

# **Febril Nötropenili Yüksek Riskli Hasta Yönetimi**

**Uzm.Dr.Gülşen YÖRÜK  
SBÜ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
EKMUD İstanbul Günleri  
02.01.2024**

# Sunum Planı

- Risk deęerlendirmesi
  - Önemi
  - Skorlama sistemleri
- Febril nötropeni (FN)li yüksek riskli hasta tanımı
- Empirik tedavi
- Profilaksi

# Risk Deęerlendirmesi

- Tüm FN'li hastalar, **ciddi komplikasyon** (ölüm dahil) gelişmesi açısından değerlendirilmelidir.
- Komplikasyon gelişimi ve prognozu belirleyen çok sayıda risk faktörü vardır.
- En kritik belirleyici **nötropeni süresi** ve **nötropeni derinlięidir**.

	Yüksek risk	Düşük risk
Nötropeni süresi	≥8 gün	0-7
Nötropeni derinlięi	≤100	

# Risk Deęerlendirmesi

- Empirik antibiyotik tedavisinin;
  - Nerede ? (hastanede mi ? Ayakta mı? )
  - Nasıl ? (İntravenöz mü ? Ağızdan mı ?)
  - Ne kadar süreverileceęini belirlemede önemlidir.

# Skorlama Sistemleri

- MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) skoru
- Talcott kuralları
- CISNE (Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia)

# MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) Skorlama Sistemi

	Özellikler	Puan
1	Febril nötropenin geliştiği dönemde hastanın <b>genel durumu</b> : Hiç semptomu yok veya hafif semptomları var Orta düzeyde semptomları var Ciddi düzeyde semptomları var	5 3 0
2	<b>Hipotansiyon</b> yok (sistolik basınç $\geq 90$ mmHg)	5
3	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ( <b>KOAH</b> ) yok	4
4	Solid tümör var veya hematolojik kanser var ama daha önce <b>funga enfeksiyon</b> geçirmemiş	4
5	Parenteral sıvı gerektirecek düzeyde <b>dehidratasyon</b> yok	3
6	Febril nötropeni ortaya çıktığı sırada <b>hastanede</b> yatmıyor	3
7	Hasta <b>60 yaşından</b> küçük	2

# MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) Skorlama Sistemi

- Toplam puan = 26
- $\geq 21$  puan alan hasta düşük riskli
- $< 21$  puan alan hasta yüksek riskli
- Düşük Risk = Komplikasyon gelişme olasılığı  $< \%10$
- Yüksek Risk = Komplikasyon olasılığı  $> \%10$
- Puanı  $< 21$  olan hastalarda komplikasyon gelişme riski  $> \%40$

# Talcott Kuralları

## Talcott ve arkadaşları tarafından önerilen sınıflama (1980)

Yüksek riskli	Grup1	<b>Halen hastanede yatan</b> ve kanser nedeniyle tedavi edilen hastalar
	Grup 2	<b>Hastane dışında</b> olan altta yatan hastalıkları remisyonda olan ancak ağrı, kusma gibi <b>belirgin semptomları olan</b> hastalar
	Grup 3	<b>Hastane dışında olan</b> , akut bir komorbid faktörü olmayan ancak <b>kanseri kontrol altında olmayan</b> hastalar
Düşük riskli	Grup 4	<b>Komplike olmayan</b> febril nötropenik hastalar.



# CISNE (Clinical Index of Stabil Febrile Neutropenia)

Değişkenler	Puan
Doğu Onkoloji Birliği Grubu performans durumu $\geq 2$	2
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	1
Kronik kardiyovasküler hastalık	1
Ulusal Kanser Enstitüsü Birliği Toksikite Kriteri mukozit derecesi $\geq 2$	1
Monositler $< 200/\mu\text{L}$	1
Strese bağlı hiperglisemi	2

# CISNE (Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia)

- Düşük risk 0
- Orta risk 1-2
- Yüksek risk  $\geq 3$
- Skor aralığı 0-8
- Hematolojik maligniteli hastalar için uygun değil

# Yüksek Riskli Hasta

- MASCC skoru <21
- Derin nötropeni (MNS <100 hücre/mm<sup>3</sup> ) ve beklenen nötropeni süresinin >7 gün olması
- CISNE skoru ≥3 (solid tümörü olan hastalarda)
- Eşlik eden komorbid durumlardan herhangi birinin varlığı:
  - Hemodinamik düzensizlik, şok,
  - Şiddetli ishal veya yutma güçlüğüne sebep olan oral veya gastrointestinal mukozitler,

# Yüksek Riskli Hasta

- Karın ağrısı, bulantı, kusma ve ishal dahil olmak üzere GIS'lar
- Yeni ortaya çıkan nörolojik değişiklikler ve değişen zihinsel durum,
- İnvasküler katater infeksiyonları (özellikle tünelli katater infeksiyonları),
- Yeni ortaya çıkan infiltratlar, hipoksemi veya altta yatan kronik akciğer hastalığı,
- Karaciğer yetmezliği (AST-ALT>5 kat fazla NÜS),
- Böbrek yetmezliği (CrCl<30 mL/dk),

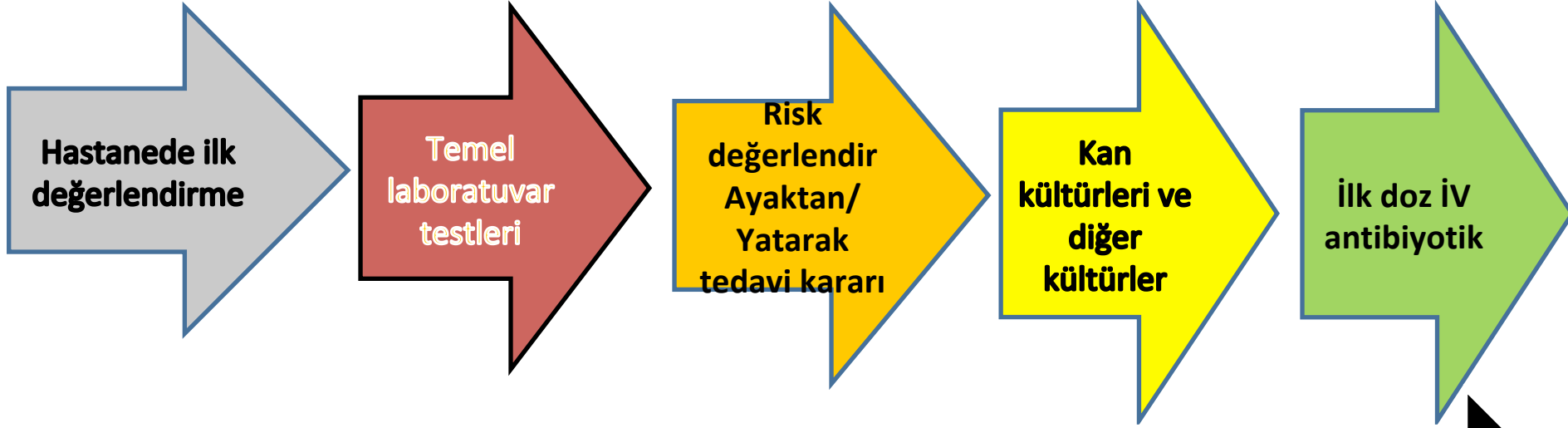
**2018 IDSA - ASCO Guideline. Outpatient Management of FN. J Clin Oncol 36:1443-1453.**

# Yüksek Riskli Hasta

IDSA kılavuzuna ilave olarak aşağıdaki faktörleri içerir.

- **Tam remisyona girmeyen lösemi** veya 2 kürden fazla KT sonrasında hastalık ilerlemesi gösteren lösemik olmayan herhangi bir kanser olarak tanımlanan **kontrolsüz ilerleyen kanser**
- Son 2 ay içinde belirli bir **bağışıklık ve/veya hedefe yönelik tedavilerin** (örn.alemtuzumab) kullanımı

2016 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2016 Jul;14(7):882-913.



**30-60 dakika**

**FN hastalarında ilk antibiyotik dozu ne zaman verilmelidir ?**

Bazı çalışmalarda antibiyotik başlama zamanı ile;

- Mortalite,
  - Hastanede yatma süresi
- arasında anlamlı bir ilişki vardır.

# Başlangıç ampirik anti-mikrobik tedavi spektrumu hangi etkenleri kapsamalıdır?

Başlangıç anti-mikrobik tedavi spektrumu aşağıdaki etkenleri kapsamalıdır:

- Enterobacteriaceae
- P.aeruginosa
- S.aureus
- Streptokoklar

Parenteral antibiyotikler

Piperasilin-tazobaktam

İmipenem

Meropenem

Sefepim

Seftazidim\*

Doripenem\*\*

Seftazidim-Avibaktam\*\*

Seftolozan-Tazobaktam\*\*

Sefozopran\*\*

\*\*FN olgularında ampirik tedavide etkinliği konusunda henüz veri yok

# Yüksek riskli hastalarda **dirençli mikroorganizma ile enfeksiyon riskini** artıran durumlar nelerdir ?

- Dirençli m.o. İle kolonizasyon
- Son bir ay içinde florokinolon veya geniş spektrumlu antibiyotik (3.kuşak SS) kullanılmış olması
- Ağır hastalar (son dönem kanser, sepsis, pnömoni)
- Hastane kökenli enfeksiyon
- Yoğun bakım ünitesinde takip
- Uzun süre ve/veya sık hastaneye yatış
- Üriner kateterizasyon
- İleri yaş



Başlangıç anti-mikrobik tedavi spektrumu aşağıdaki etkenleri kapsamalıdır:

- **Enterobacteriaceae**
- **P.aeruginosa**
- **S.aureus**
- **Streptokoklar**

Enfeksiyon odağı belirli olan hastalarda, bu etkenlere ilave olarak; başlangıç ampirik antibiyotik tedavisi öngörülen diğer etkenleri de kapsamalıdır.

- **Perianal apse:** Anaeroplara
- **Santral kateter:** MRSA

Yüksek riskli ve özellikle unstabil hastalarda, dirençli bakteriler ile kolonizasyon varsa; başlangıç ampirik antibiyotik tedavisi kolonizan etkenleri de kapsamalıdır.

**MRSA:**

- Vankomisin, Teikoplanin, Linezolid, Daptomisin

**VRE:**

- Daptomisin veya Linezolid

**ESBL pozitif**

**Enterobacteriaceae:**

- İmipenem veya Meropenem

**Karbapenem dirençli**

**Klebsiella:**

- Polimiksin-kolistin veya Tigesiklin

# Ampirik tedavi planlanırken hangi durumlarda **MRSA** kapsam içinde olmalıdır ?

FN başlangıç  
tedavisinde  
MRSA, VRE gibi  
dirençli Gram

Başlangıç Ampirik  
tedaviye  
Vankomisin\*\*\*  
eklenmesi gereken  
durumlar

Vankomisine Alternatif

**Linezolid**  
• Enfeksiyonundağı  
pnömoni ve yumuşak  
doku enfeksiyonları

2-3 gün içinde, kültürlerde Gram pozitif etken  
sinyali yoksa, Vankomisin kesilebilir.

Taban enfeksiyonu

uygun.  
• Pnömoni VERİLMEZ.

2010 IDSA Guideline. Freifeld et al. CID 2011:52

2018 German Guideline. W. J. Heinz. Ann Hematol (2017) 96:1775–1792

2018 Spain SEOM Guideline. Clinical and Translational Oncology (2019) 21:75–86

# Hangi durumlarda başlangıç **anti-psödomonal** tedavi **kombinasyon** şeklinde olmalıdır ?

ÇİD bakterilerle enfeksiyon oranı yüksek ünitelerde,  
özellikle yüksek riskli hastalarda;  
kültür sonuçları çıkana kadar  
başlangıç antibiyotik tedavi  
kombinasyon şeklinde verilebilir.

Meropenem + Amikasin

İmipemem + Amikasin

Meropenem+ Siprofloksasin

**Table 2**Potential *in vitro* activity of antibiotics against target carbapenem-resistant Gram-negative bacteria and approved indications

	CRAB	ESBLs	CRPA non-MBL	CRE non-CP	CRE-KPC	CRE-OXA-48	CRE-MBL	Current clinical indications/approval
<b>New antibiotics</b>								
Ceftolozane-tazobactam	No	Yes	Yes	No	No	No	No	FDA and EMA approved for cUTI, cIAI, HAP and VAP
Ceftazidime-avibactam	No	Yes	Yes	+/-	Yes	Yes	No	FDA and EMA approved for cIAI and cUTI, HAP and VAP, and (in EMA only) for the treatment Gram-negative infections in patients with limited treatment options
Meropenem-vaborbactam	No	Yes	No	+/-	Yes	No	No	FDA approved for cUTI, EMA approved for cUTI, HAP and VAP, and for the treatment Gram-negative infections in patients with limited treatment options
Imipenem-cilastatin/ relebactam	No	Yes	Yes	+/-	Yes	No	No	FDA approved for cUTI and cIAI; EMA approved for HAP and VAP and for BSI with a suspected respiratory source, and for the treatment Gram-negative infections in patients with limited treatment options
Plazomicin	No	Yes	+/-	Yes	Yes	Yes	+/-	FDA approval cUTI, EMA application withdrawn
Eravacycline	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	FDA and EMA approved for cIAI
Cefiderocol	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	FDA cUTI, HAP and VAP; EMA for the treatment of infections due to aerobic Gram-negative organisms in adults with limited treatment options
<b>Old antibiotics</b>								
Polymyxins	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	FDA: serious infections caused by susceptible strains, when less potentially toxic drugs are ineffective or contraindicated. EMA: treatment of serious infections due to aerobic Gram-negative pathogens in patients with limited treatment options
Aminoglycosides	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	EMA and FDA: for the treatment of a variety of bacterial infections
Fosfomycin iv	No	Yes	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	EMA: to treat serious infections when other antibiotic treatments are not suitable. FDA: under review
Aztreonam	No	No	+/-	No	No	No	+/-	EMA and FDA: for the treatment of infections caused by susceptible Gram-negative microorganisms
Tigecycline	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	Yes	EMA and FDA: complicated SSTI and IAI (FDA also CAP)
Temocillin	No	Yes	No	No	+/-	No	No	EMA and FDA: orphan drug status for the treatment of infections caused by <i>Burkholderia cepacia</i> in patients with cystic fibrosis

# Tedavi Süresi ???

- Ampirik tedavi devam eder.
- Kültür sonuçları ile tedavi revizyonu

## **Belirgin bir enfeksiyon odağı yok.**

- Ateş düştü, klinik düzeliyor, nötrofil sayısı  $\geq 500/\text{mm}^3$ :
- En az 48-72 saat klinik iyilik halinden sonra tedavi kesilebilir.

## **Spesifik enfeksiyon odağı mevcut:**

- Odağın standart tedavi süresine göre tedavi verilir.

# Tedavi Süresi ???

## **Klinik stabil, ama ateş devam ediyor:**

- Ayrıntılı değerlendirme (sorgu, muayene, lab. test, görüntüleme, mikrobiyolojik inceleme vs)
- İzleme devam: FN olgularında ateşin düşme süresi ortalama 4-5 gün !!!

## **Klinik stabil değil, ateş devam ediyor:**

- Yeni belirti bulgu varsa, ampirik antibiyotiklerin revizyonu yapılabilir.
- Başlangıç tedavisinin spektrumu yetersiz olabilir.
- Etkenler başlangıç antibiyotiklere dirençli olabilir.
- Tedavi değişikliği (eskalasyon) bu çerçevede planlanmalıdır.

## Ampirik antibiyotik tedavisi ne zaman sonlandırılmalıdır?

### Yüksek Riskli Hasta

**German  
Guideline  
2017**

**En az 7 günlük ateşsiz dönem sonunda kesilebilir.**

**Alternatif:** Kinolon profilaksisi ile devam edilebilir.

**ECIL**

**En az 3 gün klinik iyilik ve en az 48 saat ateşsiz dönem sonunda kesilebilir.**

**IDSA  
ESMO**

Nötrofil sayısı  $\geq 500/\text{mm}^3$  olana kadar devam edilmelidir.

**Alternatif:** Klinik olarak stabil hastada başlangıç antibiyotik tedavisi kesilip, nötrofil sayısı  $\geq 500/\text{mm}^3$  olana kadar oral kinolon profilaksisi verilebilir (IDSA 2010).

# Ampirik Antifungal Tedavi

5-7 gün

Uygun antibiyotik tedavisine rağmen;  
ateş devam ediyor/yeniden ortaya çıktı

## FN olgularında fungal etkenler

Candida

Aspergillus

Mucor

## Antifungal testler

- Akciğer Yüksek Rezolüsyonlu BT (HRCT)
- Galactomannan (serum)
- 1-3 Beta-D Glucan (serum)
- Aspergillus PCR (serum)

\*

Anti fungal tedavi alanlarda duyarlılık düşük

- Yalancı pozitiflik:
  - ✓ B-laktam antibiyotik,
  - ✓ Parenteral nutrisyon,
  - ✓ İntestinal mukozit
  - ✓ Kan ürünleri transfüzyonu



**Table 6** Recommendations for empirical antifungal therapy in high-risk neutropenic patients without prior *Aspergillus*-active antifungal prophylaxis and fever persisting for  $\geq 96$  h

	Level	Evidence
cAmB	D	I
ABLC	D	I
ABCD	D	I
L-AmB	A	I
Caspofungin	A	I
Itraconazole IV	C	I
Micafungin	C	I
Voriconazole	B	I

*c-AmB* conventional amphotericin B (= deoxycholate AmB), *ABCD* amphotericin B colloidal dispersion, *ABLC* amphotericin B lipid complex, *L-AmB* liposomal amphotericin B, *IV* intravenous

Öncesinde  
anti-fungal PROFİLAKSİ almıyor

L-AmB veya Caspofungin

Öncesinde  
anti-fungal (AZOL)  
PROFİLAKSİ alıyor

L-AmB veya Caspofungin

## Anti-BAKTERİYEL profilaksi kimlere verilmelidir?

**Yüksek riskli hastalara verilebilir.**

- Ciddi (nötrofil sayısı 100 altında) ve
- Uzun süreli ( $\geq 7$  gün) nötropeni beklenen

**Siprofloksasin veya Levofloksasin ile geniş tecrübe mevcut**

Levofloksasin oral viridans Streptekoklara etkili

- Ciddi mukozit varlığında tercih nedeni

## Florokinolon Profilaksisi

- İlk defa 2005 yılında ECIL toplantısında tartışıldı.
- 2007 yılında öneri yayınlandı.
- Gram negatiflerde %20 kinolon direnci olan popülasyonlarda bile etkin olduğu görüldü.
- Güncel **6 rehberin 5'i yüksek riskli hastalarda** kinolon profilaksisi öneriyor.
- Son yıllarda artan direnç nedeniyle öneri gözden geçirildi.

# Florokinolon Profilaksisi

## Avantaj

### **KDİ atak sayısını azaltıyor**

- KDİ insidansı zaten düşük ünitelerde bu etki anlamlı olmayabilir!
- Bir atak önlemek adına çok sayıda kişiye profilaksi vermek gerekebilir!

### **FN atak sayısını azaltıyor**

- FN nedeniyle başlanan geniş spektrumlu ampirik antibiyotik kullanımı azalıyor.

## Dezavantaj

- Mortalite değişmiyor.
- Kinolon dirençli veya ÇİD bakteri kolonizasyonu artıyor.
- Sadece birkaç çalışmada gösterildi !!!
- Gram negatif bakterilerde kinolon direnci artıyor.
- Kinolon kullanımı VRE, MRSA ortaya çıkması ile ilişkili

# Antifungal profilaksi kimlere verilmelidir?

- **İnaziv Candida enfeksiyonu açısından belirgin risk taşıyan hastalar**
  - Allojenik kök hücre nakli yapılan hastalar
  - Akut lösemi indüksiyon (remisyon/salvaj) KT alan hastalar
- **İnaziv Aspergillozis açısından belirgin risk taşıyan hastalar**
  - AML için yoğun KT alan hastalar
  - MDS

# Antiviral profilaksi kimlere verilmelidir ?

- **Herpes simpleks (HSV) seropozitif olan**
  - Allojenik kök hücre nakli yapılan hastalar
  - Akut lösemi indüksiyon (remisyon/salvaj) KT alan hastalara **asiklovir** profilaksisi verilmelidir.

# Kanser hastalarına grip aşısı yapılmalı mı ?

- Kanser tedavisi gören tüm hastalara inaktive aşı ile yıllık influenza aşısı;
  - KT başlamadan 2 hafta önce,
  - Son KT 'den >7 gün sonra
  - Hematopoetik kök hücre naklinden >6 ay sonra yapılmalıdır.

## Tedavide hematopoetik büyüme faktörlerinin (G-CSF veya GM-CSF) rolü nedir ?

- Beklenen ateş ve nötropeni süresinin  $\geq\%20$  olduğu hastalarda miyeloid koloni uyarıcı faktörlerin profilaktik kullanımı düşünülmelidir.
- Solid organ tümörü olan yaşlı, beslenmesi ve performansı zayıf, antibiyotik profilaksisi almayan, komorbiditesi olanlarda..



**SABRINIZ İÇİN TEŞEKKÜRLER**