

## BÖLÜM 5

### NÖTROPENİK ATEŞLİ HASTAYA YAKLAŞIM

Sümeyye KAZANCIOĞLU<sup>1</sup>

Nötropenik ateşe yaklaşım, maligniteli hastaların (özellikle yüksek riskli hematolojik malignitelere) takip ve tedavisinde önemli bir basamağı oluşturmaktadır. Bu hastalarda kullanılan immunsupresif tedaviler sonucunda kemik iliği süpresyonu görülmektedir. Nötrofiller özellikle bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara karşı savunmada önemli rol oynamaktadır.<sup>(1)</sup> Mutlak nötrofil sayısının 500 mm<sup>3</sup>'ün altında olması veya 48 saat içinde 500 mm<sup>3</sup>'ün altına düşmesi beklenmesi durumu nötropeni olarak kabul edilmektedir. Nötrofil sayısının 100 mm<sup>3</sup>'ün altında olması ise derin nötropeni olarak değerlendirilmektedir.<sup>(2)</sup> Enfeksiyon riski nötropenin derinliği ve süresi ile ilişkilidir. En riskli hasta gruplarını, hematopoetik kök hücre alıcılarında engraftman öncesi ve akut lösemide indüksiyon kemoterapisi sonrasındaki dönemlerde olan hastalar oluşturmaktadır.<sup>(3)</sup> Nötropenisi olan bir hastada, vücut sıcaklığının 38,3°C üzerinde ölçülmesi veya bir saatten fazla > 38°C olması nötropenik ateş olarak tanımlanmaktadır.<sup>(2)</sup> Solid tümörlü hastaların %10-50'sinde ve hematolojik maligniteli hastaların %80'ininden fazlasında, kemoterapi sürecinde febril nötropeni atağı görülmektedir.<sup>(4)</sup> Bu febril nötropeni ataklarının yaklaşık %10'u ölümlü sonuçlanmakta, eşlik eden sepsis veya septik şok varlığında ölüm oranı %50'yi bulmaktadır.<sup>(5-7)</sup> Febril nötropeni ilişkili komplikasyonların ve mortalitenin önlenmesi için hastaların erken değerlendirilmesi ve uygun tedavi yaklaşımı son derece önem arz etmektedir.<sup>(2,8)</sup>

Nötropenik hastada saptanan ateş, başka bir sebep bulunana kadar enfeksiyon olarak değerlendirilmelidir. Nötropeni ve ateş saptandığında, diğer enfeksiyon bulgularının gelişmesini beklemeden geniş spektrumlu uygun antibiyotik tedavisi vakit kaybedilmeden başlanmalıdır. İlk antibiyotik dozu ilk bir saat içerisinde intravenöz olarak uygulanmalıdır.

Olası odak araştırılması amacı ile ayrıntılı anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Biyokimya, hemogram tetkikleri ile akut-faz proteinleri istenmeli, kan (santral katater mevcut ise bir set kataterden) ve idrar kültürleri alınmalıdır. İnfluenza benzeri hastalık varlığında (özellikle influenza sezonu ise) hızlı antijen testi çalışılmalıdır. Üst solunum yolu enfeksiyonu semptomu olan kök hücre nak-

<sup>1</sup> Uz.Dr. Sümeyye Kazancıoğlu Ankara Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği sumeyye\_yildiz@hotmail.com

li alıcıları ve hematolojik maligniteli hastalardan mümkünse solunum yolu viral paneli çalışılmalıdır.(2)

Risk değerlendirilmesi, hastanın ilk başvurusu esnasında ayaktan oral tedavi ile takip edilebilecek hasta grubunu belirlemek amacı ile yapılmalıdır. Böylelikle hastanede ortaya çıkabilecek komplikasyonların önüne geçilebilir. Ayrıca uygun nötropenik ateşli hastaların ayaktan takibi maliyet etkin bulunmuştur.(2,6,9) Febril nötropenik hastanın risk sınıflandırılmasında en sık MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) skoru kullanılmaktadır (Tablo 1). MASCC skoru >21 olan hastaların uygun koşullar sağlandığında ayaktan takip edilebileceği belirtilmektedir.(10) Bu hasta grubunda MASCC skoruna ek olarak, ayaktan tedavi uygunluğu açısından bazı klinik kriterlerin varlığının da dışlanması önerilmektedir. Bu kriterlerin en önemlileri; anatomik bir bölgede enfeksiyon varlığının saptanması, ağır sepsis ve/veya organ disfonksiyon bulguları, gebelik, başvurudan 72 saat içerisinde antibiyotik kullanımı, oral alımda güçlük gibi durumlar olarak tanımlanmaktadır.(2,11) Nötropenik ateşli hastalarda kullanılacak bir diğer risk skorlaması Talcott kurallarıdır (Tablo 2).(11,12) Yine bir diğer skorlama sistemi olan CISNE (Clinical Index of Stable Febril Neutropenia) düşük-orta yoğunlukta kemoterapi alan solid tümörlü hastalarda kullanılabilir (Tablo 3).(5)

**Tablo 1: Nötropenik Ateşli Hastaların Risk Sınıflandırılması-MASCC skoru.**  
(En yüksek 26 puan,  $\geq 21$  puan düşük riskli olarak değerlendirilir.)

Özellikler	Puan
Febril nötropeniye bağlı semptomların yaygınlığı	
Asemptomatik	5
Hafif semptom	5
Orta derecede semptom	3
Ağır derecede semptom	0
Hipotansiyon olmaması (Sistolik kan basıncı > 90 mmHg)	5
KOAH olmaması	4
Fungal enfeksiyon öyküsü olmaması	4
İntravenöz replasman gerektirecek dehidratasyon olmaması	3
Ateş başlangıcının hastane dışında olması	3

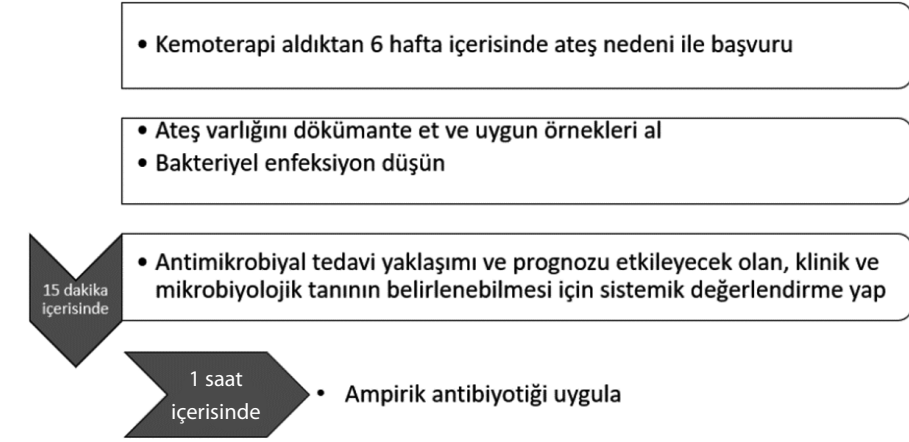
**Tablo 2: Nötropenik Ateşli Hastaların Risk Sınıflandırması-Talcott Kuralları. (Grup 4 düşük risk olarak değerlendirilir.)**

Grup	Özellikler
1	Yatan hastada ateş
2	Ayaktan hasta, akut komorbid durum nedeni ile yatış gereksinimi
3	Ayaktan hasta, akut komorbid durum yok, ancak kontrolsüz malignite var
4	Ayaktan hasta, akut komorbid durum yok, malignite kontrol altında

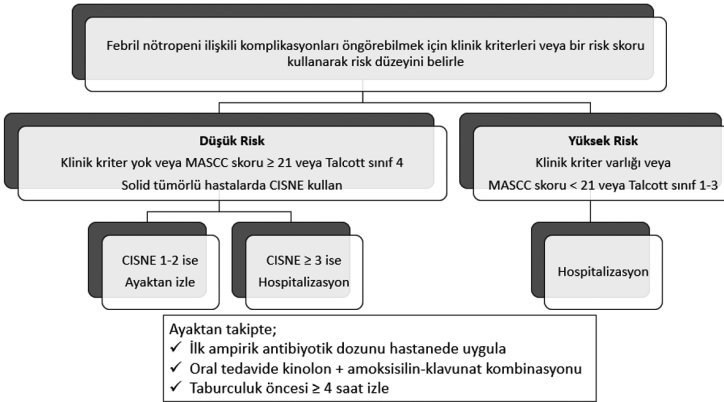
**Tablo 3: Nötropenik Ateşli Hastaların Risk Sınıflandırması-CISNE. (Düşük-orta yoğunlukta kemoterapi alan solid tümörlü hastalarda kullanılabilir. 0 puan = Düşük risk, 1-2 puan = Orta risk, ≥ 3 puan = Yüksek risk)**

Özellikler	Puan
ECOG performans puan $\geq 2$	2
KOAH varlığı	1
Kronik kalp hastalığı varlığı	1
Mukozit grade $\geq 2$	1
Monosit sayısı $< 200 /\mu\text{L}$	1
Hiperglisemi	2

Risk değerlendirilmesi sonrasında ayaktan takip kararı alınan hastalar, ilk antibiyotik tedavisi intravenöz uygulandıktan sonra en az dört saat kadar izlenmelidir. Klinik stabil olarak seyreden düşük riskli hastalar bir kinolon (ciprofloksasin 2x500 mg veya levofloksasin 1x750 mg) ve amoksisilin-klavunat (3x1 gr) kombinasyonu ile (penisilin alerjisi durumunda klindamisin ile) ayaktan takibe alınabilirler. Bu hastalar üç gün süre ile günlük ateş ve klinik durum açısından izlenmeli, üç gün sonrasında veya gerekli durum halinde öncesinde poliklinik kontrolüne çağrılmalıdır. Ampirik oral tedavi ile ateş cevabı alınamayan, ateş geriledikten sonra tekrar yükselen, ek enfeksiyon semptom ve bulgu varlığı olan, kültürlerde dirençli mikroorganizma saptanan ve oral alım güçlüğü gibi durumu olan hastalar yatırılarak izlenmelidir. Febril nötropenik hastanın ilk değerlendirilmesi ve risk düzeyinin belirlenmesine yönelik öneriler Şekil 1 ve 2'de özetlenmiştir.<sup>(2,9)</sup>

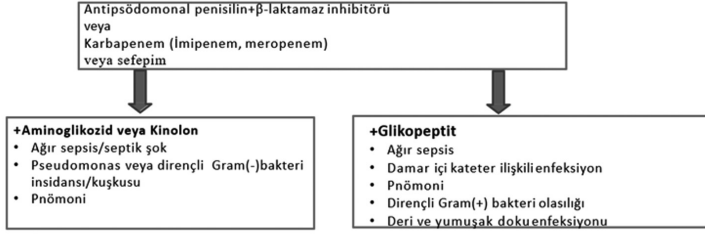


Şekil 1: Nötropenik ateşli hastaya ilk başvuru yaklaşımı.



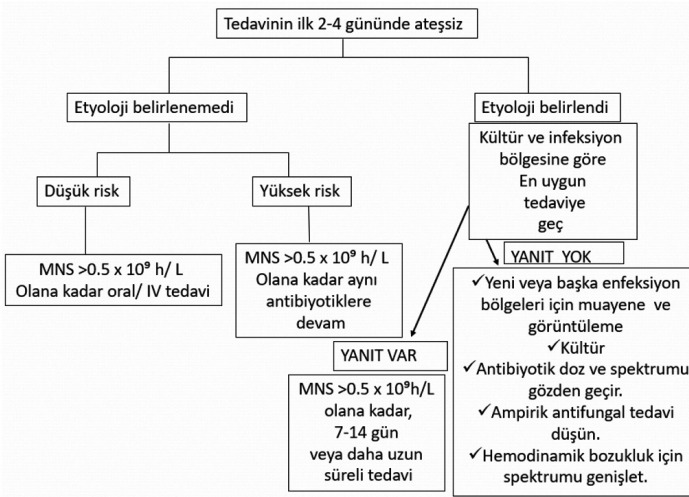
Şekil 2: Nötropenik ateşli hastanın risk değerlendirilmesi ve yaklaşım önerileri.

Yoğun sitotoksik kemoterapi alan risk değerlendirilmesinde yüksek riskli bulunan hastalar yatırılarak takip edilmelidir. Bu hastalarda sıklıkla karşılaşılan mu-koza hasarı nedeni ile, ampirik antibiyotik tedavisi streptokoklar, stafilokoklar, enterokoklar ve gram negatif basilleri kapsamalıdır. Ampirik tedavide başlanan ajanın anti-pseudomal etkinliği olmalıdır.<sup>(2,13)</sup> Ampirik antibiyotik önerileri Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 3: Yüksek riskli nütropenik ateşli hastalarda ampirik antibiyotik tedavi yaklaşımı.

Ampirik tedavi alan hastalar tedavinin 3-5. gününde tekrar değerlendirilmelidir. Bu sürede nütropeni düzelir ve ateş geriler (>48 saat ateşsiz dönem ile) ise tedavi sonlandırılabilir. Düşük risk grubundaki hastalar nötrofil düzeyi  $500 \text{ mm}^3$  altında olsa dahi tedavinin yedinci gününde, yüksek risk grubunda ise nütropeni düzeldiğinde (> $500 \text{ mm}^3$ ) sonlandırılabilir. Belgelenmiş enfeksiyon varlığında, enfeksiyon bölgesine ve izole edilen mikroorganizmaya göre uygun antibiyotik ile tedavi süresi tamamlanır (Şekil 4).<sup>(1,2,14)</sup>



Şekil 4: Nütropenik ateşli hastanın izlemi ve tedavi açısından takibi.

Yetmiş iki saatin sonunda gram-pozitif bir etken saptanmadan, sadece ateşin devam etmesi gerekçesiyle tedaviye ampirik glikopeptid eklenmesi klinik çalışmalarda plaseboya üstün bulunmamıştır, bu sebeple rutin eklenme önerisi bulunmamaktadır.<sup>(15,2)</sup>

Nütropeni süresinin uzadığı durumlarda mantar enfeksiyonlarının gelişim ris-

ki artar. Nötropenin genellikle ikinci haftasından sonra kandida türleri ve sonraki haftalarda aspergillus türleri etken olarak görülmektedir. Uygun antibiyotik tedavisine rağmen beş günden uzun süreli febril nötropeni epizodunda antifungal tedavi düşünülmelidir. Uzamış derin nötropeni ile antibiyotik kullanımı, mantar enfeksiyonları için en önemli risk faktörlerindedir ve mantarlar nötropenik hastalarda ölümle sonuçlanabilecek ciddi enfeksiyonlara yol açabilirler.<sup>(2,16,17)</sup> Bu hastalarda seri galaktomannan takibi ve  $\beta$ -(1,3)-D glukon testleri (özellikle yüksek riskli hastalarda) ile sinüs ve akciğer görüntülemesi yapılmalıdır.<sup>(18,19)</sup> Antifungal tedavi önerileri Şekil 5'de özetlenmiştir. Antifungal tedavi süresi net olmamakla beraber ateşin düşmesi ve nötropeni düzelmesi ile birlikte kesilebilir.<sup>(1,2)</sup>



Şekil 5: Uzamış ateşli nötropenik hastanın izlemi ve antifungal tedavi yaklaşımı.

Sonuç olarak; nötropenik ateşin yönetimi, komplikasyonları ve mortaliteyi önlemek açısından önem arz etmektedir. Nötropenik hastalarda enfeksiyonlar hızla ilerleyerek mortalite ile sonuçlanabilmektedir. Bu hastalarda enfeksiyonun tek bulgusu ateş olabilmekte, klasik enfeksiyon bulguları görülmeyebilmektedir. Nötropenik hastalarda dışlanana kadar ateş eşittir enfeksiyon olarak düşünülmelidir. Hastaların kısa sürede değerlendirilmesi yapılmalı, uygun antibiyotik tedavisi bir saat içerisinde başlanmalı, sonrasında klinik ve laboratuvar bulguları açısından takipleri yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Hizel, K. Tunçcan, ÖG. (2016). Nötropenik Ateş. Meral Gülhan, Ülkü Yılmaz (Ed.), *Akciğer Kanserinde Destek Tedavisi* içinde (s.239-257). İstanbul: Probiz Ltd. Şti.
2. Freifeld, AG, Bow, EJ, Sepkowitz KA. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 2011; 52 (4), e56-e93.
3. UptoDate (2022). Treatment of neutropenic fever syndromes in adults with hematologic malignancies and hematopoietic cell transplant recipients (high-risk patients). (03/02/2022 tarihinde <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-neutropenic-fever-syndromes-in-adults-with-hematologic-malignancies-and-hematopoietic-cell-transplant-recipients-high-risk-patients> adresinden ulaşılmıştır.)
4. Klastersky, J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clinical Infectious Diseases*, 2004; 39 (Suppl 1), 32-37.
5. Carmona-Bayonas, A, Jiménez-Fonseca, P, Virizuela Echaburu, J. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study. *Journal of Clinical Oncology*, 2015; 33 (5), 465-471.
6. Kuderer, NM, Dale, DC, Crawford, J. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*, 2006; 06 (10), 2258-2266.
7. Legrand, M, Max, A, Peigne, V. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Critical Care Medicine*, 2012; 40 (1), 43-49.
8. Kayaaslan, Bircan. Febril Nötropenik Hasta Takibinde Kılavuzlar: IDSA ve ECIL Karşılaştırması. *Flora*, 2016; 21 (1) : 1-9.
9. Taplitz, RA, Kennedy, EB, Bow, EJ. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, 2018; 36 (14), 1443-1453.
10. Klastersky, J, Paesmans M, Rubenstein, EB. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*, 2000; 18 (16), 3038-3051.
11. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 2013; 31(6), 794-810.
12. Talcott, JA, Siegel, RD, Finberg, R. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *Journal of Clinical Oncology*, 1992; 10 (2), 316-322.
13. Nucci, M. How I treat febrile neutropenia. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 2021; 13 (1), e2021025.
14. Averbuch, D, Orasch, C, Cordonnier, C. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*, 2013; 98 (12), 1826.
15. Cometta, A, Kern, WV, De Bock, R. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clinical Infectious Diseases*, 2003; 37 (3), 382-389.
16. Pagano, L, Cairra, M, Candoni, A. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*, 2006; 91 (8), 1068-1075.
17. Gerson, SL, Talbot, GH, Hurwitz, S. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Annals of Internal Medicine*, 1984; 100 (3), 345-351.
18. Maertens, J, Theunissen, K, Verhoef, G. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection:

a prospective feasibility study. *Clinical Infectious Diseases*, 2005; 41 (9), 1242-1250.

19. Senn, L, Robinson, JO, Schmidt, S. 1, 3- $\beta$ -D-glucan antigenemia for early diagnosis of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia. *Clinical Infectious Diseases*, 2008; 46 (6), 878-885.