

Nötroopenik hastada erken antibiyotik kullanımı

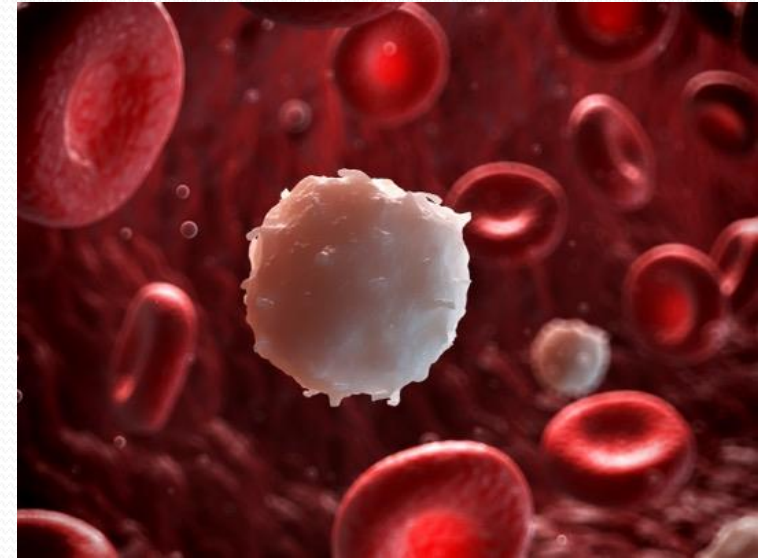
Dr. Emin Fatih Vişneci
SBÜ Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

sunum planı

- Nötropeni tanımı
- Prevelans
- Patofizyoloji
- Nötropeni nedenleri
- Nötropenin değerlendirilmesi
- Nötropenik ateş
- Nötropenik ateş epidemiyoloji
- Yönetim

Tanım

- Nötropeni tam kan sayımında hesaplanan dolaşımdaki nötrofil sayısının anormal düşük olmasıdır.
- Genellikle bir yetişkinde mutlak nötrofil sayısı (ANC) 1500 hücre / mikrol den düşük olması nötropeni olarak tanımlanır.



Tanım

- Yapısal nötropeni, tipik olarak çocukluk çağından beri uzun süren nötropeni.
- Kronik nötropeni, üç aydan uzun süren nötropeni. *
- Nötropeni ayrıca hafif, orta veya şiddetli olarak kategorize edilebilir. *
 - Hafif nötropeni - ANC > 1000 ve <1500 hücre / mikrol
 - Orta derecede nötropeni - ANC > 500 ve <1000 hücre / mikrol
 - **Ağır nötropeni - ANC <500 hücre / mikrol**
- *Boxer LA. How to approach neutropenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012; 2012:174.

Prevelans

- Danimarka, Kopenhag 2002-2007 yılları arasında
- 373.820 tam kan sayımı ,
- Akut nötropeni (daha önce hiç CBC yok ya da daha önce normal WBC, bunu takiben çocuklar için ANC <1800 / mikrol, <1500 / mikrol yetişkinler) sayısı 7432 (% 2) ve
- Kronik nötropeni sayısı 439 (% 0.1) (en azından üç ay aralıklarla nötropeni gösteren en az iki CBC sonucu) belgelenmiştir.

Andersen CL, Tesfa D, Siersma VD, et al. Prevalence and clinical significance of neutropenia discovered in routine complete blood cell counts: a longitudinal study. J Intern Med 2016; 279:566.

- Birleşik Devletler Ulusal Sağlık ve Beslenme İncelemesi Araştırması (NHANES), 1999-2004
- 25.000 kişiyi içeren aşağıdaki nötropeni yaygınlık oranları (ANC <1500 / mikrol) :
 - Siyah - yüzde 4.5
 - Beyazlar - yüzde 0,79
 - Meksika-Amerikalılar - yüzde 0,38

Hsieh MM, Everhart JE, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of neutropenia in the U.S. population: age, sex, smoking status, and ethnic differences. Ann Intern Med 2007; 146:486.

- New York'ta yaşayan farklı etnik gruplardan 261 sağlıklı kadın grubunda nötropeni prevalansı (ANC <1500 / mikrol) menşe ülkeye göre değişir :
 - ABD Siyahı - yüzde 10.5
 - Haiti - yüzde 8.2
 - Barbados / Trinidad ve Tobago - yüzde 6,4
 - Jamaika - yüzde 2,7
 - Dominik Cumhuriyeti - yüzde 0
 - Amerika Birleşik Devletleri veya Avrupa Beyaz - yüzde 0

Grann VR, Bowman N, Joseph C, et al. Neutropenia in 6 ethnic groups from the Caribbean and the U.S. Cancer 2008; 113:854.

- Altta yatan bağışıklık bozukluğu olan hastalarda nötropeni görülmesi daha yüksek olabilir. Birincil bağışıklık yetersizliği olan 207 çocuk serisinde nötropeni prevalansı (ANC <1500 hücre / mikrol) aşağıdaki gibiydi .
 - Hiper IgM sendromları - % 38
 - Ortak değişken immün yetmezlik - % 12
 - X bağlantılı agammaglobulinemi - % 7
 - Seçici IgA veya IgG alt sınıf eksikliği - % 0

Rezaei N, Farhodi A, Pourpak Z, et al. Neutropenia in patients with primary antibody deficiency disorders. Iran J Allergy Asthma Immunol 2004; 3:77.

- Nötropeni, sistemik otoimmün hastalığın bir parçası olarak da ortaya çıkabilir. *
- Bir örnek olarak, sistemik lupus eritematosus (SLE) olan bireylerde nötropeni sık görülür;
- Bazı çalışmalarda SLE'li bireylerin yaklaşık yarısında nötropeni olduğunu bildirilmektedir. **
- SLE ile ilişkili nötropeni **neredeyse her zaman hafif** derecededir.
- RA'da romatoid artritli (RA) hastalarda nötropeni daha az yaygındır, ancak RA'lı az sayıda hasta, büyük granüler lenfositlerin (LGL) proliferasyonu ile derin nötropeni geliştirebilir; LGL lösemi veya Felty sendromu. ***

* Akhtari M, Curtis B, Waller EK. Autoimmune neutropenia in adults. Autoimmun Rev 2009; 9:62.

** Nossent JC, Swaak AJ. Prevalence and significance of haematological abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. Q J Med 1991; 80:605.

*** Bucknall RC, Davis P, Bacon PA, Jones JV. Neutropenia in rheumatoid arthritis: studies on possible contributing factors. Ann Rheum Dis 1982; 41:242.

Patofizyoloji

- Periferik kan nütrofil sayımı, totalin yüzde 3'ü
- Nötropeni, üç temel mekanizmadan kaynaklanır:
 - Azalan üretimi;
 - **Konjenital**
 - Kemik iliğini tutan hematolojik **malignite**;
 - Kemoterapi veya doğrudan kemik iliği **toksisitesi** yapan diğer ilaçlar; veya
 - Nütrofil üretimini engelleyen bir **beslenme yetersizliği**.
 - Marjinasyon
 - Dolaşımdaki nütrofillerin immün tahribatı

Major nedenler

- En sık yapısal nötropeni (örn. Benign etnik nötropeni) ve doz ilişkili ilaca bağlı nötropeni'dir.
- İlave nedenler,
 - beslenme yetersizlikleri,
 - kollajen / vasküler bozukluklar,
 - enfeksiyonlar ve hematolojik koşullar (örn., Miyelodisplazi) bulunur.
- Eşlik eden trombositopeni ve anemi yokluğunda yetişkinlerde **şiddetli** akut nötropeni **neredeyse her zaman** ilaç ilişkili veya toksin ilişkili agranülositozdan dolaydır.

Değerlendirme

- Nötropenik bir hastayla karşılaştığımızda ilk değerlendirmesinde
 - nötropeni nedeni ve
 - aktif bir enfeksiyon olup olmadığı belirlenmelidir.
- Nötrofil sayısını doğrulamak için, tekrar test ve kan yayması ile gerçek nötropeni teyit edilmesi önemlidir.
 - Bununla birlikte, şiddetli nötropeni olan hastanın veya bir kişinin ek değerlendirme ve yönetimini geciktirmemelidir.

- **Hikaye**

- **Aile ve hasta geçmişi**
 - İmmun yetmezlik öyküsü
 - Olağandışı diyet uygulamaları
 - Otoimmün hastalıkların
 - HIV için risk faktörleri
- **İlaçlar geçmişi**
- **Enfeksiyon geçmişi**

• Fiziksel Muayene

- Altta yatan bir rahatsızlığın belirtileri
 - Nörolojik veya psikiyatrik anormallikler
 - Eklem şişmesi veya kemik ağrısı
 - Lenfadenopati veya splenomegali
- Aktif enfeksiyon bulguları :Nötropenik bir hastada enfeksiyondan kaynaklanan bulgular, daha az belirgindir. Aşağıdakiler, aktif bir enfeksiyonun varlığına işaret etmektedir:
 - Ateş
 - Özellikle kalıcı kateterlerin ve perirektal / genital alanların bulunduğu yerlerde cilt eritemi, ülserasyonlar, çatlaklar ve hassasiyet,
 - Diş eti iltihabı, ağız yoluyla ülserler
 - Anormal solunum muayenesi
 - Kramp tarzı karın ağrısı, gastrointestinal sistemde ülserasyon veya perforasyon belirtileri olabilir

Nötropenik ateş

- Bir sepsis sendromuna ve muhtemelen ölüme ilerlemeyi önlemek için, nötropenik ateşin erkenden tanınması ve ampirik sistemik antibakteriyel tedavinin derhal başlatılması kritiktir.
- Nötropenik hastalarda inflamatuvar yanıt sönük olabileceğinden, enfeksiyonun en erken ve en sık işareti ateştir. *

* Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. Arch Intern Med 1975; 135:715.

• SICAKLIK ÖLÇÜMÜ

- Sıcaklığı elde etmek için kullanılan prosedürün güvenilirliği son derece önemlidir.
- Oral , kızılötesi timpanik membran, aksiller veya rektal termometri kullanır.
- Ağız mukoziti olmayan hastalarda oral termometri ve
- Oral mukozitli hastalarda timpanik membran termometrisi veya aksiller termometri önerilmektedir.

Ateş

- İngiliz Hematoloji Derneği, kurumsal ateş tanımları anketinde $> 37.5^{\circ}\text{C}$ 'tan tek bir ölçümden $> 39^{\circ}\text{C}$ 'lik tek bir ölçüme veya $> 38.4^{\circ}\text{C}$ 'lik iki ardışık ölçüme kadar değişen 10 ateş tanımı yapılmış.
- Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, nötropenik hastalarda ateşi $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ (101°F) tek bir oral sıcaklık veya bir saatlik süre boyunca devam eden $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ (100.4°F) sıcaklığa olarak tanımlar.*

* Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. 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; 52:e56.

Ateş?

- **Glukokortikoidlerin**, ateşin gelişiminde hafifletici bir etkiye sahip olabileceği bilinmektedir. *
- Nötropenik hastalarda glukokortikoidlerin kullanılması ile antipiretik etki **enfeksiyonun tanınamamasına** neden olabilir. **
- Eşzamanlı glukokortikoid alan afebril bir nötropenik hastada
 - Taşikardi, taşipne veya hipotansiyon gibi sistemik inflamatuvar yanıt sendromu bulguları varlığı, enfeksiyon şüphesini artırır.

* Willies GH, Woolf CJ. The site of action of corticosteroid antipyresis in the rabbit. J Physiol 1980; 300:1.

** Egi M, Morita K. Fever in non-neurological critically ill patients: a systematic review of observational studies. J Crit Care 2012; 27:428.

• Epidemiyoloji

- Nötropenik ateş ataklarının yaklaşık % 20-30'unda bir enfeksiyon kaynağı saptanmıştır [*,**].
 - Genellikle enfeksiyonun tek bulgusu bakteriyemi,
 - hastaların % 10- 25'inde bakteriyemi belgelenmiştir. *
- Tanımlanan enfeksiyonların yaklaşık % 80'inin endojen floradan kaynaklandığı düşünülmektedir . ***

* Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. 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; 52:e56.

**Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N Engl J Med 1993; 328:1323.

***Schimpff SC, Young VM, Greene WH, et al. Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia. Significance of hospital acquisition of potential pathogens. Ann Intern Med 1972; 77:707

- Bakteriyel patojenler

- Bakteriler nütropenik ateşin en sık infeksiyöz nedenidir [*].
- 1980'li yıllara kadar gram negatif basil, özellikle *Pseudomonas aeruginosa*, nütropenik hastalarda en sık tespit edilen patojenlerdir [**].
- Daha sonra, gram pozitif bakteriler en yaygın [***, ****].

*Pagano L, Caira M, Nosari A, et al. Etiology of febrile episodes in patients with acute myeloid leukemia: results from the Hema e-Chart Registry. Arch Intern Med 2011; 171:1502.

** Bodey GP, Jadeja L, Elting L. *Pseudomonas* bacteremia. Retrospective analysis of 410 episodes. Arch Intern Med 1985; 145:1621.

***Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. Clin Infect Dis 2003; 36:1103.

**** Holland T, Fowler VG Jr, Shelburne SA 3rd. Invasive gram-positive bacterial infection in cancer patients. Clin Infect Dis 2014; 59 Suppl 5:S331.

- 1995 ve 2000 ABD de 49 hastaneyi kapsayan bir çalışmada
 - gram pozitif organizmalar kan kültürlerinin % 62-76'sını oluştururken,
 - gram negatif organizmalar kan kültürlerinin % 14-22'sini oluşturuyordu (*).
- Yaygın gram-pozitif koklar arasında
 - Staphylococcus epidermidis (en sık), Staphylococcus aureus ve streptokoklar bulunur;
 - Daha az olarak Corynebacterium jeikeium, Bacillus spp, Leuconostoc spp, Lactobacillus spp, Cutibacterium (eski Propionibacterium) acnes ve Rhodococcus spp bulunur [**].

*Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. Clin Infect Dis 2003; 36:1103.

**Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. Cancer 2005; 103:1103.

- Pratikte uzun süreli kalıcı santral venöz kateterler dahil bir takım değişiklikler,
 - *P. aeruginosa*'yı kapsayan ampirik,
 - başta gram negatif patojenlere ve gram-pozitif enfeksiyonlara yönelik profilaksiyi kapsamalı [*].
- Gram-negatif bakteriler (örn., *P. aeruginosa*) genellikle daha ciddi enfeksiyonlarla ilişkilidir.
- Anaerobik bakteriler sindirim sisteminde bol miktarda olmasına rağmen, nütropenik ateşli hastalarda seyrek patojenlerdir.
- Polimikrobiyal enfeksiyonlar seyrek olmakla birlikte sıklığı artmaktadır [**].

*Raad I, Chaftari AM. Advances in prevention and management of central line-associated bloodstream infections in patients with cancer. Clin Infect Dis 2014; 59 Suppl 5:S340.

**Pagano L, Caira M, Nosari A, et al. Etiology of febrile episodes in patients with acute myeloid leukemia: results from the Hema e-Chart Registry. Arch Intern Med 2011; 171:1502.

- Spesifik enfeksiyon türleri için risk altta yatan malignitenin özellikleri ve buna bağlı humoral veya hücresel immün yetersizlikler tarafından etkilenir:
 - Multiple miyelom, kronik lenfositik lösemi ve splenektomi (fonksiyonel aspleniye de içeren)
 - Lenfoma ile ilişkili T hücre defektinde
 - Akut lenfositik lösemi, merkezi sinir sistemi tümörleri ve yüksek doz glukokortikoid alan

- Fungal patojenler

- Fungal patojenler yüksek riskli nötropenik ateşli hastalarda görülür (tablo 1)
- Nadiren nötropenik hastalardaki febril atağın nedeni mantarlardır [*]. Daha yaygın olarak, invazif mantar enfeksiyonları, kalıcı veya tekrarlayan nötropenik ateşin bir nedeni olarak sonra ortaya çıkar.
- * Gardner A, Mattiuzzi G, Faderl S, et al. Randomized comparison of cooked and noncooked diets in patients undergoing remission induction therapy for acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2008; 26:5684.

- En invaziv fungal enfeksiyonları *Candida* spp ve *Aspergillus* spp oluşturmaktadır.
- Ateş sıklıkla kandideminin tek göstergesidir.
- AML için standart remisyon indüksiyon tedavisini takiben bildirilen kandidemi medyan zamanı, sitotoksik rejimin ilk gününden itibaren 16 gün (dağılım 13 ila 25 gün), maksimum sitotoksik tedaviyle indüklenen bağırsak epitel hasarının zamanı ile çakışır [*].
- *Candida* spp, santral venöz kateterle ilişkili enfeksiyonların ortak fungal nedenleridir ve yaygın kandidiazise neden olabilir.

*Bow EJ, Meddings JB. Intestinal mucosal dysfunction and infection during remission-induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Leukemia* 2006; 20:2087.

- Aspergillus spp, enfektif konidyanın (sporlar) inhalasyonundan sonra ortaya çıkar
 - Öncelikli olarak alt solunum yollarını (pnömoni) ve üst solunum yollarını (sinüzit) etkiler,
 - Fakat aynı zamanda merkezi sinir sistemi, kemik ve deri de etkilenebilir.
- Özellikle uzun süreli **glukokortikoid** kullanımı veya immünsupresyon varlığında **endemik bölgelerde** yaşamış veya seyahat eden hastalarda
 - Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis ve Coccidioides spp yeniden etkinleştirilmesi de düşünülmelidir.

- Viral patojenler

- Özellikle HHV, kemoterapiye bağlı nötropeni bulunan **yüksek riskli hastalarda** yaygındır ve antiviral profilaksi ile etkili bir şekilde önlenir.
- Yetişkinlerde HSV (1-2) enfeksiyonlarının çoğu, seropozitif hastalarda latent enfeksiyonların **reaktivasyonuna** bağlıdır.
 - Reaktivasyon olasılığı, kemoterapi rejiminin yoğunluğundan etkilenir.
 - Reaktivasyon,
 - AML için indüksiyon kemoterapisi uygulanan seropozitif hastaların üçte ikisinde ve
 - antiviral profilaksi yokluğunda HCT geçiren hastaların üçte ikisinde oluşur [*,**].
 - En çok görülen bulgular : Oral veya özofageal mukozanın ülserasyonları, dudaklarda, genital organlarda, deride veya perianal bölgede **ülserler veya veziküller** dir.
 - HSV: ensefalit, menenjit, miyelit, özofajit, pnömoni, hepatit, eritema multiforme ve oküler hastalık gibi çok çeşitli sendromlara neden olabilir.

*Sara R, Ambinder RF, Burns WH, et al. Acyclovir prophylaxis against herpes simplex virus infection in patients with leukemia. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Ann Intern Med 1983; 99:773.

**Sara R, Burns WH, Laskin OL, et al. Acyclovir prophylaxis of herpes-simplex-virus infections. N Engl J Med 1981; 305:63.

- VZV nin neden olduğu herpes zoster, genellikle çoklu dermatomları veya bağışıklığı baskılanmış konukçularda yaygın deri yayılımını içeren **atipik** yayılmış bir modelde bulunur.
 - Ve bu hastalar akciğer tutulumu gösterebilir ve duyarlı bireylere aerosol iletimini önlemek için solunum yolu önlemleri alınmalıdır.
- Sırasıyla **immün baskılama** veya **kan ürünlerinin** veya **kök hücrelerin** alınmasının bir sonucu olarak
 - Diğer HHV ler (sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüsü, HHV 6) yeniden aktivasyonu veya daha az birincil edinimi de bu hasta popülasyonunda ortaya çıkabilir.
 - Allojenik HCT alıcıları, bu enfeksiyonlar için özellikle yüksek risk altındadır.

- Diğer:
 - Epidemiyolojik risk faktörlü hastalarda, özellikle uzun süreli glukokortikoid kullanımı veya diğer immünsupresyon formlarında (örn., Bir tümör nekroz faktörü-alfa inhibitörü)
 - Tüberkülozun reaktivasyonu düşünülmelidir.
 - Babesia microti veya B. divergens enfeksiyonu, splenik fonksiyonları tehdit altındaki hastalarda karşı konulmaz sepsise neden olabilir.

Range of pathogens encountered in febrile neutropenic patients

Commonly cultured organisms	Less commonly cultured organisms	Additional organisms
Gram-negative bacteria	Gram-negative bacteria	Fungi
<i>Escherichia coli</i>	<i>Proteus</i> spp	<i>Cryptococcus</i> spp
<i>Klebsiella</i> spp	<i>Haemophilus</i> spp	<i>Histoplasma capsulatum</i>
<i>Enterobacter</i> spp	<i>Serratia</i> spp	<i>Coccidioides</i> spp
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	Mucorales
<i>Citrobacter</i> spp	<i>Capnocytophaga canimorsus</i>	<i>Pneumocystis jirovecii</i> (formerly <i>P. carinii</i>)
<i>Acinetobacter</i> spp	<i>Legionella</i> spp	Viruses
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	<i>Moraxella</i> spp	Herpes simplex virus 1,2
Gram-positive bacteria	Gram-positive bacteria	Varicella-zoster virus
Coagulase-negative staphylococci	<i>Bacillus</i> spp	Cytomegalovirus
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	Epstein-Barr virus
<i>Enterococcus</i> spp	<i>Stomatococcus</i> spp	Human herpesvirus 6
<i>Viridans</i> group streptococci	<i>Corynebacterium jeikeium</i>	Enteroviruses
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		Respiratory syncytial virus
<i>Streptococcus pyogenes</i>		Influenza virus
Other bacteria		Parainfluenza virus
<i>Clostridium difficile</i>		Other
Anaerobes		<i>Babesia</i> spp
Mycobacteria		<i>Plasmodium</i> spp (the cause of malaria)
Fungi		<i>Toxoplasma</i> spp
<i>Aspergillus</i> spp		<i>Strongyloides stercoralis</i>
<i>Candida</i> spp		<i>Nocardia</i> spp

YÖNETİM

- **Nötropeni riski,**
- **nötropenik ateşten kaynaklanan komplikasyon riski ve**
- **sepsis riski hızlı bir şekilde değerlendirilmelidir.**

- Hastalar ve aileleri triyaj sağlık personelinin bilgilendirmek için son kemoterapi hakkında onkologlarından bilgi almalıdır,
 - ve triyaj personeli, **son kemoterapi hakkında bilgi** almalı.
 - **6 hafta içinde KT alınması**, yüksek nötropeni riskini tanımlamak için acil triyaj blmlerinde kullanılabilir.

Triage

All patients receiving systemic anti-cancer therapy
within the previous 6 weeks*

Assumption: Neutropenic fever/sepsis syndrome

Initial assessment

Temperature, pulse, respiratory rate, blood pressure, arterial O₂ saturation

Initial intervention

1. IV access (CVAD, if in situ, or peripheral line, 18G) plus normal saline
2. Blood work: complete blood count & leukocyte differential, blood cultures (CVAD + peripheral site, or two separate peripheral sites), electrolytes (Na, K, Cl, TCO₂), blood urea nitrogen & serum creatinine, blood glucose, serum lactate

Medical assessment (within 15 minutes of triage)

Severe sepsis syndrome

(SIRS[¶] + altered mental status or hypoperfusion^Δ or hypoxia)

Yes

Goal-directed therapy[◇]

- Resuscitation facilities
- Optimize hemodynamics & O₂ delivery
- Initiate empiric antibacterial therapy
- Critical care services

No

Identify potential sources of infection
(LRT, URT, periodontium, skin, GI tract,
GU tract)

Sepsis syndrome

(neutropenic fever syndrome due to probable
or documented infection together with systemic
manifestations of infection)[§]

Yes

- Supplemental O₂
- Empirical antibacterial therapy
- IV 0.9 percent saline 1 L
over 1 to 2 hours

No

Risk for medical complications

High[ⓧ]

- Admission
- IV antibacterial therapy
- Discharge when physiologically stable,
comorbidities are controlled
- Duration 4 to 5 afebrile days
(total 7 to 14 days)

Low[ⓧ]

- Consider IV → PO or PO therapy
- Consider inpatient → outpatient
- Discharge when physiologically stable
and comorbidities are controlled
- Duration 3 to 5 afebrile days
(total 7 to 10 days)

0'

15'

30'

60'

Nötropenik ateşte ciddi komplikasyon riski

- İlk klinik değerlendirme
 - yatarak kabul gereksinimi,
 - IV (intravenöz) antibiyotikler ve
 - uzamış hastanede kalış süresi de dahil olmak üzere tedaviye yaklaşımı belirler. Tablo 1

- **Düşük riskli hastalar,**

- ≤ 7 gün nötropeni (mutlak nötrofil sayısı [ANC] < 500 hücre / mikrol) beklenen kişiler ve
- eşlik eden veya önemli karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu bulgusu olmayan kişiler olarak tanımlanır.
 - Bu hasta grubu randomize çalışmalarda iyi çalışılmıştır ve ciddi komplikasyonlar için düşük risk altında olduğu gösterilmiştir.*

- Solid tümörler için kemoterapi alan hastaların çoğu hastaneye kaldırma veya uzayan hastaneye yatış gereken komplikasyonlar için düşük risk olarak değerlendirilir.

*Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. 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; 52:e56.

- Yüksek riskli hastaları,

- > 7 gün boyunca nötropeni (ANC <500 hücre / mikrol) beklenen kişiler.
- Sürekli komorbiditeleri olan veya önemli karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğuna sahip olan nötropenik ateşli hastalar, **nötropeni süresine bakılmaksızın**, yüksek risk olarak kabul edilir. (tablo 1)

- Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı ve Amerikan Klinik Onkoloji Derneği kılavuzlarında, yüksek riskli hastaları,
 - > 7 gün boyunca derin nötropeni ($ANC \leq 100$ hücre / mikrol) beklenen kişiler olarak tanımlamıştır.* **
- Bununla birlikte, $ANC < 500$ hücre / μL ve ≤ 100 hücre / μL olan hastalar arasında açıkça ayırt etmek için resmi çalışmalar bulunmamaktadır.

- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. 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; 52:e56.
- Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 2013; 31:794.

Patients with neutropenic fever who are at high risk for serious complications

Patients with any of the following characteristics are considered to be at high risk for serious complications during episodes of neutropenic fever:
Neutropenia (absolute neutrophil count <500 cells/microL) anticipated to last >7 days*
Presence of any comorbid medical problems, including, but not limited to: ▪ Hemodynamic instability ▪ Oral or gastrointestinal mucositis that interferes with swallowing or causes severe diarrhea ▪ Gastrointestinal symptoms, including abdominal pain, nausea and vomiting, or diarrhea ▪ Neurologic or mental status changes of new onset ▪ Intravascular catheter infection, especially catheter tunnel infection ▪ New pulmonary infiltrate or hypoxemia ▪ Underlying chronic lung disease ▪ Complex infection at the time of presentation
Alemtuzumab use within the past two months
Inpatient status at the time of development of fever
Uncontrolled or progressive cancer [¶]
Evidence of hepatic insufficiency (defined as aminotransferase levels >5 times normal values) or renal insufficiency (defined as a creatinine clearance of <30 mL/min)
Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index score <21 ^Δ

- Yukarıda açıklanan klinik kriterlere bir alternatif, nötropenik ateş ile ilgili tıbbi komplikasyonların riskini ölçmek için doğrulanmış bir araç olan Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk endeksi kullanmaktır.*
- 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; 18:3038.

Tablo 1. MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) Skorlama Sistemi

Kriter	Puan
Yaş <60 olması	2
Hastanede yatmıyor olma	3
Başvuru anında klinik durumu	
Hipotansiyon (sistolik KB: <90mmHg) olmaması	5
Parenteral destek gerektiren dehidratasyon olmaması	3
Hastalığa bağlı semptomlar*	
Semptom yok veya hafif semptom var	5
Orta derecede semptomlar var	3
KOAH olmaması	4
Hastanın altta yatan hastalığı*	
Solid tümör hastası olması	4
Hematolojik hastalığı olup öyküde İPA olmaması	4

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, **İPA:** İnvaziv pulmoner aspergilloz.

*: Bu başlık altındaki kriterlerden hangisine uyuyorsa onun puanını alır.

- 
- Riski belirledik sırada zamanlama

- Antibiyotiklerin zamanlaması
 - Alman Hematoloji ve Onkoloji Derneği Enfeksiyon Hastalıkları Çalışma Grubu ve Kuzey İrlanda Kanseri Veri Ağı Tavsiyeleri,
 - Ampirik geniş spektrumlu antibakteriyel tedavinin, nötroopenik ateşi olan tüm hastalarda **kan kültürlerinin elde edilmesinden hemen sonra ve herhangi bir soruşturma yapılmadan önce** başlatılmasını önermektedir [*,**].

*Link H, Böhme A, Cornely OA, et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). Ann Hematol 2003; 82 Suppl 2:S105.

**Bell MS, Scullen P, McParlan D, et al. Neutropenic sepsis guidelines. Northern Ireland Cancer Network, Belfast 2010. p. 1-11.

- Uluslararası yönergeler, nötropenik bir ateşle başvuran tüm hastalarda ampirik antibakteriyel tedavinin verilmesinin 60 dakika içinde yapılmasını savunmaktadır [*,**-****].
- Bazı araştırmacılar ilk ampirik antimikrobik tedavinin 30 dakika içinde uygulanması gerektiğini savunmuştur [****];
- Çoğu araştırmacı antibiyotiklerin olabildiğince erken verilmesini öneriyor.

* Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol 2013; 31:794.

**Bell MS, Scullen P, McParlan D, et al. Neutropenic sepsis guidelines. Northern Ireland Cancer Network, Belfast 2010. p. 1-11.

***Chemotherapy services in England: Ensuring quality and safety. National Chemotherapy Advisory Group, London 2009.

****Rosa RG, Goldani LZ. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58:3799

- Nötropenik ateşli hastalarda yapılan çalışmalar, antibiyotik başlanmasının geciktirilmesi durumunda **mortalite oranını % 70'e** kadar çıkardığını belgelemektedir [*].
- Bir kohort çalışmasında, ateşli nötropenik hastalarda ampirik antibakteriyel uygulama zamanındaki **her bir saatlik gecikmenin,**
 - **28 günlük mortaliteyi % 18 arttırdığı** saptanmıştır [**].

*Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. N Engl J Med 1971; 284:1061.

**Rosa RG, Goldani LZ. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. Antimicrob Agents Chemother 2014; 58:3799.

- Nötropenik ateş ve sepsis sendromlarının başarılı bir şekilde yönetilmesi,
 - akut inme veya ST segment yükselmesi miyokard enfarktüsü sendromları gibi zamana bağlı bir süreçtir [*].
- Bir çalışmada, Fransa'daki acil servislere başvuran nötropenik ateşli kanser hastalarının neredeyse yarısı (% 45) sepsis sendromu hakkında kanıtlara sahipti [**].
- Acil servisten tıbbi bakım isteyen ateşli nötropenik hastaların yaklaşık % 2'sinde kritik bakım hizmetleri gereklidir [***-****].

*Bell MS, Scullen P, McParlan D, et al. Neutropenic sepsis guidelines. Northern Ireland Cancer Network, Belfast 2010. p. 1-11.

**André S, Taboulet P, Elie C, et al. Febrile neutropenia in French emergency departments: results of a prospective multicentre survey. Crit Care 2010; 14:R68.

***Courtney DM, Aldeen AZ, Gorman SM, et al. Cancer-associated neutropenic fever: clinical outcome and economic costs of emergency department care. Oncologist 2007; 12:1019.

****Schimpff SC, Gaya H, Klastersky J, et al. Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer. The EORTC international antimicrobial therapy project group. J Infect Dis 1978; 137:14.

*****Cullen M, Steven N, Billingham L, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. N Engl J Med 2005; 353:988.

- Acil serviste nütropenik ateşli kanserli hastaların değerlendirilmesinden ampirik antibakteriyel terapinin başlangıcına kadar bildirilen ortalama zamanlar
 - 15 dakikadan 9 saate kadar geniş bir aralıktaydı [*,**,***,****].

*Clarke RT, Warnick J, Stretton K, Littlewood TJ. Improving the immediate management of neutropenic sepsis in the UK: lessons from a national audit. Br J Haematol 2011; 153:773.

**Ko BS, Ahn S, Lee YS, et al. Impact of time to antibiotics on outcomes of chemotherapy-induced febrile neutropenia. Support Care Cancer 2015; 23:2799.

***Courtney DM, Aldeen AZ, Gorman SM, et al. Cancer-associated neutropenic fever: clinical outcome and economic costs of emergency department care. Oncologist 2007; 12:1019.

****Keng MK, Thallner EA, Elson P, et al. Reducing Time to Antibiotic Administration for Febrile Neutropenia in the Emergency Department. J Oncol Pract 2015; 11:450.

- Birleşik Krallık'ta yapılan denetimlerde
 - hastaların sadece % 18-26'sında bir saatlik "kapıdan iğne" hedef zaman çerçevesinde başlangıç ampirik antibakteriyel terapiyi aldığını bildirmiştir [*,**].

*Clarke RT, Warnick J, Stretton K, Littlewood TJ. Improving the immediate management of neutropenic sepsis in the UK: lessons from a national audit. Br J Haematol 2011; 153:773.

**Okera M, Chan S, Dernede U, et al. A prospective study of chemotherapy-induced febrile neutropenia in the South West London Cancer Network. Interpretation of study results in light of NCAG/NCEPOD findings. Br J Cancer 2011; 104:407.

- Bu zaman aralığına uyulmamasının en yaygın sebepleri,
 - **hasta acil servisten yatarak tedavi alanına geçene kadar ampirik antibakteriyel rejimin ilk dozunun uygulanmamasının,**
 - varış ve klinik değerlendirme arasındaki uzun süre,
 - nötropenik ateş sendromlarının doğal seyrinin farkında olunmaması ve ciddi sepsis veya şoka dönüşmesi,
 - **acil servisin uygun antibakteriyel tedaviyi alamaması, ve nötropenik ateş protokolleri,** hızlı başvuru için acil servis bölümünde kolaylıkla bulunmamaktadır [*].
- Standartlaşmış order formları içeren acil servise başvuran nötropenik ateşli hastaya sistematik algoritma temelli bir yaklaşım, triyajdan antibiyotik uygulamasına kadar olan zamanı **üçte iki oranında** azaltır [**,***].

*Clarke RT, Warnick J, Stretton K, Littlewood TJ. Improving the immediate management of neutropenic sepsis in the UK: lessons from a national audit. Br J Haematol 2011; 153:773.

**Keng MK, Thallner EA, Elson P, et al. Reducing Time to Antibiotic Administration for Febrile Neutropenia in the Emergency Department. J Oncol Pract 2015; 11:450.

***Lim C, Bawden J, Wing A, et al. Febrile neutropenia in EDs: the role of an electronic clinical practice guideline. Am J Emerg Med 2012; 30:5.

• Tedavi rejimleri

- Ampirik tedavinin amacı, nötropenik hastalarda hızla ciddi ya da hayatı tehdit edici enfeksiyona neden olabilecek **en olası ve en tehlikeli patojenlere** yer vermektir.
- Antibiyotikler genellikle ampirik olarak uygulanmasına rağmen, **şüphelenilen ya da bilinen enfeksiyonlara karşı** her zaman kapsama girmelidirler.
- **Patojen bilinse bile**, antibiyotik rejimi, birçok immün yeterlilikli konakta kabul edilen tedavi stratejisinin aksine, diğer patojenlerin olasılığı için geniş spektrumlu ampirik kapsama alanı sağlamalıdır.
- *Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. 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; 52:e56.

- İlk antibiyotik seçimine
 - hastanın öyküsü, alerji, semptom- bulgular,
 - son antibiyotik kullanımı ve kültür verileri ile kurumsal nozokomiyal patojenlere duyarlılık paternleri rehberlik etmelidir [*].

*Sepkowitz KA. Treatment of patients with hematologic neoplasm, fever, and neutropenia. Clin Infect Dis 2005; 40 Suppl 4:S253.

Düşük riskli hastalar

- Düşük riskli hastalarda en sık görülen kan dolaşımı izolatları gram-pozitif koklardır (vakaların yaklaşık yarısında)
 - Çoğunlukla koagülaz negatif stafilokok veya *Staphylococcus aureus* kaynaklanmaktadır.
- Nadiren mantar infeksiyonlar nötroopenik ateşli düşük riskli hastalarda görülür.
- Herpes simplex virüsü ve varicella-zoster virüsünün yeniden aktivasyonu, düşük riskli hastalarda nadirdir.

- ampirik tedavi

- Nötropenik ateşli düşük riskli hastalar için ilk ampirik oral antibakteriyel rejim için bir florokinolon (**PO 2*1 750 mg siprofloksasin veya 1*1 750 mg levofloksasin**) ve amoksisilin-klavulanik asit gibi bir beta-laktam ajanın kombinasyonunu öneriliyor (**PO 3*1 500 mg / 125 mg**) (Sınıf 1B).
- 3-5 ateşsiz gün, total 7-10 gün
- Florokinolon esaslı antibakteriyel profilaksi alan hastalar fluorokinolon esaslı ilk ampirik antibakteriyel tedavi almamalıdır.

- Ayakta tedavi için uygun olduğu düşünülen hastalar
 - 7/24 tıbbi bakıma erişebilmelidirler ve
 - klinik durumun kötüleşmesi durumunda bir saat içerisinde tıbbi tesise ulaşabilmelidirler.
 - Ateş tekrarlama veya yeni enfeksiyon bulguları IV antibakteriyel tedavi için hastaneye kabul edilmelidir.

- önleme

- Nötropeni süresinin (ANC <500 hücre / mikroL) yedi gün veya daha az olması beklenen (Grade 1B) düşük riskli hastalar (örneğin, klasik kemoterapi alan katı tümörler olan hastalar için) için antibakteriyel profilaksi önermiyoruz.
- Beklenen nötropeni süresinin (ANC <500 hücre / mikroL) yedi gün veya daha az olduğu tahmin edilen düşük dereceli riskli hastalar için antifungal profilaksi önermiyoruz (Sınıf 1B).

Yüksek riskli

- Elde edilen verilere dayanarak, florokinolon kullanımına karşı kontrendikasyon bulunmayan, yüksek riskli nötropenik hastalar (7 günde <500 hücre / μL mutlak nötrofil sayımı beklenen florokinolon profilaksisi) öneriyoruz. *,**
- Florokinolon profilaksisinde uzun süreli QT aralığı riski olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Bu, vorikonazol gibi diğer QT uzatan ajanlar gerektirebilecek hastalarda göz önüne getirilmesinde özellikle önemlidir

*Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. 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; 52:e56.

**National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 2.2014. <http://www.nccn.org> (Accessed on November 06, 2014).

- HCT alıcılarındaki enfeksiyonların önlenmesine yönelik uluslararası kılavuz ilkeler, yedi gün veya daha uzun süre nötropenik olarak beklenen hastalarda fluorokinolon profilaksisi önermektedir [8].

- Teşhis değerlendirme

- Ampirik antibakteriyel terapiye başladıktan sonra, tüm hastaların kapsamlı bir öyküsü ve detaylı fizik muayene ile laboratuvar, mikrobiyoloji ve görüntüleme çalışmaları olmalıdır

