteri enfeksiyonu
- Bacillus spp, P. Aeruginosa, S. Maltophilia, C. jeikium, VRE, Candida spp, Acinetobacter spp bağlı kandidemi

- ❖ Deride viral enfeksiyondan şüphe ettiren veziküler lezyonlar mevcut ise asiklovir kullanılmalıdır.
- ❖ Sitomegalovirüs enfeksiyonu şüphesinde gansiklovir kullanılır
- ❖ Menenjit veya ensefalit şüphe edildiğinde LP zorunludur.
- Bakteriyel menenjit seftazidim veya meropenem ile birlikte ampisilin ile tedavi edilir.
- Viral ensefalitte yüksek doz asiklovir kullanılır

Üç mü? Beş mi?

- İlk ampirik tedavinin etkisini görmek için 3-5 gün yeterli
- Pekçok çalışmada hastaların ateşleri 2-7 gün arasında düşüyor (ort.5 gün)
- Hastanın klinik durumu bozulmadıkça ateş devam etse de 5. güne kadar beklenmeye çalışılmalıdır.

3-5. GÜN ATEŞ DEVAM

- Ateş bakteriyel değil
- Enfeksiyon bakteriyel değil
- Verilen antibiyotiklere direnç var ya da yanıt yavaş
- Yeni bir enfeksiyon var
- Antibiyotiklerin serum ya da doku düzeyi yetersiz
- İlaç ateşi
- Hücre duvarı olmayan bakterilerle enfeksiyon

Koloni Stimule Edici Ajanlar İle Profilaksi (GCSF,GM-CSF)

- ❖ Koloni Stimule Edici Ajanlar (CSF) profilaktik kullanımı, olası febril nütropeni riskinin $>\%20$ olduğu hastalarda düşünölmeli
- ❖ Bu amaçla filgastrim (neupogen), peg-filgastrim (neulesta), granölasit-makrofaj CSF (sargramostim; leukine) kullanılmaktadır.
- ❖ Her üç CSF'de kemoterapiden 24-72 saat sonra başlanır ve ortaya çıkmış ateş ve nütropeninin tedavisi için genel olarak önerilmemekter.
- ❖ Kemoterapi ile aynı gün verilmemelidir

Çevresel Önlemler

- El hijyeni hastanede infeksiyonların önlenmesinde en etkili yol.
- Tek kişilik odalar
- Hastanede yatan nütropenik hastaların odalarında bitkiler, kuru veya canlı çiçekler olmamalı
- Odadaki tıbbi aletler hergün dezenfekte edilmeli
- Oksijen kaynakları ve nebülizatörlere her defasında yeni ve steril sıvı konmalıdır.
- Perine temizliği-önden arkaya kağıtla

**SABRINIZ İÇİN
TEŞEKKÜR EDERİM**