

## Bölüm 12

# TEDAVİ İLİŞKİLİ FEBRİL NÖTROPENİ YÖNETİMİ

**Serhat UYSAL<sup>1</sup>**

### GİRİŞ

Tedavi ilişkili nütropenik ateş genellikle antineoplastik ajanların kullanımı sırasında kanser için tedavi edilen ve palyatif bakım ihtiyacı olan hastalarda sık karşılaşılan bir durumdur. Bu bölümde, palyatif bakım ilkelerine<sup>(1)</sup> uygun olarak nütropenik ateş yönetimi sırasında önemli köşe taşları olan; risk değerlendirmesi, antimikrobiyal tedavi yönetimi, hasta eğitimi ile ayaktan takip ve taburculuk kararı konularına yer verilmiştir.

Tedavi ilişkili nütropenik ateş sendromunda, nütropeni ve ateş tanımları için bazı kriterler vardır. Yapılan çalışmalar sonucunda nötrofil miktarı azaldıkça ve düşük nötrofil seviyeleri daha uzun süre devam ettikçe bağımsız olarak katlanan enfeksiyon riski ortaya çıkmaktadır. Bu risk, ateşin artması ve uzun sürmesi ile de benzer ilişkilidir. Bu iki duruma ait ciddi seviyeler, aynı anda antineoplastik tedavi alan hastalarda ortaya çıktığında, hayatı tehdit edici ve sıkı yönetilmesi gereken tedavi ilişkili “nütropenik ateş sendromu” boy gösterir.

### NÖTROPENİ

Ölçülen mutlak nötrofil sayısının (MNS) bir milimetreküp kan hacmi içerisindeki miktarı (/mm<sup>3</sup>) ile nütropeni derecelendirmesi yapılır. Bu derecelendirmeler çeşitli merkezler için farklılık göstermekle birlikte, MNS'nin 1500/mm<sup>3</sup> altına inmesi

nütropeni tanımlaması için ilk seviyedir<sup>(2)</sup>. Nütropenik ateş tanımı içerisinde ise MNS <1000/mm<sup>3</sup> seviyesi kullanılmaktadır<sup>(3,4)</sup>. Ayrıca, MNS<500/mm<sup>3</sup> olması ve/veya 48 saat içerisinde MNS<500/mm<sup>3</sup> olması bekleniyorsa bu durum “ciddi nütropeni (agranülositoz)” olarak adlandırılmaktadır<sup>(5)</sup>. Nütropeni derecesi MNS <100/mm<sup>3</sup> ise “derin nütropeni”, nütropeni süresinin 7 günü aşması ise “uzamış nütropeni” olarak tanımlanmaktadır<sup>(4)</sup>.

### Ateş

Kanser tedavisi için antineoplastik ajan kullanılan hastalarda vücut ısısının yükselmesini tanımlayıcı kriterler, ağız içi ölçüm yapılarak standardize hale gelmiştir. Nütropenik ateş tanımı içerisinde; tek seferlik 38,3 C<sup>0</sup> ve üzeri ölçüm veya bir saatten daha uzun süre devam eden 38,0C<sup>0</sup> ve üzeri ölçüm “ateş” olarak tanımlanmıştır<sup>(3,4)</sup>.

Sonuç olarak, nütropeni (MNS<1000/mm<sup>3</sup>) tespit edilen bir hastada ağızdan ölçülen vücut sıcaklığının bir saat boyunca  $\geq 38$  C<sup>0</sup> olması veya tek sefer ölçüm ile  $\geq 38,3$  C<sup>0</sup> olması “Nütropenik Ateş Sendromu” olarak tanımlanır<sup>(3)</sup>.

### Risk değerlendirmesi

Nütropenik ateş sendromu, tıbbi acil olarak değerlendirilen bir klinik tablodur. Bu nedenle, acil açıdan dikkatle yapılan müdahalelerin ardından hastalara nütropenik ateş ilişkili istenmeyen sonuçlar için risk değerlendirmesi yapılması önerilir.

<sup>1</sup> Doktor Öğretim Üyesi, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, serhatuysalmd@gmail.com

tekrar başlanmalı ve nötropeni geçinceye kadar devam ettirilmelidirler<sup>(29)</sup>.

Palyatif bakımın amaçları doğrultusunda, nötropenik ateş sendromu ile takip edilen her hasta; ağrı ve diğer üzücü semptomları azaltma ve hastanın performans aktivitesini artırma gibi yaşam kalitesini korumaya yönelik sistematik yaklaşımlara ihtiyaç duyar, aynı zamanda septik şok gibi ciddi komplikasyonlar açısından da risk altındadır. Bu nedenle nötropenik ateş sendromu tespit edilen tüm hasta veya hastanın bakımdan sorumlu yakınlarına eğitim verilmesi gerekir. Bu eğitim içerisinde nötropeni ve ateş tanımı, ateş yüksekliğini evde nasıl takip edeceği, hangi bulgular ortaya çıkarsa hastaneye gelmesi gerektiği, yeme içime ve bakım sırasında dikkat edilmesi gerekenler, nötropeni sırasında ne yapması gerektiği ve nelerden uzak durması gerektiği konuları bulunmalıdır<sup>(8,32-34)</sup> (Tablo 4). Özellikle bazı hastalarda öneriler kişiye özel değişiklik gösterebilir. Bu nedenle bilgilendirmeye ait farklı konular varsa ayrıca belirtilmelidir.

## KAYNAKÇA

1. WHO (2014). *WHO Definition of Palliative Care*. (06/01/2020 tarihinde <https://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/> adresinden ulaşılmıştır).
2. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med*. 1966; 64 (2), 328-40. Doi: 10.7326/0003-4819-64-2-328.
3. NIH-NCI (2017). *Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (CTCAE v5.0)*. (06/01/2020 tarihinde [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf) adresinden ulaşılmıştır).
4. 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 (4), e56-93. Doi: 10.1093/cid/cir073.
5. Munshi HG and Montgomery RB. Severe neutropenia: a diagnostic approach. *West J Med*. 2000; 172 (4), 248-52. Doi: 10.1136/ewjm.172.4.248.
6. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010; 21 Suppl 5 v252-6. Doi: 10.1093/annonc/mdq196.
7. 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 (14), 1443-1453. Doi: 10.1200/jco.2017.77.6211.
8. www.febrilnotropeni.net. Febril Nötropeni Çalışma Grubu - Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu. *FLORA Derg*. 2004; 9 (1), 5-28. Doi:
9. 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 (16), 3038-51. Doi: 10.1200/jco.2000.18.16.3038.
10. Innes H, Lim SL, Hall A, et al. Management of febrile neutropenia in solid tumours and lymphomas using the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) risk index: feasibility and safety in routine clinical practice. *Support Care Cancer*. 2008; 16 (5), 485-91. Doi: 10.1007/s00520-007-0334-8.
11. Carmona-Bayonas A, Gomez J, Gonzalez-Billalabeitia E, et al. Prognostic evaluation of febrile neutropenia in apparently stable adult cancer patients. *Br J Cancer*. 2011; 105 (5), 612-7. Doi: 10.1038/bjc.2011.284.
12. Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, Virizueta 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 (5), 465-71. Doi: 10.1200/jco.2014.57.2347.
13. de Souza Viana L, Serufo JC, da Costa Rocha MO, et al. Performance of a modified MASCC index score for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer*. 2008; 16 (7), 841-6. Doi: 10.1007/s00520-007-0347-3.
14. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5 (6), 649-55. Doi:
15. Fonseca PJ, Carmona-Bayonas A, García IM, et al. A nomogram for predicting complications in patients with solid tumours and seemingly stable febrile neutropenia. *Br J Cancer*. 2016; 114 (11), 1191-8. Doi: 10.1038/bjc.2016.118.
16. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31 (6), 794-810. Doi: 10.1200/jco.2012.45.8661.
17. 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 (6), 794-810. Doi:
18. Sickles EA, Greene WH and Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med*. 1975; 135 (5), 715-9. Doi:
19. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2018; 36 (14), 1443-1453. Doi: 10.1200/jco.2017.77.6211.
20. Link H, Bohme A, Cornely OA, et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic pa-

- tients--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 S105-17. Doi: 10.1007/s00277-003-0764-4.
21. 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 (6), 794-810. Doi: 10.1200/jco.2012.45.8661.
  22. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (2), 165-228. Doi: 10.1007/s00134-012-2769-8.
  23. Pizzo PA, Armstrong D, Bodey G, et al. From the Immunocompromised Host Society: The Design, Analysis, and Reporting of Clinical Trials on the Empirical Antibiotic Management of the Neutropenic Patient: Report of a Consensus Panel. *The Journal of Infectious Diseases.* 1990; 161 (3), 397-401. Doi: 10.1093/infdis/161.3.397.
  24. Livshits Z, Rao RB and Smith SW. An approach to chemotherapy-associated toxicity. *Emerg Med Clin North Am.* 2014; 32 (1), 167-203. Doi: 10.1016/j.emc.2013.09.002.
  25. Mitchell EP. Gastrointestinal toxicity of chemotherapeutic agents. *Semin Oncol.* 2006; 33 (1), 106-20. Doi: 10.1053/j.seminoncol.2005.12.001.
  26. Wright J, Feld R and Knox J. Chemotherapy-induced oral mucositis: new approaches to prevention and management. *Expert Opin Drug Saf.* 2005; 4 (2), 193-200. Doi: 10.1517/14740338.4.2.193.
  27. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, et al. 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), 1826-1835. Doi: 10.3324/haematol.2013.091025.
  28. 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. *Clinical Infectious Diseases.* 2011; 52 (4), e56-e93. Doi: 10.1093/cid/cir073.
  29. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology.* 2010; 21 v252-v256. Doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq196>.
  30. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, et al. Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenic patients with cancer. *Am J Med.* 1979; 67 (2), 194-200. Doi: 10.1016/0002-9343(79)90390-5.
  31. Link H, Maschmeyer G, Meyer P, et al. Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. Study Group of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy. *Ann Hematol.* 1994; 69 (5), 231-43. Doi: 10.1007/bf01700277.
  32. TTOD (2013). *Türk Tıbbi Onkoloji Derneği Hastalar İçin Kemoterapi Rehberi.* (21/01/2020 tarihinde [https://www.kanser.org/saglik/userfiles/file/Kemoterapi\\_Rehberi.pdf](https://www.kanser.org/saglik/userfiles/file/Kemoterapi_Rehberi.pdf) adresinden ulaşılmıştır).
  33. (2009). *Grey Bruce Health Network - Febrile Neutropenia Patient Information Sheet.* (21/01/2020 tarihinde [https://www.gbhn.ca/ebc/documents/FNPatientInformationSheetFeb2010\\_000.pdf](https://www.gbhn.ca/ebc/documents/FNPatientInformationSheetFeb2010_000.pdf) adresinden ulaşılmıştır).
  34. CDC (2018). *What you need to know: Neutropenia and risk for infection.* (21/01/2020 tarihinde <https://www.cdc.gov/cancer/preventinfections/pdf/neutropenia.pdf> adresinden ulaşılmıştır).
  35. HSGM (2017). *Nötropeni Nedir? (TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Kanser Dairesi Başkanlığı).* (14.01.2020 tarihinde <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanserle-mucadele/kanser-ile-m%C3%BCadele/n%C3%B6tropeni-nedir.html> adresinden ulaşılmıştır).