

FEBRİL NÖTROPENİ

RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ

Yrd. Doç Dr. Gökhan Ersunan

Tanım

- **IDSA** (Infectious Diseases Society of America) :
- Mutlak nötrofil sayısının 500'ün altında olduğu
- 48 saat içinde $<500 /\text{mm}^3$ olacağı öngörülen nötropeni
- Tek bir oral ölçümde ateşin 38.3°C saptanması
- Bir saat süreyle 38°C ve üzerinde bulunduğunun tespit edilmesidir.

- **Derin (profound) nütropeni:** Mutlak nütrofil sayısı < 100 olması.
- Yüksek risk kriteri kabul edilmektedir.
 - Sepsis riski yüksek
- **Fonksiyonel nütropeni:**
 - Hematolojik malignitelerde görülen fagositozun bozulması.
 - Normal nütrofil sayısına rağmen fonksiyonel yetersizliğe bağlı artmış enfeksiyon riski ile ilişkili bir tablodur.

ÖNEMİ

- Kanser tedavisi gören hastalarda önemli bir komplikasyon
 - Hastane içi mortalite oranı yükselmekte
 - Hastane kalma süresi uzamakta
 - Ayrıca kemoterapi sürecinde doz düşürmelere ve gecikmelere neden olarak KT etkinliğini azaltmaktadır.

Ne zaman?

- Kemoterapi alan hastalarda nötropeni en sık 5-10 günler arası gelişir.

- Bu medikal acili yönetmek için onkoloji klinikleri için birçok tedavi kılavuzu yayınlanmıştır.
- Acil servis yönetimini içeren bir kılavuz geliştirilmemiştir.
- Acillerden başlayan kurumsal algoritmelerin kullanılması önerilmektedir.
- Febril nötropeni hastalarında kılavuz uyumlu bakım oranları %20-50 arasındadır.

❖ JAMA Intern Med 2013;173:559-68

Sıklık / Mortalite

- Enfeksiyon gelişmesi
 - nötropeninin süresi ve derinliği
 - komorbiditeler
 - kateterler
- Solid tümörlerin %10-50'sinde,
- Hematolojik malignitelerin % 80'den fazlasında tüm KT boyunca en az bir febril nötropeni epizodu görülür.
- FN nedeniyle yatan hasta mortalitesi ortalama %10, yoğun bakım mortalitesi de %50.
- Gram negatif bakteriyemide mortalite daha yüksektir (%18 vs %5).
- JAMA Intern Med 2013;173:559-68

Etyoloji

- FN'deki en sık enfeksiyon nedeni bakterilerdir.
 - Gram pozitif bakteri enfeksiyonları FN de daha sık,
 - Gram negatif bakterilere bağlı enfeksiyonlar daha ciddi seyirlidir.
 - Polimikrobial enfeksiyonlar sık değil, ancak giderek arttığı görülüyor.
-
- *Freifeld et al. Clin Infect Dis 2011; 52: e56-e93*

- Fungal patojenler yüksek riskli hastalarda sıklıdır, çoğundan candida ve aspergillus sorumludur.
- Fungal enfeksiyon risk artışı:
 - Uzamış nütropeni süresi
 - Önceki antibiyotik kullanımı
 - KT kür sayısındaki artış

- *Freifeld et al. Clin Infect Dis 2011; 52: e56-e93*

- Viral patojenlerden
- HSV 1 ve HSV2 erişkinlerde özellikle hematolojik malignitelerdeki KT sırasında latent enfeksiyonların reaktivasyonu şeklinde görülürler.
- Respiratuar virüsler genel popülasyondaki salgınlarla birlikte FN etkeni olarak görülmektedirler
 - Influenza virüs
 - Parainfluenza
 - Adenovirus
 - RSV

➤ *Freifeld et al. Clin Infect Dis 2011; 52: e56-e93*

Acil Servis Yönetimi

- Erken resüsitasyon
- Erken tanı
- Derhal ampirik sistemik antibiyoterapi başlanması
- Kılavuz uyumlu bakım

Anamnez

- Yeni başlangıçlı semptomlar
- Antimikrobiyal profilaksi öyküsü
- Önceki enfeksiyonları ve kültür sonuçları
- Nonenfeksiyöz ateş olasılığı
- Komorbiditeler

Fizik muayene;

- Tüm vücut bölgelerini içeren kapsamlı bir muayene
- Rektal tuşe hariç; perianal muayene bu hastalarda inspeksiyonla kısıtlı tutulmalı. Rektal muayene fragil mukozayı travmatize edip, yeni bir enfeksiyon odağı oluşturabilir.
- Enfeksiyon odaklarının çoğu, primer tümörün olduğu organ sistemde.

- Enfekte olma olasılığı yüksek yerler:
- Cilt, kateter bölgeleri,
- Biyopsi ve kemik iliği aspirasyon bölgeleri,
- Orofarinks, diş etleri, sinüsler



Antibiyoterapi;

- Fizik muayene ile bir enfeksiyon odağı saptanırsa, hastanın bundan sonraki yönetimi o enfeksiyonun türüne göre yapılır.
- İlk ayrıntılı değerlendirmede olası bir odak tespit edilemezse gizli bir enfeksiyon için değerlendirme gerekir.
- Bunun için ilk aşamada tüm hastalara;
 - En az iki set kan kültürü
 - Bir saat içinde ampirik sistemik antibiyotik

DURUM	İLAÇ VE YETİŞKİN DOZLARI	YORUMLAR
Ayakta Hasta	Siprofloksasin 500 mgr PO 8 saatte bir yada 1000 mgr PO 12 saatte bir yada levofloksasin 750 mgr PO günde bir ve Amoksisilin/klavunat 1000/62,5 mgr PO 12 saate bir	İlk 3 gün boyunca, tıbbi bakımı veren kişiler tarafından yapılan günlük değerlendirmeler ile düşük risk gurubunda yaralıdır
	Moxifloxacin 400 mgr PO günde bir	
Tekli İlaç Tedavisi	Sefepim 2gr İV 8 saate bir	Bu geniş spektrumlu ajanlarla tekli tedavi, bir çok durumda ikili tedavi kadar etkindir.
	Seftazidim 2gr İV 8 saate bir	
	İmipenem/silastadin 1gr İV 8 saate bir	
	Meropenem 1gr İV 8 saate bir	
	Piperasilin/Tazobaktam 4,5 gr İV 6 saate bir	
İkili İlaç Tedavisi	Tekli tedavi ajanlarından birisine ek olarak	Yan etki riski artmaktadır. Aşağıdaki durumlarda tercih edilmelidir. Hemodinamik instabilite, kateter enfeksiyonu, selülit, pnömoni, bilinen dirençli organizma ile kolanizasyon
	Vankomisin 1gr iv 12 saate bir	
	Metronidazole 1 gr iv, takiben 500 mgr iv 6 saate bir	

➤ Tintinali J., Febril Neutropenia and Infection ,Emergency Medicine 8th Edition, 2016, p:1538-1540



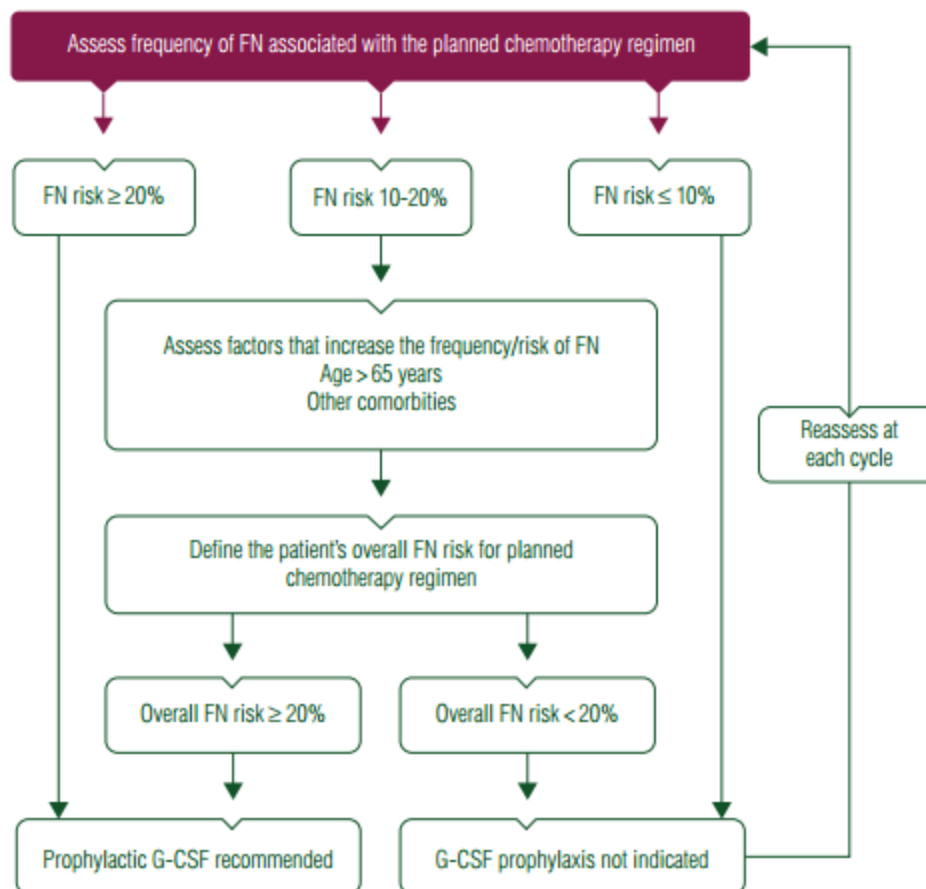
**Cochrane
Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia (Review)

Mhaskar R, Clark OAC, Lyman G, Engel Ayer Botrel T, Morganti Paladini L, Djulbegovic B

Total mortalite farkı yok
Enfeksiyon ilişkili mortalite değerlendirilememiş
Daha kısa hospitalizasyon
Daha kısa nötropeni süresi
Daha hızlı ateş kontrolü
Daha az antibiyotik kullanımı sonuçlarına varılmış.



clinical practice guidelines

Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v111–v118, 2016
doi:10.1093/annonc/mdw325

Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines[†]

J. Klastersky¹, J. de Naurois², K. Rolston³, B. Rapoport⁴, G. Maschmeyer⁵, M. Aapro⁶ & J. Herrstedt⁷ on behalf of the ESMO Guidelines Committee*

[†]Institut Jules Bordet—Centre des Tumeurs de l'ULB, Brussels, Belgium; ²St Luke's Cancer Centre, Royal Surrey County Hospital, Guildford, UK; ³M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA; ⁴Medical Oncology Centre of Rosebank, Johannesburg, South Africa; ⁵Department of Hematology, Oncology and Palliative Care, Ernst von Bergmann Hospital, Potsdam, Germany; ⁶Multidisciplinary Institute of Oncology, Clinique de Genolier, Genolier, Switzerland; ⁷Department of Oncology, Odense University Hospital (OUH), Odense, Denmark

Risk Sınıflaması

- Risk sınıflaması yapılabilmesi için bakılması gereken testler
- Tam Kan Sayımı
- Üre
- Kreatinin
- Elektrolitler
- Transaminazlar
- Total Bilirubin

- IDSA'nın bu önerilerine ek olarak ESMO;
- CRP
- TİT
- Koagulasyon Profili
- Akciğer Grafisi

- Olası enfeksiyon odağına göre seçilmelidir.
 - İdrar Kültürü
 - Toraks BT
 - Abdominal BT
 - Balgam Mikroskopisi ve Kültürü
 - Gaita Mikroskopisi ve Kültürü
 - BOS Analizi

- Risk sınıflaması ne işe yarar?
 - Antibiyotik veriliş yolunun seçimi
 - Tedavi devamının yatarak ya da ayaktan olarak planlanması
 - Antibiyotik tedavi süresinin belirlenmesi

- 2000 yılında MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index) yayınlandı ve kılavuzlara girdi.
 - ESMO, IDSA ve ASCO öneriyor

- MASCC risk sınıflamasında hastalar toplam maksimum 26 puan alabilir.
- 21 ve üstü puan alan hastalar düşük riskli ve PO antibiyoterpi uygulanabilir
- 20-0 arası puan alanlar yüksek riskli kabul edilir ve iv antibiyo terapi ve hastaneye yatış gerektirir

- Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et.al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* 2000 Aug;18(16):3038-51.
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et. al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011 Feb 15;52(4):e56-93

ÖZELLİK	BULGU	SKOR*
Hastalığın Yüğü	Yok veya Hafif Belirtiler	5
	Orta Düzey Belirtiler	3
	Şiddetli belirtiler	0
Kan Basıncı	Hipotansiyon Yok	5
Akciğerlerin Durumu	KOAH Yok	4
Tümör Tipi	Solid Organ veya Hemotolojik Malignensi (Mantar Enfeksiyonu Olmayan)	4
Dehidratasyon	Yok	3
Ateş	Hastane Dışı Ateş	3
Ayaktan Hasta	Evet	3
Yaş	<60	2
	≥60	0

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) risk sınıflaması

- MASCC < 21 ile birlikte aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı durumunda da hastanın yüksek riskli kabul edilmesini tavsiye etmektedir
 - Hastanede yatarken ateş yüksekliği
 - Beklenen derin nötropeni ≥ 7 gün
 - Anlamlı komorbidite
 - Hepatik ve renal yetmezlik
 - Kontrolsüz progresif kanser
 - Başvuruda pnömoni veya kompleks enfeksiyon
 - Son iki ayda alemtuzumab kullanımı
 - Grade 3-4 mukozit

❖ NCCN Kılavuzu- 2012

Clinical Index of Stabil Febrile Neutropenia (CISNE)

- Yetişkinler (≥ 18 yaş)
- Başka hiçbir sebeple hastaneye yatırılmamış
- Akut organ yetmezliği yokluğu veya kronik yetmezlik dekompanseasyonu olmayacak
- Septik şok ve hipotansiyonun olmaması (sistolik basınç < 90 mmHg)
- Ciddi enfeksiyon yok
- Ciddi komplikasyonlar yok (pulmoner tromboembolizm, aritmiler , DIC ve kanama)
- Hafif-orta şiddette kemoterapi ile tedavi edilen katı tümör
- Carmona-Bayonas A, et al. J Clin Oncol. 2015 Feb;33(5):465-71

Clinical Index of Stabil Febrile Neutropenia (CISNE)

	puan
ECOG performans durumu ≥ 2	2
KOAH	1
Kronik kardiyovasküler hastalık	1
Mukozit Derecesi ≥ 2	1
Monosit $< 200/\text{mcL}$	1
Stress ile ortaya çıkan hiperglisemi	2

Carmona-Bayonas A, et al. J Clin Oncol. 2015 Feb;33(5):465-71

Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE)

- Class I (low risk) – 0 points
 - Class II (intermediate risk) – 1 to 2 points
 - Class III (high risk) - ≥ 3 points
 - Komplikasyon oranları
 - Class I'de %1.1
 - Class II'de % 6.2
 - Class III'de % 36
 - Mortalite oranları
 - Class I'de % 0
 - Class II'de % 0
 - Class III'de % 3.1
-
- Carmona-Bayonas A, et al. J Clin Oncol. 2015 Feb;33(5):465-71

Application of the MASCC and CISNE Risk-Stratification Scores to Identify Low-Risk Febrile Neutropenic Patients in the Emergency Department

Christopher J. Coyne, MD*; Vivian Le, BS; Jesse J. Brennan, MA; Edward M. Castillo, PhD, MPH;
Rebecca A. Shatsky, MD; Karen Ferran, PhD; Stephanie Brodine, MD; Gary M. Vilke, MD

**Corresponding Author. E-mail: cjcoyne@ucsd.edu, Twitter: @ERdoc5000.*

Study objective: Although validated risk-stratification tools have been used to send low-risk febrile neutropenic patients home from clinic and inpatient settings, there is a dearth of research evaluating these scores in the emergency department (ED). We compare the predictive accuracy of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) and Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE) scores for patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia and presenting to the ED.

Methods: We conducted a retrospective cohort study to evaluate all patients with febrile neutropenia (temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$ [100.4°F], absolute neutrophil count $<1,000$ cells/ μL) who presented to 2 academic EDs from June 2012 through January 2015. MASCC and CISNE scores were calculated for all subjects, and each visit was evaluated for several outcome variables, including inpatient length of stay, upgrade in level of care, clinical deterioration, positive blood culture results, and death. Descriptive statistics are reported and continuous variables were analyzed with Wilcoxon rank sum.

Results: During our study period, 230 patients presented with chemotherapy-induced febrile neutropenia. The CISNE score identified 53 (23%) of these patients as low risk and was highly specific in the identification of a low-risk cohort for all outcome variables (98.3% specific, 95% confidence interval [CI] 89.7% to 99.9%; positive predictive value 98.1%, 95% CI 88.6% to 99.9%). Median length of stay was shorter for low-risk versus high-risk CISNE patients (3-day difference; $P<.001$). The MASCC score was much less specific (54.2%; 95% CI 40.8% to 67.1%) in the identification of a low-risk cohort.

Conclusion: Our results suggest that the CISNE score may be the most appropriate febrile neutropenia risk-stratification tool for use in the ED. [Ann Emerg Med. 2016;■:1-10.]

Yatış ve Taburculuk Kararı

- Tüm FN hastalarının hospitalizasyonunun;
 - Yakından izlem
 - Vital takip
 - Kötüleşme durumunda erken müdahale edebilme avantajlarının karşısında,
- İmmünsuprese bir hastayı hastane florasına sokmak, dezavantaj ???

Yatış ve Taburculuk Kararı

- Risk sınıflaması sonucu yüksek riskli hasta hastanede yatarak tedavisi planlanmalı.
- Bunun yanında dikkatli seçilmiş düşük risk grubundaki hastalarda, hastanede oral tedavi veya ayaktan tedavi etkin ve güvenlidir .
 - Bu hastalarda da ilk doz antibiyotik uygulaması acil serviste olmalıdır.

Yatış ve Taburculuk Kararı

- Ayaktan oral antibiyoterapi için ampirik olarak
 - siprofloksasin veya levofloksasin
-  amoksisilin-klavulonat
- Uygun ve önerilen tedavi modalitesidir.

Low Risk: Inclusion Criteria		Low Risk: Exclusion Criteria
Malik et al	Temperature $>38.5^{\circ}\text{C}$ (101.3°F) or $>38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) twice 4 h apart ANC $<500\ \mu\text{L}$ or $<1,000\ \mu\text{L}$ expected to decrease to $<500\ \mu\text{L}$ within 24 h	Known hypersensitivity to study drugs (quinolones) Antibiotics within the preceding 96 h Pregnancy or lactation Current dialysis Hepatic insufficiency Inability to receive oral medication Any comorbid condition requiring hospitalization Age >16 y History of recurrent fever of unknown origin Shock
Hidalgo et al	Temperature $>38.5^{\circ}\text{C}$ (101.3°F) or $>38^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) twice 4 h apart ANC $<500\ \mu\text{L}$ or $<1,000\ \mu\text{L}$ expected to decrease to $<500\ \mu\text{L}$ within 24 h ECOG performance status of 0–2 24-h home companion Optimal understanding of study Resides within 2 h from the hospital	Expectation of prolonged neutropenia Known hypersensitivity to study drugs Antibiotics within the preceding 96 h Pregnancy or lactation Cardiac, renal, or liver failure Inability to receive oral medication Any comorbid condition requiring admission Progression of malignancy disease Signs or symptoms of a potentially severe infection or a serious focal infection Hypercalcemia Uncontrolled bleeding History of tumor fever Had any severe extrahematologic chemotherapy-related toxicity
Elting et al	Temperature $>38.3^{\circ}\text{C}$ (100.9°F) ANC $<1,000\ \mu\text{L}$ Willing caregiver at home Reside within 30 min of treating center Access to telephone	Known hypersensitivity to study drugs Clinically unstable Renal or hepatic dysfunction Expected duration of neutropenia >7 days Any comorbid condition requiring hospitalization Unable to receive oral medication or tolerate oral hydration History of noncompliance with outpatient appointments and therapies Significant organ dysfunction Liquid tumor diagnosis

ANC, absolute neutrophil count

INFECTIOUS DISEASE/BEST AVAILABLE EVIDENCE

Can We Safely Discharge Low-Risk Patients With Febrile Neutropenia From the Emergency Department?

Mira Mamtani, MD; Lauren W. Conlon, MD

0196-0644/\$-see front matter

Copyright © 2013 by the American College of Emergency Physicians.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2013.07.006>

SONUÇ

- ASCO düşük riskli hastaların ilk doz antibiyotiklerini uyguladıktan sonra en az 4 saat izlenip sonra ayaktan tedavi için taburcu edilebileceğini öneriyor
- ESMO hastaların en az 24 saat izlendikten sonra taburcu edilmesini önermektedir.
- Tüm bu bilgilerin ve kanıtların ışığında, düşük riskli hastalar ayaktan yakın onkolog takibi koşuluyla acil servisten taburcu edilebilirler .

➤ Ann Emerg Med 2014;63:48-51



TEŞEKKÜRLER