NÖTROPENİK ATEŞ (FEBRİL NÖTROPENİ)

Uzm. Dr. Faysel Dane, Doç. Dr. Fulden Yumuk, Doç. Dr. Zekaver Odabaşı

Tanı kriteri:

Nötropenik hastada bir saati aşan ≥ 38 °C ateş yada Oral ≥ 38,3 °C tek ölçüm

Nötropeni= Nötrofil sayısı < 500 /mm^3

(Nötrofil sayısı < 1000 /mm^3 olma durumunda Nötrofilin 48 saat içinde 500 hücre/mm^3'ün altına düşme bekleniyorsa)

Ciddi nötropeni= < 100 hücre / mm^3

(Nötrofil sayısı= parçalı + çomak şeklinde hesaplanmalıdır.)

Febril Nötropenik Hastaya Yaklaşım

- Hikâyenin düzgün alınması tanı ve tedavi yaklaşımında oldukça önemlidir.
- Hastanede yatan febril nötropeni hastalarında semptom sorgulaması ve fizik muayene GÜNLÜK yapılmalıdır.
- Fizik Muayenede özellikle incelenmesi gereken sistemler:
  - Ağız mukozası
  - Akciğerler
  - Perianal bölge palpasyonu yapılmalıdır
  - REKTAL TUŞE GENEL OLARAK YAPILMAZ! (ancak perirektal apse veya pro statit düşünülen hastalarda geniş spektrumlu antibiyotik sonrası dikkatli bir muayene yapılabilir)
  - Sinüsler üzerinde hassasiyet
  - Cilt ve tırnak kenarları
  - İlik aspirasyonu bölgesi (önceden KİA yapılmış ise)
  - Periferik - santral kateter giriş yerleri

Febril nötropenik hastada ilk başvuruda yapılması gerekenler;

1. Laboratuvar veya Radyolojik değerlendirme

- Karaciğer fonksiyon testleri
- Böbrek fonksiyon testleri
- Elektrolitler
- Kan sayımı - Mümkünse periferik yayla ile beraber

- Elektrolitler
- Kan sayımı-Mümkünse periferik yayma ile beraber
- İdrar analizi
- Pulse oksimetre ile saturasyon bakılması
- AC-PA grafisi (gerekirse HRCT)
- Lomber ponksiyon rutinde YAPILMAZ ancak şuur değişikliği olan hastalarda yapılmalıdır.

2. Kültürler

- Kan kültürünün 2 set şeklinde alınması önerilmektedir (1 set 2 şişe olarak bilinir)
  - İki ayrı koldan kan kültürü (~10cc) veya
  - Santral kateter varsa 1-periferden, 1-kateterden eş zamanlı
  - Devam eden ateş vakalarında kültür 48 saatte bir tekrarlanır.
- İdrar kültürü: Hastanın şikâyeti varsa, idrar kateteri bulunuyorsa veya idrar anal izinde anormallik varsa kültür mutlaka alınmalıdır. Farklı görüşler olmakla beraber, rutinde idrar kültürü yapmaya gerek yoktur.
- İshal varsa: gaita kültürü ve C. difficile toksini - 3 kez tekrarlanmalıdır.
- Varsa cilt lezyonu ve yara yeri kültürü alınmalıdır.

Nötropenik Hastada Yanıltıcı Noktalar

- Nötropenik hastada yeterli İnflamatuvar yanıt olmayabilir!
- AC-PA da infiltrasyon olmayabilir. Dinleme bulgusu varsa anlamlı kabul edilmelidir.
- Tam idrar tetkikinde (TİT) piyüri olmayabilir bu sebepten bazı yazarlar mutlaka rutin idrar kültürü alınmasını önermektedirler.
- Gaita incelemesinde lökosit olmayabilir.

Nötropenik Ateş ve Risk Yönetimi

Febril Nötropeni hastasına yaklaşımda Nötrofil sayısına göre risk tayininin nasıl yapılacağı ve tedavinin nasıl yönlenmesi gerektiği tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Febril nötropenide Nötrofil sayısına göre risk yönetimi

Nötrofil Sayısı (/mm3)	İnfeksiyöz Risk Yönetimi
> 1500	Risk yok
1000 - 1500	Risk yok, ateş ayaktan tedavi edilebilir
500 - 1000	Düşük risk, bazen ayaktan tedavi edilebilir
< 500	Ciddi infeksiyon riski vardır Hastanede parenteral antibiyotik tedavisi
< 100	Çok yüksek riskli vaka Hastanede parenteral antibiyotik tedavisi

Febril Nötropenik Hastada Başlangıç Risk Değerlendirmesi

A- Yüksek riskli hasta (aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının varlığı durumunda)

1. Ateş hastanede yatarken olursa
2. Önemli medikal ko-morbidite olması veya kliniğin stabil olmaması
3. Uzun ve ciddi nötropeni beklendiğinde: < 100 hücre / mm3 ve <7 gün
4. Karaciğer yetersizliği varsa (transaminazlar normalin üst sınırının >5 katı ise)
5. Böbrek yetersizliği varsa (GFR<30 ml/dakika ise)
6. Kontrolsuz veya progrese kanser varsa
7. Başvuruda pnomoni veya ciddi komplike infeksiyonlar varsa
8. Alemtuzumab kullanılmış ise
9. Grade 3-4 mukozit varsa

VEYA

- Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) risk indeks skorunun <21 olması (MASCC skoru nasıl hesaplandığı tablo 2'de gösterilmiştir)

B- Düşük riskli hasta (yüksek risk maddeleri olmayacak ve aşagıdakilerin çoğunun olması durumunda)

1. Ateş hastane dışında başladıysa
2. Komorbid hastalık olmaması
3. Beklenen ciddi nötropeni süresinin <7 gün olması
4. ECOG performans statusunun 0-1 olması (iyi performansının olması)
5. Karaciğer ve renal yetersizlik olmaması

VEYA

- MASCC risk indeks skorunun ≥ 21 ise

Tablo 2: MASCC Risk İndeksi skorunun hesaplanması (Skor ≥21 ise düşük risk kabul edilir).

Özellik	Puan
1. Hastanın yaşı <60	2
2. Ateş başlangıcı hastane dışı	3
3. Parenteral sıvı gerektiren dehidratasyon OLMAMASI	3
4. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) OLMAMASI	4
5. Solid tümör olması VEYA daha önce fungal infeksiyon olmayan hematolojik malinite olması	4
6. Hipotansiyon OLMAMASI (sistalik>90 mm Hg)	5
7. Febril nötropeni yükü: a= semptom yok veya çok az VEYA b=orta derecede semptom varlığı	a=5 b=3

Febril Nötropenide En Olası İnfeksiyon Etkenleri

- Gram Pozitif Bakteriler
  - Stafilokoklar (S. aureus ve koagülaz negatifler)
  - Viridans streptokoklar
  - Enterokoklar
- Gram Negatif Bakteriler
  - E. coli
  - Klebsiella pneumoniae
  - Pseudomonas aeruginosa
- Viral: HSV, VZV
- Fungal: Candida, Aspergillus

Olası Odaklar ve Patojenler

Cilt: İlik alınan yer, damar yolları, tırnak kenarları, damar giriş yerleri: gram (+), fungal, pseudomonas, VZV
Ağız: Gingiva, diş, bukkal mukozalar: gram (+), anaeroblar, Herpes Simplex Virüs, Candida
Akciğer: Bakteriyel, Pneumocystis jiroveci (Pneumocystis carinii), viral, fungal
Abdomen/perianal alanlar: Gram (-), anaeroblar, enterokok
Diare: C. difficile
Üriner: Gram (-) bakteriler
Santral kateter: Gram (+) ve (-) bakteriler

Febril Nötropenide Genel Tedavi Prensipleri

- Nötropenik hastada ateş TIBBİ ACİL'dir
- En kısa sürede EMPİRİK antibiyotik tedavisi başlanmalıdır
- Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanması önerilir
- Muhtemel ateş odakları var ise onlarında kapsanacağı şekilde antibiyotikler tercih edilmeli
- Başlangıç antibiyotik tedavisi, hastanın hikâyesine, alerji durumuna, belirti ve bulgulara, yakında dönemde antibiyotik kullanıp kullanmadığına göre tercih edilmelidir.
- Geç kalındığında mortalite % 70 artar.
- Bakterisidal antibiyotikler tercih edilir.
- Tüketilen gıdalar pişmiş olmalıdır. Kabuğu soyulabilen tüm besinler çiğ olarak yenilebilir.
- İzolasyon

Febril Nötropeni Başlangıç Empirik Tedavisi

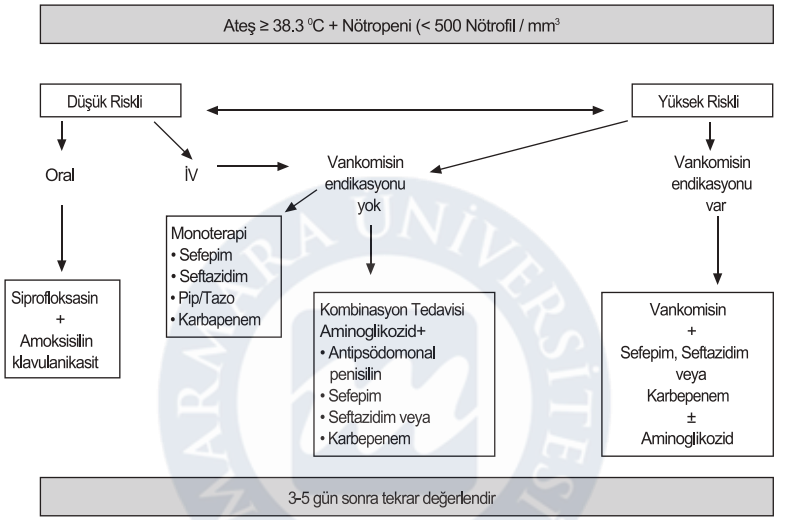
- Febril nötropeni hastalarında infeksiyonun kötüleşmesi hızlı olabilir.
- Başvuru sırasında bakteriyel olan ve olmayan infeksiyonları güvenli bir şekilde birbirlerinden ayıran bir test yoktur.
- Dolayısıyla empirik antibiyotik tedavisi tüm hastalara acilen başlanmalıdır.
- Öncelikle başvuru sırasındaki kriterlere bakılarak hastanın düşük veya yüksek risk grubunda olduğu belirlenmelidir.
  - o Hasta yüksek risk grubunda ise intravenöz (i.v) antibiyotik kullanılmalıdır.
  - o Hasta düşük risk grubunda ise oral veya i.v antibiyotik tedavi tercih edilebilir.
- İkincil olarak hastanın vankomisin tedavisine ihtiyacı olup olmadığı belirlenmelidir;
- Vankomisin gerekiyor ise; vankomisin +sefepim, seftazidim, veya karbapenem ± aminoglikozid tedavilerinden oluşan 2'li veya 3'lü kombinasyon tedavileri başlanmalıdır.
- Vankomisin gerekmiyorsa; komplike olmayan hastalara sefepim, seftazidim, meropenem, imipenem-silastatin, piperasilin tazobaktam gibi ajanlardan biri ile monoterapi başlanabilir.
- İkili ilaç kombinasyonları komplike hastalara veya antimikrobiyal direncin problem olduğu yerlerde tercih edilmelidir.
- Oral tedavi başlanması düşünülen hastalara siprofloksasin+amoksisilin klavulonik asit verilebilir.
- Febril nötropeni hastasının başlangıç değerlendirilmesi ve empirik antibiyotik tedavi şeması tablo 3'te özetlenmiştir.

Empirik Vankomisin Ekleme Endikasyonları

- Kateter infeksiyonu şüphesi
- Önceden bilinen metisilin rezistan staphylococcus aureus (MRSA) kolonizasyonu
- Ağır mukozit (yüksek doz ARA-C alanlar)
- Gram pozitif ön üreme bildirilmesi
- Hipotansiyon, klinik şok tablosu olup sebep bilinemiyorsa
- Empirik tedaviye rağmen klinik kötüleşme
- Bazı yazarlara göre ciprofloksasin profilaksisi alıyorsa

Not: Vankomisinin, vankomisin rezistan enterokok (VRE) riskini arttırması nedeniyle empirik tedavide kullanımı uygun değildir. Vankomisin başlanan hastalarda genel durum iyi ve kültürde üreme yoksa 48 saat sonunda vankomisin kesilmelidir. Vankomisin tolere edemeyen hastalarda linozolid alternatif olarak kullanılabilir.

Tablo 3: Febril nötropeni hastasının başlangıç değerlendirilmesi



Kırılma Ateşinde (Breakthrough fever) Yapılması Gerekenler

- Ateş yanıtı alındıktan 24-48 saat sonra yeniden ateş olursa
- Karbapenemlere geçilir
- Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT)
- Galaktomannan - beta glukan testleri
- Kültürler tekrarlanır
- + / Vankomisin eklenmesi
- + / Antifungal eklenmesi (HRCT'de nodül varsa veya galaktomannan testi pozitif ise eklenmelidir)

Antibiyotik Tedavisinin Süresi ve Yönetimi

Febril nötropeni hastasında antibiyotik tedavisinin süresi ve yapılabilecek değişiklikler tablo 4, tablo 5 ve tablo 6'da şematize edilmiştir. Olası durumlar için yapılabilecekler şöyle özetlenebilir.

1. Eğer ateşin enfeksiyöz sebebi tespit edilebilirse nedene yönelik standart süreli antibiyotik tedavisi verilmelidir.
2. Sebebin bilinemediği durumlarda tedavinin kesilmesi ateş ve nötropeninin devam edip etmediğine bağlıdır.
   a. Mutlak Nötrofil sayısı >500 olur ve hasta ateşsiz ise antibiyotik kesilebilir veya tedavi 7 güne tamamlanabilir.
   b. Eğer ateş düşer ve nötropeni devam ederse, antibiyotiklerin ne zaman kesileceği tam olarak bilinmemekle beraber bazı yazarlara göre yakın klinik takip şartıyla nötropeniden çıkar çıkmaz kesilebilir.

c. Empirik antibiyotik tedavisi başlandıktan 5 gün sonra ateş devam ediyorsa aşağıdaki seçeneklerden bir tanesi yapılabilir:

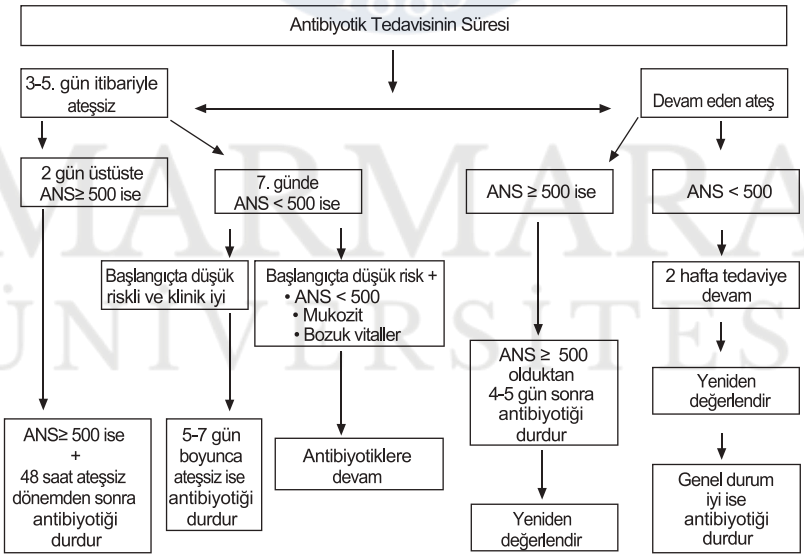
i. Hasta klinik olarak stabil ve nötropeninin bundan sonraki 5 gün içinde düzeleceği düşünülüyorsa; başlangıç antibiyotik tedaviye devam edilebilir.

ii. Hastalık progresyonunun varlığı, yeni komplikasyon gelişimi, yeni veya kötüleşen mukoza lezyonları, yeni pulmoner infiltrasyon veya ilaçlara bağlı toksisite olması durumlarında antibiyotik değişikliği veya ek antibiyotik eklenmesi düşünülmelidir.

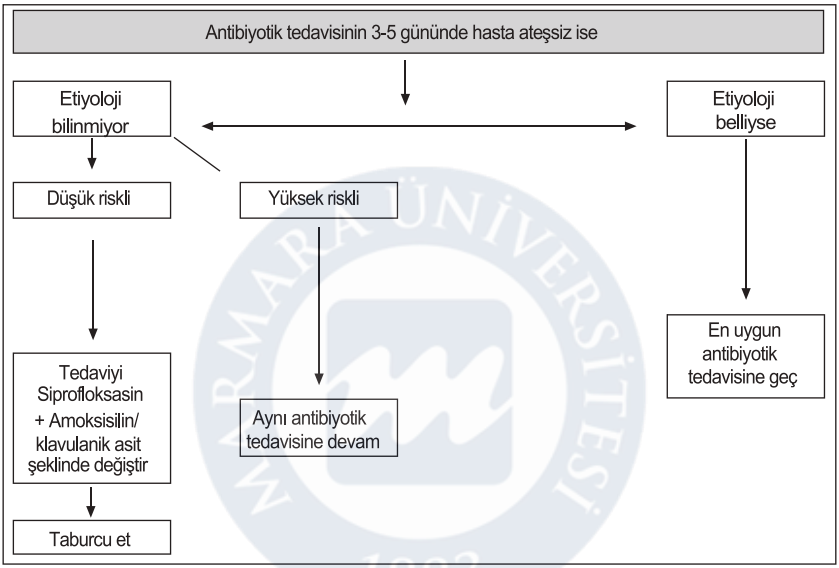
iii. Nötropeninin bundan sonra 5-7 günden daha uzun süreceği tahmin ediliyorsa antifungal tedavi başlanabilir.

d. Nötropeniden çıkan fakat geniş spektrumlu antibakteriyel tedaviye rağmen ateşi devam eden hastalar gözden kaçan fungal, mikobakteriyel ve viral enfeksiyonlar açısından tekrar değerlendirilmelidir. Nötrofil sayısı ≥500 olduktan 4-5 gün sonra infeksiyöz sebep bulunamazsa antibiyotik tedavisi kesilebilir. Nötrofil sayısının artması ile fungal infeksiyonlara bağlı lezyonlar büyüyebileceğinden dolayı radyolojik görüntüleme yöntemleri tanı amaçlı kullanılabilir.

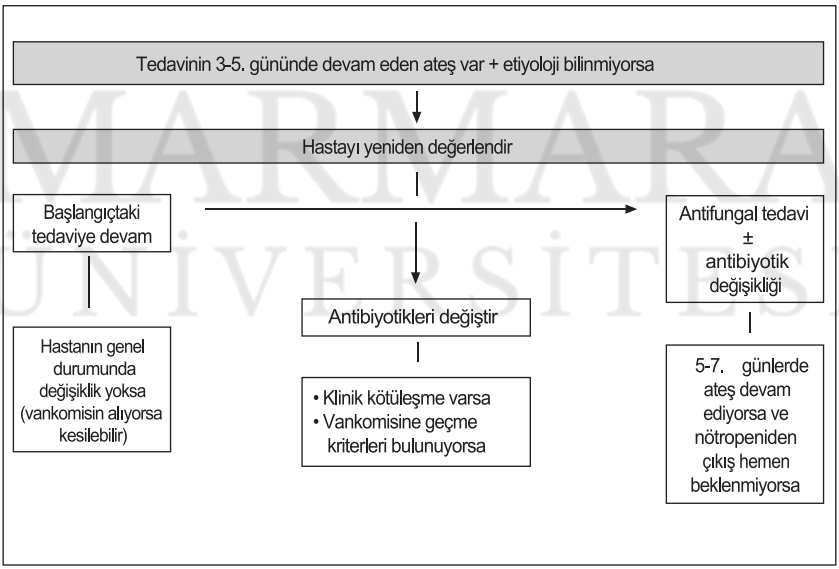
Tablo 4: Farklı senaryolarda antibiyotik uygulama süresi için önerilen şema;



Tablo 5: Başlangıç tedavi sonrası 3-5. günlerde ateşi düşen hastaya yaklaşım



Tablo 6: 3-5. günlerde ateşi devam eden nötropenik hastaya yaklaşım



Diğer Anti İnfektif ve İmmün Stimülatör Tedaviler

- Anti-viral tedavi
  - Empirik verilmez
  - Oral veya başka lezyon varsa Asiklovir i.v
- Kateter çekilmesi
  - Katetere bağlı kandidemi veya bakteremi ve sepsiste mutlaka
  - Koagülaz negatif bakteremide çekilmeyebilir
- Afebril Nötropenik hastada antimikrobiyal profilaksi
  - TMP-SMZ (Baktrim) profilaksisi nötropeni olsun veya olmasın P. carinii pnomonitis riski olan tüm hastalarda önerilmektedir. Ancak tüm afebril nötropenik hastalarda rutin TMP-SMZ veya kinolon profilaksisi öneren konsensus yoktur. Bazı özel durumlarda derin nötropeni çok uzun süre devam edecekse kinolon +penisilin veya TMZ-SMZ Profilaktik olarak başlanabilir.
- Anti-fungal tedavinin rutin olarak her nötropenik hastada kullanımı önerilmemektedir.

Takip / Sonuç:

- Nötropenik hastada ateş TIBBİ ACİL'dir
- En kısa sürede hikaye, fizik muayene ve uygun kültürler alındıktan sonra EMPİRİK antibiyotik tedavisi başlanmalıdır.
- Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanması önerilir.
- Hastanede yatan febril nötropeni hastalarında semptom sorgulaması ve fizik muayene GÜNLÜK yapılmalıdır.

Kaynaklar:

1. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. Clin Infect Dis 2002; 34: 730-51.
2. NCCN practice guideline in oncology; prevention and treatment of cancer related infection (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/infections.pdf)
3. Pizzo, PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N Engl J Med 1993; 328:132
4. Talcott, JA, Siegel, RD, Şnberg, R, Goldman, L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective, two-center validation of a prediction rule. J Clin Oncol 1992; 10:316.