

# **Febril nötroopenik hastada tanı ve risk değerlendirmesi**

Doç Dr Mükremin UYSAL  
Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp  
Fakültesi  
Tıbbi Onkoloji

# Giriş

- Nötropeni genellikle malign bir hastalık tedavisi sırasında kemoterapinin yan etkisine bağlı ortaya çıkar.
- Enfeksiyon kaynağı başlıca olarak kemoterapiye sekonder mukozal hasar oluşan gastrointestinal sistemdir
- Nötropenik hastada ateş
  - Solid tümörlerde %10-50
  - Hematolojik malignitelerde >%80
- Febril nötopenide ateş sebebi % .. bakteriyemidir.

# Tanımlar

- Nötropenik hastada ateş:
  - Oral veya aksiller yolla ölçülen ateşin  $>38.3^{\circ}\text{C}$
  - Veya 1 saatten fazla  $>38^{\circ}\text{C}$  olması
- Nötropeni
  - Nötrofil düzeyi  $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olan veya
  - Nötrofil düzeyi  $500\text{-}1000/\text{mm}^3$  arasında olup, 48 saat içinde  $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen durumlar
- Riski daha yüksek grup:
  - Derin nötropeni : Nötrofil düzeyi  $<100/\text{mm}^3$
  - Nötropeni süresinin  $> 7\text{-}10$  gün olması
  - Nötrofil sayısının hızlı düşmesi

# SIRS (Sistemik inflamatuvar cevap sendromu)

- Aşağıdakilerden  $\geq 2$  varlığı:
  - Ateş:  $>38^{\circ}\text{C}$  or  $< 36^{\circ}\text{C}$
  - Kalp hızı  $> 90$
  - Solunum sayısı  $>20/\text{dk}$  veya  $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$
  - WBC  $> 12.000/\text{mm}^3$  or  $< 4.000/\text{mm}^3$  veya  $> 10\%$  immatür formlar

# Sepsis

- Sepsis Sendromu
  - İnfeksiyonlara bağlı gelişen SIRS olarak tanımlanır
- Ciddi Sepsis Sendromu
  - Sepsis sendromu+ hipotansiyon veya hipoperfüzyon, organ disfonksiyonları (Ör: laktik asidoz, oliguri, konfüzyon).
- Septik Şok
  - Yeterli sıvı resüstasyonunda rağmen gelişen sepsise bağlı hipotansiyon olması + hipoperfüzyon bulguları olması

bakteriyemi



Sepsis

ateş veya hipotermi  
taşikardi  
taşipne  
lökositoz, lökopeni veya sola kayma



Erken septik şok  
(ağır sepsis)

Dolaşım bozukluğu bulguları; laktik asidoz  
mental durum değişikliği, oligüri



Septik şok  
(Geç septik şok)  
(rekrakter septik şok)

dolaşım bozukluğu bulguları veya hiotansiyon  
sıvı tedavi ve vazopressör tedaviye rağmen sürer



Multi organ yetersizliği  
(MODS)

ensefalopati  
akut böbrek yetersizliği  
akut karaciğer yetersizliği  
ARDS  
Akut pankreatit

Ölüm

- Nötropenik ateşi tanıyıp erkenden ampirik antibiyotik tedavisini başlamak sepsis sendromu, septik şok ve belki de ölüme gidişi önleyebileceği için çok kritiktir.

# **Ateş Olmadan Febril Nötropeni Tanımına Giren Durumlar**

- Fokal veya sistemik infeksiyon bulgu ve belirtilerinin olduğu
- Şiddetli karın ağrısı,
- Ciddi mukozit,
- Rektal apse,
- Klinik sepsis, şok,
- Kateter tünel infeksiyonu durumlarda hasta febril nötropeni kapsamında ele alınır

Febril nötropeni tıbbi bir acildir ve ivedilikle  
tedavi edilmelidir !!!!

# Tanısal yaklaşım

- Öykü
  - lokalize ağrı (odinofaji, perineal ağrı),
  - deri döküntüsü,
  - ishal varlığı,
  - öksürük,
  - ilaç allerjisi
- Fizik İnceleme
  - Periodontum,
  - Farenks, oral mukoza,
  - Akciğer,
  - Perine, anüs,
  - Deri (kateter giriş bölgesi\*, kemik iliği aspirasyon bölgeleri, tırnak yatakları)

# Tanısal yaklaşım

- Temel labaratuvar tetkikleri
  - Tam kan sayımı
  - Rutin biyokimya testleri
  - Crp – prokalsitonin\*
- Akciğer grafisi\*

# Tanısal yaklaşım

- Her hastadan:
  - Kan kültürü
    - varsa eş zamanlı kateter kültürü
  - İdrar kültürü
- Hastanın semptom ve bulgularına göre:
  - balgam,
  - kateter giriş yeri,
  - dışkı,
  - beyin omurilik sıvısı (BOS) vb. kültürler

# Tanısal yaklaşım

- Kan kültürü alınması
- **En az 2 set kan kültürü örneği alınmalıdır.** (1 set periferik ven örneği veya kateter yoluyla alınan ~20ml kanın 1 aerob ve 1 anaerob şişeye bölünmesi)
- Kanserli nötropenik hastada , ateşin **başlangıcında , santral venöz kateter varsa kateterin her iki lümeninden birer tane ve periferden de bir tane kan kültürü** önerilmektedir.

# Risk değerlendirilmesi

- Febril nötropenik tüm hastalar gelişebilecek komplikasyonlar açısından aynı risk altında değildir
- Seçilecek antibiyotiklerin
  - Cins ve veriliş yolu,
  - Hastaneye yatış,
  - Yoğun bakıma yatış

Hastaların düşük veya yüksek risk gruplarından hangisine girdiğine göre karar verilir.

# IDSA risk değerlendirmesi

## High-risk

- Nötrofil  $\leq 100$  cells/microL, beklenen bu nötropeni süresi  $>7$  gün
- Devam eden komorbid durumlar:
  - Hemodinamik instabilite
  - Oral veya gastrointestinal yutma zorluğu-mukozit, ciddi diyare
  - Karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare gibi gastrointestinal semptomlar
  - Yeni başlangıçlı mental-nörolojik değişiklikler
  - İntravasküler kateter enfeksiyonu
  - Yeni akciğer infiltrasyonu veya hipoksi
  - Alta yatan kronik akciğer hastalığı
- Karaciğer yetersizliği bulguları (ALT $>5$  kat) veya
- Böbrek yetersizliği bulguları ( kreatinin klirensi  $<30$  ml/dk)

# **IDSA risk değerlendirmesi**

## **Low risk**

- Beklenen n6tropeni s6resi 7 g6nden az
- Komorbid hastalık yok
- 6nemli bir hepatik veya renal disfonksiyon yok.
- Solid organ t6m6rleri için verilen kemoterapileri alan çoęu hastadaki n6tropeni d6ř6k risk gurubunda oluyor.

# NCCN

## High risk

- Nötropenik ateş yatan hastada geliştirse
- Klinik insabilite olması (hemodinami)
- Önemli komorbiditesinin olması (KOAH, DM...)
- Beklenen derin nötropeni süresinin 7 günden fazla olması.
- Karaciğer yetersizliği bulguları (ALT>5 kat) veya
- Böbrek yetersizliği bulguları ( kreatinin klirensi <30 ml/dk)
- 2-3 kür kemoterapi sonrasında hastalığı kontrol altına alınamamış kanserli hasta (özellikle lösemik hasta daha riskli)
- Pnömoni veya diğer kompleks enfeksiyonlar
- Son 2 ay içinde Alemtuzumab almış olması
- Grad 3- 4 mukozit
- MASCC risk indeks skoru <21

# **NCCN**

## **Low risk**

- Ateş geliştiğinde yatan hasta olmaması
- Hospitalizasyon gerektirecek akut komorbiditenin olmaması
- Beklenen ciddi nötropeni süresinin 7 günden az olması
- Performans skoru ECOG 0-1 olması
- Hepatik fonksiyonlarının normal olması
- Böbrek fonksiyonlarının normal olması
- MASCC risk indeks skoru  $\geq 21$

# **NCCN risk assessment**

## **Intermediate risk**

- Otolog Kök Hücre Nakli
- Lenfoma
- Kronik lenfositik lösemi
- Multiple miyeloma
- Pürin analogları ile tedavi nötropeni süresinin 7-10 gün sürecek olması

# MASCC SKORU

- Hastalık yükü (FN başlangıcında hastanın genel klinik durumu )
  - Semptom yok veya hafif – 5
  - Semptom orta derecede var – 3
  - Semptomlar ciddi – 0
- Komorbidite
  - Hipotansiyon yok (sistolik >90 mmHg) – 5
  - KOAH yok – 4
  - Solid tümör veya hematolojik malignite (öncesinde fungal enfeksiyon öyküsü yok) – 4
  - Parenteral sıvı gerektirecek dehidratasyon yok – 3
- Nötropenik ateş sendromu hastane dışında gelişmiş – 3
- Yaş <60 years – 2

# MASCC SKORU

- Skor  $\geq 21$  düşük risk
  - Ciddi medikal komplikasyon riski düşüktür ve evde oral ampirik antibakteriyel ilaçlar güvenlidir ve etkilidir. Ancak oral alım bozukluğu dehidratasyon gibi durumların olmaması, hastaneye heran ulaşabilecek olması gerekmektedir.
- Sensitivite ve spesitivitesi, pozitif ve negatif prediktivitesi kabaca %95'lerdedir.

# MASCC SKORU

- MASCC risk indeksi ölüm olasılığını öngörebilir:
  - $\leq 15$ : %29
  - $\geq 15$  but  $< 21$ : %9
  - $\geq 21$ : %2
- MASCC risk indeksi nötrojeni süresi yok. Halbuki nötrojeni süresi riski öngörmede değerli bir kriter.

# Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE)

- ECOG performans status  $\geq 2$  – 2 points
- KOAH – 1 point
- Kronik kardiyovasküler hastalık – 1 point
- Mukozit Grad  $\geq 2$  – 1 point
- Monosit  $< 200/\text{mcl}$  – 1 point
- Stress-induced hiperglisemi – 2 points

# Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE)

- Class I (low risk) – 0 points
- Class II (intermediate risk) – 1 to 2 points
- Class III (high risk) -  $\geq 3$  points

## – Komplikasyon oranları

- Class I'de %1.1
- Class II'de % 6.2
- Class III'de % 36

## – Mortalite oranları

- Class I'de % 0
- Class II'de % 0
- Class III'de % 3.1

# Düşük Riskli Hastalar

- Derin nötropeninin olmadığı (nötrofil $<100/\text{mm}^3$ ), Nötropeninin yedi gün içinde düzelmesinin beklendiği
- Hemodinamisi stabil
- Yaş  $<65$
- ECOG PS 0-1
- Karaciğer ve böbrek fonksiyonları stabil olan
- Eşlik eden hastalığı olmayan
- Genellikle solid tümörü olan hastalar
- Kateter giriş yeri enfeksiyonu olmaması
- Malign hastalığı kontrol altına alınmış olan
- Kanseri yükü çok olmayan
- Oral alımı iyi, mukoziti-dehidratasyonu olmayan.

# Yüksek Riskli Hasta

- Uzamış Nötropeni( >7 Gün Süren)
- Derin Nötropeni (Mns <100 Hücre/Mm<sup>3</sup>)
- Hemodinamik istikrarsızlık
- Yutmayı etkileyen ve ağır diyareye neden olan oral veya GIS mukozit
- Gastrointestinal semptomlar ( Karın ağrısı, bulantı, kusma veya diyare )
- Yeni başlayan mental durum değişikliği
- Düşkün hasta, yaşlı hasta
- Aktif komorbid hastalığı olan hasta (KOA, DM, Kalp Y ...)
- Kanser yükü fazla veya kontrol altında değil (KC, kemik, AC gibi multi organ tutulumu)
- İntravasküler kateter enfeksiyonu
- Yeni pulmoner infiltrat veya hipoksemi veya altta yatan kronik akciğer hastalığı
- Karaciğer yetmezliği (aminotransferaz >5 x normal)
- Böbrek yetmezliği (kreatinin klirensinin <30 ml/dak)
- Akut myeloid lösemi için indüksiyon kemoterapisi
- Allogeneik kök hücre nakli

# SONUÇ

Febril nötropeni sadece onkolojik veya hematolojik bir acil değildir

Febril nöropeni genel tıbbi bir acildir

Tanı erken koymalı – hemen kültürler alınmalı – risk grubuna göre ayaktan veya yatarak ampirik antibiyotik hemen başlanmalı

TEŞEKKÜRLER