

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.



Tanım

- **ASCO** (American Society of Clinical Oncology) :
- Mutlak nötrofil sayısının $< 1000 / \text{mm}^3$ olduğu nötropenide,
- Ateşin bir kez oral veya timpanik 38.3 C ve üstünde ölçülmesi olarak tanımlanıyor.



Tanım

- **ESMO** (European Society for Medical Oncology) :
- Mutlak nütrofil sayısının 500'ün altında olduğu
- 48 saat içinde $<500 /\text{mm}^3$ olacağı öngörülen nütropeni
- Tek bir oral ölçümde ateşin 38.5°C saptanması
- İki saat süreyle 38°C ve üzerinde bulunduğunun tespit edilmesi



- **Derin (profound) nötropeni:** Mutlak nötrofil sayısı < 100 olması.
- Bakteriyemi ve sepsis riski ile yakından ilişkili olduğundan yüksek risk kriteri kabul edilmektedir.
- **Fonksiyonel nötropeni:** Hematolojik malignitelerde görülen fagositozun bozulması gibi kalitatif defektlerde ortaya çıkan tablodur.
- Normal nötrofil sayısına rağmen fonksiyonel yetersizliğe bağlı artmış enfeksiyon riski ile ilişkili bir tablodur.



Neden ?

- Kanser tedavisi gören hastalarda önemli bir komplikasyon
- Amerika Birleşik Devletleri 115 tıp merkezindeki hastane içi mortalite oranı %9.5
- 11.5 gün hastane kalma süresi
- Ayrıca kemoterapi sürecinde doz düşürmelere ve gecikmelere neden olarak KT etkinliğini azaltmaktadır.

➤ Jeremy Brown, Corita Grudzen, Demetrios N. Kyriacou, Ziad Obermeyer, Tammie Quest, Donna Rivera, Susan Stone, Jason Wright, Nonniekaye Shelburne The Emergency Care of Patients With Cancer: Setting the Research Agenda. Annals of Emergency Medicine 2016

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



- Bu medikal acili en doğru şekilde yönetmek için birçok tedavi kılavuzu yayınlanmış olsa da, bu kılavuzlar onkoloji kliniklerine yöneliktir.
- Acil servis yönetimini önceleyen bir kılavuz geliştirilmemiş olmamasına rağmen bu hastaların yönetiminde acillerden başlayan kurumsal algoritmelerin kullanılması önerilmektedir.
- Tüm bunlara rağmen febril nütropeni hastalarında kılavuz uyumlu bakım oranları %20-50 arasındadır.

❖ JAMA Intern Med 2013;173:559-68



FN YÖNETİMİNDE KURUMSAL SORUNLAR



- Lokal protokol ve algoritmelerin yokluğu
- Klinisyenlerin farkındalığının azlığı
- Uygun ve izole bakım alanlarının yokluğu
- Onkolog sayılarının yetersizliği



FN YÖNETİMİNDE KLİNİK SORUNLAR



- Kıdemsiz doktorların tanıyı gözden kaçırmaması
- Kıdemli doktorların hastayı geç değerlendirmemesi
- İlk doz antibiyotik uygulamalarının gecikmesi
- Yoğun bakım transferlerinde gecikme
- Servise yatışlarda gecikme
- Protokol ya da kılavuz dışı antibiyotik kullanımı



Sıklık / Mortalite

- Enfeksiyon gelişmesi
 - nötropenin 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).



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.
 - Fungal patojenler yüksek riskli hastalarda sıktır, çoğundan candida ve aspergillus sorumludur.

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



- Fungal enfeksiyon risk artışı:
 - Uzamış nötropeni süresi
 - Önceki antibiyotik kullanımı
 - KT kür sayısındaki artış



- 
- Viral patojenlerden
 - HSV 1 ve 2 erişkinlerde özellikle hematolojik malignitelerdeki KT sırasında latent enfeksiyonların reaktivasyonu şeklinde görülürler.
 - Influenza virüs, RSV, parainfluenza, adenovirus ve respiratuar virüsler genel popülasyondaki salgınlarla birlikte FN etkeni olarak görülmektedirler

➤ *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



Anamnezde unutulmaması gerekenler;

- 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, dişler, 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 yerlidir
	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



- 
- **Tedaviye Granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) eklenmesi:** Mevcut kılavuzların hiçbirisi önermiyor.
 - Ekim 2014'te yayınlanan 14 Randomize kontrollü çalışma ile yapılmış 1553 hastanın dahil edildiği Cochrane derlemesinde standart tedaviye G-CSF eklenmesi ile;
 - 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.

➤ Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, Engel Ayer Botrel T, Morganti Paladini L, Djulbegovic B **Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia (Review)** . Cochrane Database of Systematic Reviews



ORIGINAL ARTICLE

Is febrile neutropenia prophylaxis with granulocyte-colony stimulating factors economically justified for adjuvant TC chemotherapy in breast cancer?

Chris Skedgel¹  • Daniel Rayson^{2,3} • Tallal Younis^{2,3}

Received: 25 February 2015 / Accepted: 8 June 2015 / Published online: 17 June 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

LETTER TO THE EDITOR

Letter to the editor: no increased febrile neutropenia risk to cancer patients receiving lipegfilgrastim—correction of a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with G-CSF

W. Lehmacher¹ · M. Klasser² · A. Duering³

Received: 18 December 2015 / Accepted: 1 February 2016
© The Author(s) 2016. This article is published with open access at Springerlink.com



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



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



- Literatür verileri biyokimyasal belirteçlerden herhangi birinin, antimikrobiyal kullanımına kılavuzluk edecek kadar güçlü tanısal değeri olmadığı yönündedir.



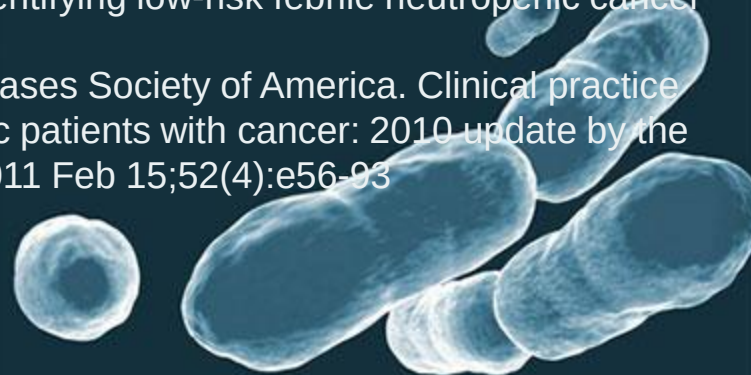
- 
- Risk sınıflaması ne işe yarar?
 - Antibiyotik veriliş yolunun seçimi
 - Tedavi devamının yatarak ya da ayakta olarak planlanması
 - Antibiyotik tedavi süresinin belirlenmesi



- 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
- 

MASCC Skorlama



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



Yatış ve Taburculuk Kararı



- Tüm FN hastalarının hospitalizasyonunun;
- Hastayı yakından izleyebilme,
- Vital bulgularını takip edebilme,
- Kötüleşme durumunda erken müdahale edebilme avantajlarının karşısında,
- İmmünsuprese bir hastayı hastane florasına sokmak gibi mutlaka değerlendirilmesi gereken bir dezavantajı vardır.



Yatış ve Taburculuk Kararı

- Risk sınıflaması sonucu yüksek riskli olduğu saptanan FN hastalarının hastanede yatarak parenteral antibiyotik tedavisi alması gerekir.
- 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 + amoksisilin-klavulonat
- Levofloksasin
- uygun ve önerilen tedavi modalitesidir.

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



SONUÇ

- Yeterli kanıt olmadığı için henüz pediatrik yaş grubuna özel febril nütropeni yönetimi kılavuzları bulunmamaktadır



• TEŞEKKÜRLER

