

# BÖLÜM 6

## Kanseri Olan Erişkinlerde Nötropenik Ateş

Yasemin AYDINALP CAMADAN<sup>1</sup>

Nötropenik ateşin patogeneğinde temel olarak kemoterapinin mukozal bariyerler ve bağışıklık sistemi üzerindeki doğrudan etkileri, altta yatan malignite ile ilgili immunsupresyon yer alır. Kemoterapiye bağlı mukozit ve bunla ilişkili bakteriyel translokasyon bakteriyemi riskini oluşturmaktadır (1). Lenfatik kanalların, safra yollarının ve/veya bronşiyal, gastrointestinal veya üriner sistemlerin tümör tarafından veya cerrahi prosedürlerin bir sonucu olarak tıkanması da yaygın enfeksiyon nedenleridir. Kemoterapinin immünosupresif etkilerine ek olarak, altta yatan hematolojik bozukluklarla ilgili immün defektler de hastaları enfeksiyon açısından daha yüksek riskli yapar (2).

Kanserli nötropenik hastalarda ateşin değerlendirilmesi ve yönetimi için kılavuzlar geliştirilmiştir. Genel olarak 2010 Bulaşıcı Hastalıklar Derneği (IDSA) kılavuzları ve 2018 Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO)/IDSA kılavuzları kullanılmaktadır (3).

Ateş, tek bir oral sıcaklık ölçümü  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  ( $101^{\circ}\text{F}$ ) veya 1 saatlik bir süre boyunca  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$  ( $100.4^{\circ}\text{F}$ ) olması olarak tanımlanır. Aksiller veya rektal sıcaklık ölçümlerinden kaçınılmalıdır. Çünkü aksiller ölçüm iç vücut sıcaklığını doğru bir şekilde yansıtmayabilir. Rektal sıcaklık ölçümlerinden (ve rektal muayenelerden) ise nötropeni sırasında lokal mukozal travmaya bağlı bakteriyemi ve kanama riskini önlemek için kaçınılmalıdır (3).

Nadiren de olsa, nötropenisi ve enfeksiyon belirti veya semptomları (örn. karın ağrısı, şiddetli mukozit, perirektal ağrı) olan ve ateşi olmayan bir hastada aktif enfeksiyon olabileceği düşünülmelidir (3). Eşzamanlı glukokortikoid alan nötropenik bir hastada enfeksiyonun tanınması zorlaşabilir. Glukokortikoidlerin

<sup>1</sup> Arş. Gör. Uzm. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji BD., yaseminaydinalp23@gmail.com

bakteriyel veya endojen pirojenlere bağlı ateş gelişimi üzerinde hafifletici bir etkiye sahip olabileceği hayvan modellerinden bilinmektedir (4). Taşikardi, takipne veya hipotansiyon gibi belirtilerinin varlığı enfeksiyon şüphesini artırmalıdır (5).

NCCN klavuzlarında, nötropeni 1) mutlak nötrofil sayısının 500- nötrofil/mcL'den az olması veya 2) mutlak nötrofil sayısının 1000 nötrofil/mcL'den az olması ve 48 saat içinde tahmini 500 nötrofil/mcL'ye veya daha azına düşmesi olarak tanımlanır. Derin nötropeni ise mutlak nötrofil sayısının  $<100$  hücre/mcL olduğu nötropeni tanımlamak için kullanılır. Nötrofil sayısı 500 hücre/mikroL'nin altına düştüğünde klinik olarak önemli enfeksiyon riski artar ve nötropenik ateş tanımında kullanılan eşik düzeydir. Uzun süreli nötropeni ( $>7$  gün) olanlarda ise risk daha yüksektir. Ayrıca, mutlak nötrofil sayısı 100 hücre/mikroL'nin altına düştükçe bakteriyemik enfeksiyon riski artar. "İşlevsel nötropeni", hematolojik malignitesi olan hastalarda dolaşımdaki nötrofillerin kalitatif kusurlarını (bozuk fagositoz ve patojenlerin öldürülmesi) ifade eder. Bu hastalar "normal" bir nötrofil sayısına rağmen enfeksiyon açısından yüksek risk altındadır (5).

Nötropenik hastaları; belirti ve semptomlara, altta yatan kansere, tedavi tipine ve tıbbi komorbiditelere göre enfeksiyon için yüksek risk veya düşük risk altında olarak sınıflandırmak tedavi algoritması için gerekli hale gelmiştir. Risk sınıflandırması, ateşi ve nötropenisi olan hastaları yönetmek için önerilen bir başlangıç noktasıdır.

Tıbbi komplikasyon riskini tahmin etmek için kullanılan doğrulanmış skorlama sistemleri arasında Talcott kuralları (6), 'Multinational Association for Supportive Care in Cancer' (MASCC) skoru (Tablo 1'de) (7) ve 'Clinical Index of the Stable Febrile Neutropenia' (CISNE) (8) yer alır. CISNE skorlama sisteminde ise ECOG performans statüsü, kan glukoz düzeyi, KOAH ve kronik kardiyovasküler hastalık varlığı, mukozit ve monosit sayısı değerlendirilerek skorlama yapılır ve toplam en yüksek puan 8'dir. CISNE skoru, ciddi komplikasyon riskini üç seviyeside; düşük (skor = 0), orta (skor = 1 ila 2) ve yüksek (skor  $\geq 3$ ) olarak değerlendirir. Bu puanlama sistemleri ilk ampirik antibakteriyel tedavinin uygulama koşulları için (örneğin, yatan hasta veya ayakta tedavi, parenteral veya oral) klinisyenin kararına yardımcı olabilir. Düşük riskli hastaların belirlenmesi açısından MASCC ve CISNE skorlama sistemlerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda MASCC skorlama sisteminin duyarlılığının, CISNE skorlama sisteminin ise özgüllüğünün yüksek olduğu gösterilmiştir (9).

Tablo 1. Multinational Association for Supportive Care in Cancer<sup>1</sup> (MASCC) skoru

Hastalık yükü
Semptom yok veya hafif (5 puan)
Orta derecede semptomlar (3 puan)
Şiddetli semptomlar (0 puan)
Komorbiditeler
Hipotansiyon yok (sistolik kan basıncı >90 mmHg) (5 puan)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı yok (4 puan)
Daha önce mantar enfeksiyonu öyküsü olmayan solid tümör veya hematolojik malignite(4 puan)
Parenteral sıvı gerektiren dehidrasyon yok (3 puan)
Nötropenik ateş sendromunun başlangıcında ayakta tedavi durumu (3 puan)
Yaş <60 yıl (2 puan)
≥60 yıl (0 puan)

21-26 puan: Düşük riskli olan ve oral ampirik antibakteriyel rejimle ayakta tedavi yönetiminin güvenli ve etkili olabileceği hastalar.

0-20 puan: Yüksek riskli olan ve IV antibiyotikler için hastaneye yatırılmayı gerektiren hastalar

Nötropenik ateş sırasında ciddi komplikasyonlar açısından yüksek riskli hastalar:

- Nötropeni süresinin 7 günden fazla olması beklenen hastalar
- MASCC skoru puanı <21
- CISNE skoru  $\geq 3$  (solid tümörlü hastalarda)
- Herhangi bir aktif kontrolsüz komorbid durum varlığı:
- Şiddetli sepsis veya septik şok belirtileri (hemodinamik dengesizlik, yeni başlayan mental durum değişiklikleri, solunum fonksiyon bozukluğu, oligüri)
- Yutmayı engelleyen veya şiddetli ishale neden olan oral veya gastrointestinal mukozit
- Karın ağrısı, bulantı, kusma veya ishal gibi gastrointestinal semptomlar
- İntravasküler kateter enfeksiyonu, özellikle tünelli kateter enfeksiyonu, yeni pulmoner infiltrat veya hipoksemi
- Altta yatan kronik akciğer hastalığı
- Son iki ay içinde Alemtuzumab veya CAR-T hücre kullanımı
- Kontrolsüz veya progrese kanser
- Karaciğer yetmezliği (aminotransferaz seviyeleri normal değerlerin >5 katı)
- Böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 mL/dakika) (5).

## EPİDEMİYOLOJİ

Sitotoksik tedavi alan solid tümörlü hastaların %10-50'sinde ve hematolojik malignitesi olanların > %80'inde en az bir kemoterapi döngüsü sırasında nötrope-ni ilişkili ateş gelişir (10). Nötropenik ateşli epizodların yaklaşık %20-30'unda enfeksiyöz bir odak saptanırken yalnızca %10-25'inde bakteriyemi döküman-te edilir (2). Tanımlanan enfeksiyonların yaklaşık %80'inin hastanın endojen flora-sından kaynaklandığına inanılmaktadır.

Bakteriler, nötropenik ateşin en sık görülen enfeksiyöz nedenleridir. Önceki yıllarda gram negatif bakteriler daha çok izole edilirken son yıllarda gram pozitif bakteriler daha yaygın patojenler haline gelmiştir. *S. epidermidis*, gram pozitif enfeksiyonlara bağlı tüm enfeksiyonların yaklaşık yarısını oluşturur (5).

Nötropeni sırasında mantarlar genellikle, nötropeninin ilk haftasından sonra persistan veya tekrarlayan ateş nedenidir. *Candida spp* ve *Aspergillus*, nötrope-nik hastalardaki invaziv mantar enfeksiyonlarının çoğundan sorumludur. *Cand-ida spp*, santral venöz kateter ile ilişkili enfeksiyona ve dissemine kandidiyaza neden olabilir. *Aspergillus spp*, genellikle immunsupresif kişilerde saptanabilir. Mukormikoz ise, özellikle diyabetik hastalarda veya steroid ilişkili kontrolsüz hi-perglisemisi olanlarda rino-orbital-serebral ve pulmoner enfeksiyonlara neden olabilir.

Viral enfeksiyonlar, özellikle insan herpes virüsleri, yüksek riskli Nötropenik hastalarda yaygındır. Erişkinlerde genellikle HSV1 ve HSV2 enfeksiyonları, se-ropozitif hastalarda latent enfeksiyonların reaktivasyonundan kaynaklanır. Top-lumdan edinilmiş solunum virüslerinin neden olduğu enfeksiyonlar, hematolo-jik malignitesi ve kök hücre transplantasyonu olan hastalar için önemli bir risk faktörüdür.

Multipl miyelom, kronik lenfositik lösemi ve splenektomize (fonksiyonel aspleni dahil) hastalarda anormal antikor üretimi veya defektif immün komp-lekslerin temizlenmesi nedeniyle, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus inf-luenzae* ve *Neisseria meningitidis* dahil olmak üzere kapsüllü bakteri sepsis ris-kinde artışa neden olur. Epidemiyolojik risk faktörleri olan hastalarda, özellikle uzun süreli glukokortikoid veya Anti-TNF gibi diğer immünsupresifleri kulla-nan hastalarda tüberküloz reaktivasyonu düşünülmelidir. *Babesia microti* veya *B. divergens* enfeksiyonu, dalak fonksiyonu bozulmuş hastalarda sepsise neden olabilir. Lenfoma ile ilişkili T hücre kusurları, *Listeria monocytogenes*, *Salmo-nella spp*, *Cryptococcus neoformans* ve *Mycobacterium tuberculosis* gibi hücre

içi patojenlerle enfeksiyon riskinin artmasına neden olur. Akut lenfositik lösemili hastalar, merkezi sinir sistemi tümörleri ve yüksek doz glukokortikoid alan diğer kanser hastaları, *Pneumocystis jirovecii* (eski adıyla *P. carinii*) pnömonisi açısından yüksek risk altındadır. (5)

## NÖTROPENİK ATEŞ İLE BAŞVURAN HASTANIN İLK DEĞERLENDİRMESİ

Nötropenik ateş ile başvuran tüm kanser hastalarında, kan kültürleri alındıktan hemen sonra ve diğer araştırmalar tamamlanmadan ampirik antibakteriyel tedaviye başlanmalıdır.

Uygulanacak antibiyoterapi süresini geciktirmeyecek şekilde periferik olarak ve varsa kateter ya da porttan olacak şekilde 2 set kan kültürü örneği alınmalıdır (11).

Ampirik antibakteriyel tedavi başlatıldıktan sonra, tüm hastalardan ayrıntılı anamnez alınmalı ve detaylı fizik muayene yapılmalıdır. Hastanın öyküsünde dikkate alınması gereken önemli faktörler; majör komorbid hastalıklar, ilaçlar, son kemoterapi uygulamasından sonra geçen süre, son antibiyotik tedavisi, seyahat öyküsü ve önceden belgelenmiş enfeksiyonlarıdır. İlk laboratuvar/radyoloji değerlendirmesi, karaciğer ve böbrek fonksiyonunu, bilirubin, elektrolitleri değerlendirmek için biyokimya testleri ile tam kan sayımını içermelidir (5). Semptomlara bağlı olarak oksijen satürasyonu değerlendirilmeli ve idrar tahlili bakılmalıdır. Solunumla ilgili belirti veya semptomları olan tüm hastalarda akciğer grafileri çekilmelidir; ancak akciğer enfeksiyonu olan nötropenik hastalarda direkt grafide radyografik bulgular olmayabilir (13). Enfektif ishal düşünülen durumlarda enterik patojenler için mikrobiyolojik incelemeler, üriner sistem enfeksiyonu şüphesinde ise tam idrar tahlili ve idrar kültürü değerlendirilmelidir. Yeni veya tanı konmamış cilt lezyonları için mikrobiyolojik ve patolojik değerlendirme yapılmalıdır. (5)

### Ampirik Antibiyotik Tedavisi

Günümüz koşullarında mevcut olan tanı testleri, ateşin mikrobiyal nedenlerini diğer enfeksiyöz olmayan nedenlerden saptayacak veya dışlayacak kadar hızlı, duyarlı veya spesifik değildir. Erken tedavi ve alınacak önlemler nötropenik ateş ilişkili morbidite ve mortalite riskini belirgin olarak azaltmaktadır. Tüm nötropenik hastalar, enfeksiyonun ilk belirtisinde derhal geniş spektrumlu anti-

biyotiklerle ampirik olarak tedavi edilmelidir. Tüm ateşli nötropenik hastalarda, kan kültürleri alındıktan hemen sonra ve diğer araştırmalar tamamlanmadan önce ampirik geniş spektrumlu antibakteriyel tedavi başlatılmalıdır. Gram pozitif bakteriler nötropenik ateş sırasında tanımlanan en sık patojenler olmasına rağmen, virülanları ve sepsis ile ilişkileri nedeniyle gram negatif patojenleri de geniş olarak kapsayan antibiyotik tedavisi düzenlenmelidir. İdeal olarak antibiyotikler bakterisit olmalıdır. Klinik yanıt, kültür ve duyarlılık sonuçları yakından izlenmelidir. Antimikrobiyal tedavi, başvurudan sonraki 60 dakika içinde uygulanmalıdır (13,14). Bazı araştırmacılar, ilk ampirik antimikrobiyal tedavinin 30 dakika içinde uygulanması gerektiğini öne sürmüşlerdir (15).

Nötropenik ateş ile başvuran düşük riskli hastaların tedavisi; yeterli ve destekleyici bir ev ortamına sahip, ayrıca evi bir sağlık kuruluşuna en fazla bir saatlik seyahat süresi uzaklıkta olduğunda, kliniğin stabil olduğu durumlarda ayaktan düzenlenebilir. Hastanın bulantı veya kusma şikayeti olmaması ve oral ilaçları tolere edebilmesi gerekir. (5)

#### **NCCN önerileri:**

- Ateş ve nötropenisi olan seçilmiş, düşük riskli, ayaktan tedavi planlanan hastalar için Siprofloksasin ve amoksisilin/klavulanat (Penisiline alerjisinde ise siprofloksasin ve klindamisin) kombinasyonu önerilen standart antibiyotik rejimidir. Moksifloksasin (kategori 1) veya levofloksasin (kategori 2A) önerilen diğer seçeneklerdir.
- Nötropenik ateş için kinolon bazlı ayakta tedavi rejimlerine yönelik bu öneriler, yalnızca profilaksi olarak kinolon almamış düşük riskli hastalar için geçerlidir. Florokinolon bazlı antibakteriyel profilaksi alan hastalar, P. aeruginosa'ya karşı yeterli aktivite sağlamak için yüksek riskli hastalar için önerilen IV rejimlerinden birini almalıdır.
- Ateş olan yüksek riskli nötropenik hastaların başlangıç tedavisi için Sefepim, meropenem, imipenem veya piperasilin-tazobaktam gibi antipsödomonal bir beta-laktam ajan ile IV antibiyotik monoterapisi tercih edilen tedavi seçeneğidir.
- Penisiline alerjisi olan hastaların çoğu sefalosporinleri tolere eder, ancak öyküsünde ani tip aşırı duyarlılık reaksiyonu olan hastalar  $\beta$ -laktamları ve karbapenemleri içermeyen bir kombinasyonla tedavi edilmelidir. Siprofloksasin ve klindamisin kombinasyonu veya aztreonam ve vankomisin kombinasyonu önerilen tedavi seçenekleridir (5).
- Dirençli enfeksiyon riski veya dirençli bir enfeksiyonu düşündüren pozitif kan kültürleri olan hastalar, klinik olarak stabil olmayan hastalar için başlangıç rejiminde değişiklikler düşünölmelidir.

Nekrotizan mukozit, sinüzit, periodontal selülit, perirektal selülit, karın içi enfeksiyon veya anaerobik bakteriyemi kanıtı varsa anaerobik kapsamın dahil edilmesi önerilir.

Vankomisin (veya gram pozitif kokları hedef alan diğer ajanlar) direnç artışı riski nedeniyle başlangıç rejiminin standart bir parçası olarak önerilmez, ancak aşağıdaki bulgulardan herhangi birine sahip hastalarda;

- Klinik instabilite (hipotansiyon veya şok), ağır sepsis bulguları
- Pnömoni
- İv kateter enfeksiyonu şüphesi
- Deri veya yumuşak doku enfeksiyonu
- Penisilin/sefalosporine dirençli pnömokok veya MRSA ile kolonizasyon öyküsü
- Kan kültüründe gram pozitif üreme saptanması durumunda identifikasyon ve duyarlılık testleri sonuçlanana kadar tedaviye Vankomisin eklenmesi önerilir.

## Tedaviye Antifungal Ajanın Eklenmesi

- Persistan veya rekürren ateşi olan ve toplam nötropeni süresi >7 gün olması beklenen yüksek riskli nötropenik hastalarda 4-7 gün sonra tedaviye ampirik bir antifungal ajan eklenmelidir. Klinik olarak stabil olmayan veya mantar enfeksiyonu şüphesi olan hastalarda, antifungal tedavi, ampirik tedavi için önerilenden daha erken düşünülmelidir (5,16).
- Ampirik antifungal tedavi için ajan seçimi, hangi mantarların enfeksiyona neden olma olasılığının daha yüksek olduğuna, toksisite profillerine ve maliyete bağlıdır.
- Antifungal profilaksi almayan hastalarda, Candida türleri invaziv mantar enfeksiyonunun en olası nedenidir ve bu hastalarda ampirik olarak kaspofungin veya lipozomal amfoterisin B önerilir.

Flukonazol profilaksisi alan hastalarda, flukonazole dirençli Candida spp (örn., *C. glabrata* ve *C. krusei*) ve invaziv küf enfeksiyonları, özellikle *Aspergillus* spp, en olası nedenlerdir. İnvaziv küf enfeksiyonu düşünülen hastalarda tercih edilmesi gereken antifungaller vorikonazol ya da lipozomal amfoterisin B'dir.

Vorikonazol ya da posakonazol ile profilaksi alan hastalarda ise farklı sınıftan bir antifungal (amfoterisin B) tercih edilmelidir (16).

## Ateş ve Nötropeni Seyrinde Antimikrobiyallerin Modifikasyonu

- Takiplerinde hastalar günlük olarak klinik, radyolojik, mikrobiyolojik sonuçlara göre değerlendirilmeli ve antimikrobiyal tedavileri düzenlenmelidir.
- Ayaktan izlenecek hastalarda ateş devamı ya da yeni semptomların gelişmesi halinde hastaneye yatırılarak IV ampirik tedaviye geçilmesi gerekmektedir.
- Belgelenmiş klinik ve/veya mikrobiyolojik enfeksiyonlar, izole edilen organizmanın duyarlılığına uygun antibiyotiklerle tedavi edilmelidir.
- Vankomisin ya da gram pozitif patojenlere etkili diğer ilaçların başlandığı hastalarda, hasta stabilse gram pozitif enfeksiyon için bir kanıt yoksa 2 gün sonra tedavinin kesilmesi değerlendirilebilir.
- Nötropenik ateş için standart ajanlarla başlangıç dozlarından sonra hemodinamik olarak stabil olmayan hastaların tedavi rejimleri, dirençli gram-negatif, gram-pozitif, anaerobik bakteri ve mantarları kapsayacak şekilde genişletilmelidir.
- Düşük riskli, hastanede yatırılarak izlenen, hastalar klinik olarak stabil ise tedavi yaklaşımları basitleştirilebilir. Gastrointestinal absorpsiyonun yeterli olduğu düşünülüyorsa, antibiyotik rejiminde IV'den oral forma geçiş yapılabilir.
- Ampirik antibiyotik tedavisinin 4-7. gününde ateşi devam eden, tanımlanmış ateş odağı olmayan yüksek riskli hastalarda ampirik antifungal tedavi planlanmalıdır (5).

## Ampirik Antibiyotik Tedavi Süresi

- Klinik ya da mikrobiyolojik olarak belgelenmiş enfeksiyonu olan hastalarda tedavi süresi etken ve enfeksiyon bölgesine göre belirlenir. Enfeksiyöz bir ateş kaynağı tanımlanırsa, antibiyotiklere en azından spesifik enfeksiyon için belirtilen standart süre boyunca devam edilmelidir. Uygun antibiyotikler en az nötrofil sayısı  $\geq 500$  hücre/mm<sup>3</sup> olana kadar veya klinik olarak gerekliyse daha uzun süre devamı önerilir (5).
- Enfeksiyon odağı belirlenemeyen düşük riskli hastalarda nötropeni düzelene kadar başlangıç rejimine devam edilmesi önerilir (5).
- Enfeksiyon odağı belirlenemeyen ve kültürleri negatif olan hastaların; en az iki gün ateşsiz dönemden sonra mutlak nötrofil sayısı  $\geq 500$  hücre/mikroL ve artış eğiliminde ise, antibiyotikleri kesilebilir (5).
- Ateşi düzelen ve enfeksiyon odağı belirlenemeyen yüksek riskli hastalarda genellikle 3-7 gün ateşsiz dönemden sonra ampirik antibiyotikler kesilebilir.



Bu klinik yaklaşım, antimikrobiyallere gereksiz maruziyeti azaltır ve yapılan çalışmalarda güvenli saptanmıştır (21-24).

- Antibiyotik tedavisi tamamlandıysa ve enfeksiyonun tüm belirti ve semptomları düzeldiyse, nötropeni devam eden hastalar kemik iliği düzeleneye kadar oral florokinolon profilaksisine devam edebilir (5).
- Tedavisine antifungal ajan eklenen hastalarda ise antifungal tedaviye nötropeni düzeleneye kadar veya mantar enfeksiyonu kanıtlanmış hastalarda en az 14 gün devam edilmelidir (16).

## Nötropenik Hastalarda Kateter İlişkili Enfeksiyonlar

Nötropenik ateşi olan hastalarda santral venöz kateter ile ilişkili enfeksiyonlar yaygındır. Nötropenik ateş ile başvuran hastalarda uygulanacak antibiyoterapi süresini geciktirmeyecek şekilde periferik kandan ve kateter ya da porttan olacak şekilde 2 set kan kültürü örneği alınmalıdır. Hem santral venöz kateterden hem de periferik olarak kültür için eş zamanlı kan alınması, kateterin enfeksiyon kaynağı olup olmadığını belirlemeye yardımcı olabilir.

Kateterden alınan kan kültüründeki üremenin periferik kan kültürüne göre en az 2 saat daha erken pozitifleşmesi, kateter ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonunu düşündürür (5). *S. aureus*, *P. aeruginosa*, mantarlar veya mikobakterilerin neden olduğu kateter ilişkili bakteriyemi, en az 14 gün boyunca sistemik antimikrobiyal tedaviye ek olarak kateterin çıkarılması önerilir. Tünel enfeksiyonu veya port yeri enfeksiyonu, septik tromboz, endokardit, septik şok veya uygun antibiyotiklerle  $\geq 72$  saat tedaviye rağmen devam eden bakteriyemi için de kateterin çıkarılması önerilir. Kateter çıkarıldıktan ve kan kültürleri negatifleştikten sonra en az 14 gün antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Koagülaz negatif stafilokokların neden olduğu kateter enfeksiyonu ile ilişkili bakteriyemi için santral kateter korunabilir; bu durumda hastalar, antibiyotik kilit tedavisi olsun veya olmasın sistemik antibiyotiklerle tedavi edilir (5,20).

## Granülosit Stimüle Edici Faktörlerin Kullanılması

Granülosit Stimüle Edici Faktörlerin (G-CSF) primer profilaksi olarak kullanılması, febril nötropeni insidansını ve enfeksiyona bağlı mortaliteyi azaltmış olup doz yoğun tedavilerin aksatılmadan uygulanabilirliğini arttırmıştır (17). Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA), Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) ve Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) kılavuzlarında, kemo-terapi ilişkili nötropeni riski yüksek ( $\geq 20\%$ ) hastalarda primer GCSF profilaksisi

kullanılmasını önerilmektedir. Nötropenik ateşli hastalarda GCSF kullanımının değerlendirildiği 40 randomize kontrollü çalışmanın metaanaliz sonucuna göre, genel mortaliteyi ve enfeksiyonla ilişkili mortaliteyi değiştirmedeği saptanmıştır. Ancak GCSF verilmesinin, nötropeni süresini azalttığı, ateşi daha hızlı düşürdüğü ve antibiyotik kullanım süresini kısalttığı nedeniyle hastanede yatış zamanını azaltması bakımından anlamlı olduğu vurgulanmıştır (18).

ASCO kılavuzlarına göre; nötropenisi derin veya 10 günden uzun sürmesi öngörülen, ileri yaş, pnömoni veya diğer klinik olarak belgelenmiş enfeksiyonu, sepsis sendromu, invaziv mantar enfeksiyonu olan, ateşli nötropeni atağı öyküsü bulunan veya ateşi hastanede kaldığı sırada gelişen enfeksiyonla ilişkili komplikasyonlar açısından yüksek risk taşıyan hastalar için GCSF kullanımının “dikkate alınmasını” önerilir (19). NCCN klavuzlarında, başvuru sırasında nötropenik ateş için profilaktik GCSF alan hastalarda GCSF’e devam edilmesi önerilmektedir. Ayrıca, GCSF almayan ve ASCO kılavuzunda belirtilenlere benzer şekilde enfeksiyonla ilişkili bir komplikasyon için yüksek risk faktörlerinin bulunduğu hastalarda GCSF kullanımının “dikkate alınması” önerilir (20).

## KAYNAKLAR

1. Swati M, Gita N, Sujata B, Farah J, Preeti M. Microbial etiology of febrile neutropenia. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2010;26(2):49-55.
2. Safdar A, Armstrong D. Infections in patients with hematologic neoplasms and hematopoietic stem cell transplantation: neutropenia, humoral, and splenic defects. *Clin Infect Dis* 2011; 53:798.
3. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. 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. *J Clin Oncol* 2018; 36:1443.
4. Willies GH, Woolf CJ. The site of action of corticosteroid antipyresis in the rabbit. *J Physiol* 1980; 300:1.
5. 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.
6. Talcott JA, Siegel RD, Finberg 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.
7. 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.
8. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, et al. 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. *J Clin Oncol* 2015; 33:465.
9. Mohindra R, Mathew R, Yadav S, Aggarwal P. CISNE versus MASCC: Identifying low risk febrile neutropenic patients. *Am J Emerg Med.* 2020;38(11):2259-63.

10. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications, *Clin Infect Dis*, 2004, vol. 39 Suppl 1 (pg. S32-7)
11. Schmidt-Hieber M, Teschner D, Maschmeyer G, Schalk E. Management of febrile neutropenia in the perspective of antimicrobial deescalation and discontinuation. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019;17(12):983-95
12. Donowitz GR, Harman C, Pope T, Stewart FM. The role of the chest roentgenogram in febrile neutropenic patients. *Arch Intern Med* 1991;151:701-704. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2012451>.
13. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36:296.
14. Rolston KV. Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2005; 40 Suppl 4:S246.
15. 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.
16. De Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti Marti F, Cullen MH, Roila F. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncol* 2010;21 Suppl 5:v252-6.
17. Edelsberg J, Weycker D, Bensink M, Bowers C, Lyman GH. Prophylaxis of febrile neutropenia with colony-stimulating factors: the first 25 years. *Curr Med Res Opin*. 2020;36(3):483-95.
18. Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; :CD003039.
19. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2015; 33:3199.
20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN clinical practice guidelines in oncology*. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls) (Accessed on December 22, 2021).
21. Aguilar-Guisado M, Espigado I, Martín-Peña A, et al. Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. *Lancet Haematol* 2017; 4:e573.
22. Snyder M, Pasikhova Y, Baluch A. Early Antimicrobial De-escalation and Stewardship in Adult Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients: Retrospective Review. *Open Forum Infect Dis* 2017; 4:ofx226.
23. Van de Wyngaert Z, Berthon C, Debarri H, et al. Discontinuation of antimicrobial therapy in adult neutropenic haematology patients: A prospective cohort. *Int J Antimicrob Agents* 2019; 53:781.
24. Le Clech L, Talarmin JP, Couturier MA, et al. Early discontinuation of empirical antibacterial therapy in febrile neutropenia: the ANTIBIOSTOP study. *Infect Dis (Lond)* 2018; 50:539.