

## Kanserli Nötropenik Hastalarda Antimikrobiyal Ajanların Kullanımı İçin 2002 Rehberi

M. Faruk Köse, MD, Burak Gültekin, MD.

### YÖNETİMSEL ÖZET

Bu makale, Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Topluluğu (IDSA) tarafından 10 yıl önce belirlenmiş olan nötropenik hastalarda açıklanamamış ateş tedavisinde antimikrobiyal ajanların kullanımı ile ilgili önerilerin, Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Topluluğu Ateş ve Nötropeni Rehberi Paneli tarafından güncellenmesi sonucu hazırlanmıştır.<sup>1</sup>

### Tanımlar

Ateş, tek bir oral ölçümde  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  veya  $\geq 1$  saat boyunca  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  sıcaklık artışı olarak tanımlanır. Nötropeni, nötrofil miktarının  $<500$  hücre/ $\text{mm}^3$  olması veya  $<500$  hücre/ $\text{mm}^3$  seviyesine düşecek bir azalma öngörülen  $<1000$  hücre/ $\text{mm}^3$  lük sayım olarak tanımlanmıştır.

### Başlangıç Değerlendirmesi:

Hastanın komplikasyonlar açısından düşük riskli olduğunu belirle; vancomycin tedavisine olan ihtiyacı belirle.

### Başlangıç Antibiyotik Terapisi:

**Oral yol.** Sadece düşük riskli erişkinler için; ciprofloksacin artı amoxicillin-clavulanate kullanın.

### Vancomycin ile monoterapi endike değildir.

Bu ajanlardan birini kullanın: cefepime veya ceftazidime, veya imipenem veya meropenem.

**Vancomycin olmaksızın ikili ilaç.** Bir aminoglikozid artı antipsödomonal penisilin, sefalosporin (cefepime veya ceftazidime) veya carbapenem.

**Vancomycin kullanım kriterleri varsa, vancomycin artı tekli veya ikili antibiyotik.** Aminoglikozidli veya aminoglikozidsiz olarak cefepime veya ceftazidime artı vancomycin; aminoglikozidli veya aminoglikozidsiz olarak carbapenem artı vancomycin; antipsödomonal penisilin artı aminoglikozid ve vancomycin.

### Tedavinin Birinci Haftası Boyunca Terapinin Değiştirilmesi:

**Hasta 3-5 gün arası afebril olursa.** Etiyolojik ajan tanımlanmışsa en uygun ilaç veya ilaçlar ile tedavi düzenlenir. Etiyolojik bir ajan tanımlanmamışsa ve başlangıçta düşük riskli olarak değerlendirilmişse ve oral antibiyotik tedavisi komplikasyon gelişmeksizin başlanmışsa aynı ilacı kullanmaya devam edin. Hasta başlangıçta düşük riskli ise ve komplikasyon gelişmeksizin intravenöz tedavi başlanmışsa, tedavi başlangıcından 48 saat sonra erişkinler için oral ciprofloksacin artı amoxicillin-clavulanate veya çocuklar için cefixime'e geçiş yapılabilir. Hasta başlangıçta yüksek riskli ise ve bir komplikasyon gelişmediyse, aynı intravenöz ilaçları kullanmaya devam edin.

**İlk 3-5 gün boyunca ateş devam ederse.** 3.günde terapiyi yeniden değerlendirin. Klinik olarak kötüleşme yoksa, aynı antibiyotiklere devam edin; kültürlerde organizma üretilmemişse vancomycin kullanımını durdurun. Progresif hastalık varsa, antibiyotikleri değiştirin. Hasta 5. günden sonra febril ise antibiyotik rejimini değiştirerek veya değiştirmeksizin bir antifungal ilaç ekleyin.

### Antibiyotik Terapisinin Süresi

**Hasta 3. günde afebril ise.** Takip eden 2 gün boyunca hastanın nötrofil sayımı  $\geq 500$  hücre/ $\text{mm}^3$  ise, belirlenmiş bir infeksiyon bölgesi tespit edilememişse ve kültürlerde pozitif sonuç yoksa, hasta  $\geq 48$  saat afebril olduğunda antibiyotik terapisini sonlandırın. 7. günde hastanın nötrofil sayımı  $< 500$  hücre/ $\text{mm}^3$  ise, hasta başlangıçta düşük risk grubunda ise, ve eşlik eden herhangi bir komplikasyon yok ise hasta 5-7 gün afebril olduğu zaman terapiyi sonlandırın. Hasta başlangıçta yüksek risk grubunda ise ve eşlik eden komplikasyonlar yok ise antibiyotik tedavisine devam edin.

**3. günde devam eden ateş.** Hastanın nötrofil sayımı  $\geq 500$  hücre/ $\text{mm}^3$  ise antibiyotik terapisini, nötrofil sayımının  $\geq 500$  hücre/ $\text{mm}^3$  olmasından itibaren 4-

5 gün sonra sonlandırın. Hastanın nötrofil sayımı  $< 500$  hücre/mm<sup>3</sup> ise, antibiyotik terapisini tekrar değerlendirin ve 2 hafta daha devam edin; hastalık bölgesi bulunmadıysa terapiyi tekrar değerlendirin ve sonlandırın.

### **Antiviral İlaçların Kullanımı**

Klinik veya laboratuvar olarak viral enfeksiyon kanıtı olmadığı sürece rutin kullanım için antiviral ilaçlar önerilmemektedir.

### **Granulosit Transfüzyonları:**

Granulosit transfüzyonları rutin kullanım için önerilmemektedir.

### **Koloni Stimule Edici Faktörlerin Kullanımı:**

Koloni stimule edici faktörlerin kullanımı rutinde önerilmemektedir, fakat hastanın gidişinde kötüleşme tahmin ediliyorsa bazı durumlarda kullanımı düşünülmelidir.

### **Afebril Nötropenik Hastalar İçin Antibiyotik Profilaksisi:**

*Pneumocystis carinii* pnömoniti profilaksisinde trimetoprim-sulfametoksazol kullanımı dışında, antibiyotik profilaksisi antibiyotik rezistansı gelişimi nedeniyle rutin olarak kullanılmamalıdır. Flukonazol ile antifungal profilaksi ve asiklovir veya gansiklovir ile antiviral profilaksi allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonuna gidecek hastalar için kullanılmalıdır.

### **GİRİŞ**

Bu makale, Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Topluluğu (IDSA) tarafından 10 yıl önce belirlenmiş ve 1997 yılında gözden geçirilmiş olan nötropenik hastalarda açıklanamamış ateş tedavisinde antimikrobiyal ajan kullanımı ile ilgili önerilerin, Amerika Bulaşıcı Hastalıklar Topluluğu Ateş ve Nötropeni Rehberi Paneli tarafından güncellenmesi sonucu hazırlanmıştır<sup>1</sup>. Amaç, kanserli ya da altta yatan myelosupresif hastalıklı febril nötropenik hastaların tedavisinde intörnlere, pediatristlere ve aile hekimlerine yardımcı olmaktır. Ana hatlar onkoloji ve enfeksiyöz hastalıklar uzmanlarından oluşan bir grup tarafından hazırlanmış, çalışma dışında tutulan bilgi sahibi bir grup pratisyen tarafından gözden geçirilmiş, Pratik Ana Hatlar Komitesi tarafından onaylanmış ve yayınladığı haliyle IDSA tarafından onaylanmıştır.

Unutulmamalıdır ki bu ana hatlar genel olarak belirlenmiştir ve bireysel olarak hastanın özelliklerine, enfeksiyonun tipine, hastaların tedavi edildiği durumlara, altta yatan nötropeni nedenine, antimikrobiyal duyarlılık paternlerine ve beklenen iyileşme zama-

nına göre bireysel olarak düzenlenmelidir. Öneriler, mümkünse, bilimsel yayınlara ve ulusal veya uluslararası toplantılarda kabul görmüş bilgilere dayandırılmalıdır. Bilimsel veri yetersizliğine bağlı olarak kesin bir tavsiyede bulunulmadığı durumlarda, nötropenik hastaların tedavisinde yoğun tecrübe sahibi olan IDSA Ana Hatlar Paneli önerilerine başvurulabilir. Bu ana hatlar, temel olarak hematopoietik ve lenfoproliferatif malignansiler konusundaki tecrübe ve bilgilerden yararlanılarak ortaya konulmuşsa da, genel olarak neoplastik hastalıklı tüm febril nötropenik hastalara uygulanabilir.

1997 rehberinde tanımlanan değerlendirme sisteminin kullanımı ile belirli bir önerinin veya ifadenin geçerliliğinin tahmini ile ilgili girişimlerde bulunulmuştur<sup>1</sup> (Tablo 1). A-E derecelendirmesi önerinin gücünü ve Roma rakamları ile I-III ise kanıtın kalitesini belirler. Bu derecelendirmeler, özel bir tavsiyeden hemen sonra parentez içinde yazılır.

Febril nötropenik hastaların tümüne spesifik bir şemanın, spesifik bir ilaç veya ilaç kombinasyonunun ve spesifik bir tedavi periodunun eşit olarak uygulanamayacağını vurgulamak isteriz. Mümkün olduğu durumlarda immünkompromize hastalardaki enfeksiyonlar konusunda deneyimli bir enfeksiyöz hastalıklar uzmanına danışılmalıdır.

23 sayfalık 1997 rehberindeki<sup>1</sup> öneri ve bilginin çoğu hala geçerlidir. Yeni rehberin daha kullanıcı dostu olması amacıyla 1997 versiyonundaki bazı temel bilgiler ve referanslar dahil edilmemiştir. Nötropenik hastalarda ilaçlara bağlı allerjik reaksiyonlar ve yan etkilerin yönetimi ile ilgili veriler kısıtlı olduğu için burada bahsedilmemiştir. Nötropenik olmayan hastalar için geçerli genel prensipler, nötropenik hastalar için de geçerlidir.

### **NÖTROPENİK KONAĞIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ**

Febril nötropenik hastaların en az yarısında tanımlanabilmiş veya gizli bir enfeksiyon ve nötrofil sayımı  $< 100$  hücre/mm<sup>3</sup> olan hastaların en az beşte birinde bakteriyemi vardır. Bakteriyemiye yol açan organizmalar Tablo 2'de listelenmiştir. Mantarlar özellikle geniş spektrumlu antibiyotik kullanan nötropenik ateşli hastalarda yaygın bir ikincil enfeksiyon nedenidir ve aynı zamanda birincil enfeksiyona da neden olabilirler.

İnfeksiyonların birincil anatomik bölgesi, kanser kemoterapisi nedeniyle oluşmuş mukozal hasar ile fırsatçı organizmaların invazyonu sonucu, sindirim sistemidir. Benzer şekilde vasküler kateter uygulaması gibi invaziv işlemler de enfeksiyöz organizmalar için vücut içine giriş yeri sağlar.

**Tablo 1.** Klinik rehberlerde derecelendirme önerisi için Amerika İnfeksiyöz Hastalıklar Topluluğu-Birleşik Devletler Halk Sağlığı Servisi Derecelendirme Sistemi

Kategori, derece	Tanım
<b>Önerinin gücü</b>	
A	Kullanım için öneriyi destekleyecek iyi derecede kanıt
B	Kullanım için öneriyi destekleyecek orta seviyede kanıt
C	Kullanım için öneriyi destekleyecek zayıf kanıt
D	Kullanıma karşı öneriyi destekleyecek orta derecede kanıt
E	Kullanıma karşı öneriyi destekleyecek iyi derecede kanıt
<b>Kanıtın niteliği</b>	
I	≥ 1 uygun şekilde randomize edilmiş, kontrollü deneme kanıtı
II	≥ 1 randomizasyon olmaksızın iyi kurgulanmış klinik deneme; cohort veya vaka-kontrollü analitik çalışmalar (tercihen >1 merkezde yapılmış); çoklu zaman serileri; veya kontrollü olmayan deneylerden elde edilen dramatik sonuçlar
III	Klinik tecrübeye, tanımlayıcı çalışmalara veya uzman kurullarının raporlarına dayanan saygıdeğer otörlerin düşüncelerine dayanan kanıt

### Tanımlar

**Ateş.** En açık tanım ile normalden fazla sıcaklık febril bir durumu tanımlar. Pratikte, çevresel etkenlerin yokluğunda, tek bir oral ölçümde  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  veya  $\geq 1$  saat boyunca  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  sıcaklık artışı olarak tanımlanır.  $\geq 1$  saat süresince  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  sıcaklık artışı febril bir durumu tanımlar.

**Nötropeni.** Nötrofil sayımı  $<1000$  hücre/ $\text{mm}^3$  seviyesine düştüğü zaman, frekansı ve ciddiyeti nötrofil sayısı ile ters orantılı olacak şekilde enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılık gözlenir<sup>2-4</sup>. Nötrofil sayımı  $<500$  hücre/ $\text{mm}^3$  olan hastalar, nötrofil sayımı  $<1000$  hücre/ $\text{mm}^3$  olan hastalara ve benzer şekilde nötrofil sayımı  $\leq 100$  hücre/ $\text{mm}^3$  olan hastalar da nötrofil sayımı  $<500$  hücre/ $\text{mm}^3$  olan hastalara oranla belirgin olarak daha yüksek enfeksiyon riski altındadırlar. Dolaşımdaki nötrofil sayısı kadar, nötropenin süresi de enfeksiyonun önemli bir belirleyicidir<sup>2-5</sup>. Nötrofil sayısında aşırı düşme ve dirençli nötropeni (10 gün boyunca nötrofil sayımı  $<500$  hücre/ $\text{mm}^3$ ) enfeksiyon için major risk faktörleridir. Nötrofil sayımlarındaki niceliksel değişimlere ek olarak, fagositik işlev anormallikleri veya bağışıklık yanıtındaki diğer eksiklikler nötropenik konakta enfeksiyon riskini daha fazla arttıran risk faktörleridir.

### DEĞERLENDİRME

Özellikle eşlik eden anemi varlığında, ciddi nötropenik hastalarda inflamasyon belirtisi ve bulguları minimaldir veya gözlenmez<sup>6</sup>. Bakteriyal bir enfeksiyon sonucu, yüzeysel enfeksiyonu olan bir hastada induras-

yon, eritem ve püstül oluşumu gibi tipik sellülit bulguları olmaksızın bir cilt enfeksiyonu, radyografide belirgin bir infiltrasyon izlenemeyen pulmoner bir enfeksiyon, beyin omurilik sıvısında pleositoz olmaksızın menenjit ve pyuri olmaksızın idrar yolu enfeksiyonu görülebilir. Belirti ve bulgular çok silek de olsa, sıklıkla infekte olan bölgelerdeki ağrı yakınması ayrıntılı bir incelemeyi gerektirmektedir. Bu bölgeler periodontiyum, farinks, alt esofagus, akciğerler, perine (anüs dahil), göz (fundus) ve kemik iliği aspirasyon bölgeleri, vasküler kateter giriş bölgeleri ve tırnakların çevresindeki dokuları da içerecek şekilde deri olarak sayılabilir.

Bakteriyal ve fungal kültürler için örnekler derhal alınmalıdır. IDSA İntravasküler Kateter İlişkili Enfeksiyonlar Öneri Grubu da dahil olmak üzere bazı otörler tarafından, santral venöz kateter varlığında kateter lümeni ve periferik venlerden  $\geq 1$  kan örneği alınması önerilmektedir<sup>7</sup>. Diğer araştırmacılar sadece santral venöz kateterden bir kan örneği alınmasının yeterli olduğuna inanmaktadırlar. Rutin kullanımda tüm hastalara önerilmemekle birlikte, özellikle kateter ilişkili enfeksiyon şüphesi olan, santral ve periferik venöz kateterlerden örnek alınan hastalarda karşılaştırma amacıyla niceliksel kan kültürleri çalışılabilir<sup>7,10</sup>. Yüksek dereceli bakteriyemi ( $>500$  cfu/mL) düşük dereceli bakteriyemiye oranla daha yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir<sup>11</sup>. Kültürden bakteriyal ve fungal kolonilerin ayrıştırılabilmesi kullanılan kültür sistemi<sup>12</sup> ve alınan kanın hacmine bağlıdır<sup>13</sup>. Mikrobiyoloji tanı laboratuvarlarının özellikle nötropenik konakta

infeksiyon nedeni olabilen organizmaların tanınmasına yönelik yeni teknolojik gelişmeleri takip etmeleri gereklidir. Eğer bir kateter giriş yerinde inflamasyon ve akıntı varsa, buradan alınan sıvı Gram boyama ile incelenmeli ve bakteri ve fungus için kültürler alınmalıdır. Bu tür lezyonlar persistan veya kronik ise, non-tüberküloz mycobacteriumlar için boyama ve kültürler çalışmalıdır<sup>14</sup>.

Lezyon veya hastalık sürecine ait bulguların yokluğunda rutin olarak anterior nazal, orofarinks, idrar ve rektum kültürlerinin alınmasının yararlılığını gösteren çok az klinik çalışma mevcuttur. Bunun yanında infeksiyon kontrol amacıyla, anterior nazal örneklerin kültürlerinde metisilin rezistan Staphylococcus aureus, penisilin rezistan pnömokok veya Aspergillus türleri ve rektal örnek kültürlerinde Pseudomonas aeruginosa, çoklu-ilaç rezistan gram negatif basil veya vancomycin rezistan enterokok üretilebilir. Bu sonuçlar toplu olarak infeksiyon kontrolünde yararlı olabilir. Kültürde Candida tropicalis üremesi, bu mantara bağlı takip eden infeksiyonlar için yüksek risk ile ilişkilidir<sup>15</sup>.

İnfeksiyöz etiyolojiye sahip olduğuna inanılan diyare yönetiminde, "IDSA İnfeksiyöz Diyare Öneri Grubu" önerileri göz önünde bulundurulmalıdır<sup>16</sup>. İdrar yolu infeksiyonu belirti ve bulguları varsa, idrar kateteri mevcutsa veya idrar analiz sonuçları normal değilse idrar örneklerinden kültür gönderilmelidir. Rutin olarak önerilmemesine karşın santral sinir sistemi (SSS) infeksiyonu kuşkusunda, trombositopeni de yoksa, serebrospinal sıvı örnekleri incelenmelidir. Solunum sistemi ile ilgili belirti ve bulguların varlığında göğüs radyogramları alınmalıdır. Bazı otoriteler tarafından solunum sistemi bulguları bulunmasa bile ayaktan tedavi edilmesi planlanan tüm hastalardan göğüs radyogramları istenmesi önerilmektedir. Nötropenik hastalardan, daha sonra gelişebilecek solunum yolu infeksiyonu veya infiltrasyonu için önceden bir kontrol göğüs radyogramı istenmesi yararlı, fakat rutin kullanım için fiyat yarar oranı düşük bir yöntemdir. Normal göğüs radyogramına sahip febril nötropenik hastaların yarısında yüksek çözünürlüklü BT ile pnömoni bulgusu saptanabilir<sup>17</sup>. İnfekte olmuş şüpheli deri lezyonlarından sitolojik çalışma, Gram boyama ve kültür için aspirasyon veya biyopsi yapılmalıdır<sup>18</sup>.

Destek tedavisini yönlendirmek ve olası ilaç toksisitesi için tam kan sayımı ve serum kreatinin ve üre nitrojen seviyeleri çalışılmalıdır. Yoğun antibiyotik tedavisi süresince en azından her 3 günde bir kez bu testler çalışılmalıdır. Amfoterisin B gibi bazı ilaçların kullanımında serum kreatinin ve elektrolit seviyeleri daha sıkı takip edilmelidir. Hepatosellüler hasar şüphesi olan hastalarda serum transaminaz düzeyi izlen-

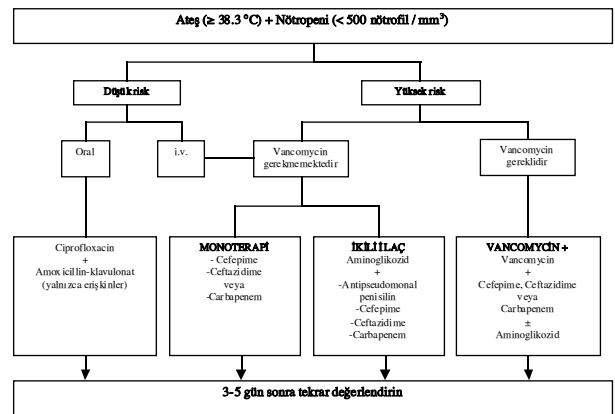
melidir. Klinik uygulamada ilişkisi kanıtlanmamış olmasına rağmen bakteriyemili nötropenik ateşli hastalarda dolaşımdaki C-reaktif protein, IL-6, IL-8 ve prokalsitonin düzeyleri etkilenebilir<sup>19-22</sup>.

**İnceleme için öneriler.** Başlangıç incelemesi ayrıntılı bir fizik muayene, tam kan sayımı, serum kreatinin, üre nitrojen ve transaminazlar ve kan kültürlerini (periferik ven ve/veya kateterlerden alınan örneklerden) içermelidir. Solunum sistemi bulgu ve belirtileri olan veya ayaktan tedavi planlanan hastalardan göğüs radyogramı istenmelidir (B-III).

### BAŞLANGIÇ ANTİBİYOTİK TERAPİSİ

Nötropenik hastalarda infeksiyon gelişimi hızlı olabileceğinden, başlangıçta erken bakteriyal infeksiyonlu bu tip hastalar infekte olmamış hastalardan kolayca ayırt edilemediğinden ateş varlığında nötropenik hastaların tümüne ampirik antibiyotik terapisi uygulanmalıdır (Şekil 1). İnfeksiyon ile uyumlu belirti ve bulguları olan afebril nötropenik hastalara da febril nötropenik hastalarda olduğu gibi ampirik antibiyotik terapisi uygulanmalıdır.

Son zamanlarda bazı merkezlerde gram-negatif oranlarda artış gözlenmekle birlikte, mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış infeksiyonların ~% 60-70'inden gram-pozitif organizmalar (Tablo 2) sorumludur. Bazı gram-pozitif organizmalar metisilin-rezistan ve sadece vancomycin, teicoplanin (Birleşik Devletler'de bulunmamaktadır), quinipristin-dalfopristin ve linezolidde duyarlı olabilir. Bunlar genellikle yavaş seyirli infeksiyonlardır (koagülaz-negatif stafilokoklar, vancomycin rezistan enterokoklar veya Corynebacterium jeikeium gibi) ve spesifik terapinin uygulanmasında-



**Şekil 1.** Febril nötropenik hastalarda başlangıç yönetim algoritması. Düşük riskli hastalar için skorlama sistemi için Tablo 3 ve 4'e bakın. Carbapenem, imipenem veya mero-penem.

**Tablo 2.** Nötropenik hastalarda febril atakların bakteriyal nedenleri.

<i>Gram pozitif koklar ve basiller</i>	Neisseria türleri
Stafilokok türleri	Moraxella türleri
Koagülaz pozitif (Staphylococcus aureus)	Eikenella türleri
Koagülaz negatif (S.epidermidis ve diğerleri)	Kingella türleri
Streptokok türleri	Gardnerella türleri
Streptococcus pneumoniae	Shigella türleri
Streptococcus pyogenes	Erwinia türleri
Viridans grubu	Serratia marcescens
Enterococcus faecalis/faecium	Hafnia türleri
Corynebacterium türleri	Flavimonas oryzihibitan
Bacillus türleri	Achromobacter xylosoxidans
Listeria monocytogenes	Edwardsiella türleri
Stomatococcus mucilaginosus	Providencia türleri
Lactobacillus rhammesus	Morganella türleri
Leuconostoc türleri	Yersinia enterocolitica
<i>Gram negatif basiller ve koklar</i>	Capnocytophaga türleri
Escherichia coli	Alcaligenes xylosoxidans
Klebsiella türleri	Vibrio parahaemolyticus
Pseudomonas aeruginosa	Chryseobacterium meningosepticum
Enterobacter türleri	Burkholderia cepacia
Proteus türleri	Fusobacterium nucleatum
Salmonella türleri	Leptotrichia buccalis
Haemophilus influenza	Methylobacterium türleri
Acinetobacter türleri	<i>Anaerobik koklar ve basiller</i>
Stenotrophomonas maltophilia	Bacteroides türleri
Citrobacter türleri	Clostridium türleri
Flavobacterium türleri	Fusobacterium türleri
Chromobacterium türleri	Propionibacterium türleri
Pseudomonas türleri (P.aeruginosa dışında)	Peptococcus türleri
Legionella türleri	Veilonella türleri
	Peptostreptococcus türleri

ki birkaç günlük gecikmenin hospitalizasyon süresini uzatma dışında hastaya olumsuz bir getirisi yoktur<sup>23,24</sup>. Bazı gram-pozitif bakteriler (S. aureus, viridans streptokoklar ve pnömokoklar) uygun tedavi edilmezlerse fulminan infeksiyonlara yol açarak ciddi komplikasyonlar ve ölüm ile sonuçlanabilirler. Özellikle P. aeruginosa, Escherichia coli ve Klebsiella türleri (Tablo2) gibi gram-negatif basiller infeksiyon nedenleri olarak önemlerini korumaktadırlar ve seçilmiş antibiyotikler ile tedavi edilmelidirler<sup>25-29</sup>. Her ne kadar fungal infeksiyonlar genellikle süperinfeksiyon şeklinde görülseler de, bazı durumlarda Candida türleri ve diğer bazı funguslar birincil infeksiyon nedeni olabilirler.

Başlangıç antibiyotik rejiminin seçiminde aynı hastanede diğer hastalardan izole edilen bakterilerin tipi, görülme sıklığı ve antibiyotik duyarlılığı göz

önünde bulundurulmalıdır. Bazı antibiyotiklerin kullanımı, ilaç allerjisi veya organ disfonksiyonu (renal veya hepatik gibi) nedeni ile kısıtlanabilir. Additif renal toksisite nedeniyle cisplatin, amphotericin B, vancomycin ve aminoglikozidlerin birlikte kullanımından mümkünse kaçınılmalıdır<sup>30</sup>. Terapötik başarı veya toksisitenin değerlendirilmesinde yararlı ise ilacın plazma konsantrasyonunun monitorize edilmesi gerekebilir (örneğin aminoglikozidler).

Lokal giriş bölgesinde infeksiyon veya kateter ilişkili bakteriyemi varlığında bile vasküler erişim araçları (Hickman-Broviac kateterleri veya subkütan portlar gibi) antibiyotik terapisi süresince yerinde bırakılabilir (A-II). Kateter ilişkili infeksiyonların en sık nedeni S. aureus ve koagülaz-negatif stafilokoklardır<sup>31,32</sup> ve bu tür infeksiyonlar bir tünel infeksiyonu oluşmadığı sürece sıklıkla kateterin çıkarılmasına gerek olmadan pa-

renteral antibiyotik tedavisine cevap verir (B-II)<sup>31</sup>. Etiyolojiye bağlı olmaksızın, eğer infeksiyon tekrarlayıcıysa veya 2-3 günlük tedavi ile cevap alınmazsa kateterin çıkarılması gerekirse de, koagülaz-negatif stafilokokkal kateter ilişkili infeksiyonlar sadece antibiyotik tedavisine en az komplikasyonla cevap verirler. Subkütan tünel oluşumu veya periportal infeksiyon, septik emboli, kateter ilişkili hipotansiyon veya bütünlüğünü yitirmiş kateter varlığı kateter çıkarılması ve uygun antibiyotiklerin başlanması için indikasyonlardır (A-II)<sup>33</sup>. Atipik mikobakteriyal infeksiyonlu hastalarda kateterin çıkarılması sonrası infekte dokunun debridmanı önerilir. *Bacillus türleri*, *P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *C. jeikeium* veya vancomycin rezistan enterokoklar ve *Candida türlerine* bağlı fungemi<sup>7</sup> sıklıkla antimikrobiyal tedaviye zayıf cevap verirler ve bu nedenle mümkünse kateterin çıkarılması önerilir. *Acinetobacter türleri* de sıklıkla infekte kateterin çıkarılmasını gerektirir (C-III).

Bazı araştırmacılar tarafından sistemik tedaviye ek olarak antibiyotik impregne edilmiş kateterlerin kullanımı, etkilenmiş kateter lümenine antibiyotik infüzyonu, çoklu lümenli kateterlerde antibiyotik solüsyonunun rotasyonu ve antibiyotik içeren heparin-kilit solüsyonu (antibiyotik kilit tedavisi) kullanımı önerilmiştir. Bu uygulamalar tartışmalıdır ve hiçbiri tüm hastaların kullanımı için standart uygulamada önerilemez. Seçilmiş uygulamalarda, IDSA, American College of Critical Care Medicine ve Amerika Epidemiyolojik Sağlık Topluluğu tarafından ortaklaşarak oluşturulmuş intravasküler kateter ilişkili infeksiyonlar 2001 önerilerine uyulabilir<sup>7</sup>. Kateterlerde vancomycin rutin olarak kullanılmamalıdır. Kateter ilişkili infeksiyonlarda ek olarak rutin ürokinaz kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

1970'li yıllarda yoğun çalışmalara rağmen nütropenili febril ateşli hastaların başlangıç tedavisinde kullanılmak üzere bir ampirik terapötik yaklaşım önerilememiştir. Bulaşıcı hastalıkların tanımlarındaki farklılıklar ve tedaviye cevap kriterlerinin çok değişken olması nedeniyle yapılan çalışmaların sonuçları sıklıkla karşılaştırılamamıştır<sup>34,35</sup>. Her ne kadar infeksiyon kontrolünde birçok antibiyotik rejiminin minimal toksisite ile etkin olduğu genel kabul görmüşse de, infeksiyonların lokal yayılım özellikleri ve antibiyotik duyarlılıkları temel alınarak, yine toksisite minimum seviyede tutularak parasal gider en aza indirilebilir. Örneğin değişik merkezlerde yapılmış birçok çalışma tüm  $\beta$ -laktam antibiyotiklerin eşit derecede etkili olmadığını göstermiştir. Bazı sağlık kurumlarında gram-negatif basiller arasındaki antibiyotik rezistansı bazı  $\beta$ -laktam antibiyotiklerin etkinliğini sınırlayabilir<sup>36-38</sup>.

### Oral Antibiyotikler ve Ayaktan Hasta Yönetimi İçin Risk Seviyesi

Dikkatle seçilmiş erişkin nütropenik febril ateşli hastaların yalnızca oral antibiyotikler ile tedavisi düşük komplikasyonlara sahip olması nedeniyle uygun olabilir<sup>39-53</sup> (A-I). Genelde antibiyotiklerin oral yol ile kullanımı sadece bakteriyal infeksiyon odağı olmayan ve ateş dışında sistemik infeksiyon belirti ve bulguları (titreme, hipotansiyon gibi) bulunmayan hasta grubu için düşünülebilir. Antibiyotiklerin oral yol ile kullanımını destekleyen birçok çalışma her ne kadar hospitalize edilmiş hasta gruplarında yapılmışsa da, ayaktan yönetim uygulanan bazı hastalar da reçete edilen ilaçları güvenilir şekilde alabilmektedir<sup>43,45</sup>. Yakın gözlem ve tıbbi bakıma 7 gün ve 24 saat ulaşılabilir olması gereklidir. Birçok hasta ve kurum için ayaktan hasta yönetimi uygun değildir. Düzeltilen fagosit sayımları olan hastalar, azalan fagosit sayımları olan veya kemik iliğinde düzelme belirtisi olmayan hastalara göre genellikle ayaktan hasta yönetimi için daha uygundur.

Febril nütropenik ciddi infeksiyonlu hastaların kontrollü çalışmaları ile belirlenmiş düşük risk yönünden değerlendirilebilir kriterleri Tablo 3'te listelenmiştir<sup>4, 42-53</sup>. Bu özellikler ayaktan hasta takibi seçiminde rehber olarak kullanılabilir. 1139 febril ve nütropenik malignensili hastayı içeren güncel bir uluslararası çalışmada hastanın ateş ile başvurduğu anda, mortaliteyi de içerecek şekilde, düşük riskli hastaların tanımlanabilmesi için bir skorlama sistemi geliştirilmiştir<sup>50</sup>. Komplikasyonlar açısından daha düşük risk ve daha olumlu sonuç sıralanan faktörler ile ilişkilidir ( $P<0.001$ ): <60 yaş (çocuklar dahil değildir), kısmi veya tam remisyonda olan kanser, hastalık ile ilgili semptom olmaması veya hafif-orta derecede semptom olması, ateş ortaya çıktığında hasta ayaktan yönetim ile takip ediliyorsa, <39°C ateş, göğüs radyogramlarında normal bulgular, hipotansiyonun olmaması, solunum hızının  $\leq 24$  soluk/dakika olması, kronik akciğer hastalığının olmaması, diyabet olmaması, konfüzyon veya diğer mental durum değişikliklerinin olmaması, kan kaybının olmaması, dehidrasyon olmaması, fungal infeksiyon olmaması ve ateş başlangıcından 6 ay öncesine kadar antifungal terapi almamış olmak. Uygunluğu test edilmek üzere 7 parametre değerlendirilerek bir risk-indeks skoru geliştirilmiştir (Tablo 4).  $\geq 21$  risk-indeks skoru düşük riskli hastayı %91 pozitif prediktif değer, %68 spesifisite ve %71 sensitivite ile belirler. Bu çalışma daha önce Talcott ve ark.<sup>51</sup> tarafından yapılmış çalışmaları destekler. Bu sistemdeki veriler infant ve çocukları içermez.

Yakın zamanda Klassen ve ark.<sup>46</sup> prospektif olarak ateş ve nütropenili pediatrik onkoloji hastaları için

**Tablo 3.** Nötropenik hastalar arasında ciddi infeksiyon için düşük riskli olan hastaları belirleme faktörleri.

Mutlak nötrofil sayımı $\geq 100$ hücre/mm <sup>3</sup>
Mutlak monosit sayımı $\geq 100$ hücre/mm <sup>3</sup>
Göğüs radyogramlarında normal bulgular
Normale yakın hepatik ve renal fonksiyon testleri
Nötropeni süresinin <7 gün olması
<10 günde nötropeni rezolüsyonu beklentisi
İntravenöz kateter giriş yeri infeksiyonu olmaması
Kemik iliği iyileşmesinin erken belirtileri
Remisyonda malignansı
En yüksek ateş değeri <39°C
Nörolojik veya mental değişikliklerin olmaması
Hastalık bulgusu olmaması
Abdominal ağrı olmaması
Eşlik eden hastalık komplikasyonlarının olmaması*

\*Belirgin eşlik eden durumlar (şok, hipoksi, pnömoni veya diğer derin-organ infeksiyonları, kusma veya diyare gibi)

**Tablo 4.** Başlangıçta ateş ile prezente olan düşük riskli febril nötropenik hastaların tanımlanması için skorlama indeksi.

Özellikler	Skor
Hastalığın yaygınlığı <sup>a</sup>	
Belirti yok	5
Hafif derecede belirtiler	5
Orta derecede belirtiler	3
Hipotansiyon olmaması	5
Kronik obstrüktif pulmoner hastalık olmaması	4
Solid tümör olması veya fungal infeksiyon olmaması	4
Dehidrasyon olmaması	3
Ateş başlangıcı sırasında ayaktan yönetim altında olması	3
<60 yaş <sup>b</sup>	2

<sup>a</sup> Sadece 1 ögeyi seçin

<sup>b</sup>  $\leq 16$  yaştaki hastaya uygulamayın. Başlangıç monosit sayımının  $\geq 100$  hücre/mm<sup>3</sup>, eşlik eden hastalık olmaması ve normal göğüs radyogramları belirgin bakteriyal infeksiyon açısından düşük riskli çocuğu belirlemede kullanılır.

klirik prediktif kuralları gözden geçirmiş ve düzenlemiştir. Başlangıç mutlak monosit sayısının  $\geq 100$  hücre/mm<sup>3</sup>, eşlik eden hastalık olmaması ve normal göğüs radyogram bulguları ile başvuran çocuk belirgin bakteriyal infeksiyonlar açısından en az riske sahiptir.

Başlangıçta ayaktan hasta yönetimine başka bir seçenek olarak, başvuru sırasında intravenöz antibiyotik terapisi başlanmış, fulminan infeksiyon ekarte edilmiş ve başlangıç kültür örnek sonuçları çıkmış olan bazı seçilmiş hastalarda ayaktan hasta yönetimine geçilebilir<sup>52,53</sup>.

### İntravenöz Antibiyotikler ile Tedavi

Antibiyotik seçiminde ilk basamak, hastanın oral veya intravenöz antibiyotikler ile yatarak veya ayaktan yönetimine karar vermektir (Şekil 1).

Burada intravenöz antibiyotik terapisi için benzer etkiliklere sahip, bazı özel durum ve hastalarda daha uy-

gun olabilecek 3 genel şema önerilmiştir. Bunlar şöyle sıralanabilir: tek ilaç terapisi (monoterapi), glikopeptid (vancomycin) içermeyen ikili ilaç terapisi ve glikopeptid (vancomycin) ile tekli veya ikili ilaç terapisi.

**Tekli İlaç Terapisi (monoterapi).** Nötropenik hastalarda komplike olmamış ateş ataklarının ampirik tedavisinde monoterapi ve çoklu ilaç terapisini karşılaştıran birçok çalışmada belirgin fark bulunamamıştır<sup>54-71</sup> (A-I). Üçüncü veya dördüncü kuşak sefalosporin (ceftazidime veya cefepime) veya carbapenem (imipenem-cilastatin veya meropenem) monoterapide başarılı olarak kullanılabilir<sup>68, 72, 73-78</sup>. Geniş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz veya tip 1  $\beta$ -laktamazların ceftazidime ile monoterapide ilacın etkinliğini azalttığı klinisyen tarafından hatırlanmalıdır<sup>36</sup>. Ceftazidimin aksine cefepime, imipenem-cilastatin ve meropenem viridans streptokok ve pnömokoklara karşı mükemmel etkinlik gösterir. Ceftazidime monoterapisine oranla cefe-

pime kullanımında vancomycin gereksiniminin daha az olduğu gösterilmiştir<sup>75</sup>. 411 kanser hastasında yapılan çift-kör prospektif bir çalışmada febril nötrope- nite ateşte klinik düzelme ceftazidime oranla meropenemde daha yüksek bulunmuştur<sup>74</sup>. Diğer bazı çalış- malarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir<sup>76</sup>. Piperacillin-tazobactamın da monoterapide etkili olduğu gösterilmiştir, fakat bunun ile ilgili diğer ajanlarda oldu- ğu kadar ayrıntılı çalışmalar yoktur<sup>64, 65</sup>.

Hasta cevapsızlık, ikincil infeksiyon gelişimi, yan etkiler ve ilaca dirençli organizmaların gelişimi yönünden yakın takip edilmelidir. Klinik gidişte ilerleme durumunda ek olarak diğer antibiyotiklerin kullanımı gerekebilir. Genel olarak bu ilaçlar koagülaz- negatif stafilokoklar, methicillin-rezistan S. aureus, vancomycin-rezistan enterokoklar, bazı penisilin-rezistan streptokok pneumoniae suşları ve viridans streptokoklara karşı etkili değildirler. Cefepime ve ceftazidime doz ayarlaması gerekmeksizin hafif ve orta derecede renal disfonksiyonu durumunda ve cisplatin, cyclosporin veya amphotericin B gibi nefrotoksik ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda kullanılabilir.

Ciprofloxacin gibi quinolone grubu ilaçlar da monoterapi için denenmiş ve yapılmış az sayıda çalış- mada hem olumlu<sup>77-79</sup> hem de olumsuz<sup>80, 81</sup> sonuçlar bulunmuştur. Quinolonların afebril nötrope- nite hastalardaki profilaktik kullanımı bu ilacın başlangıç tedavisi için yararlılığını kısıtlamaktadır. Günümüzde intravenöz monoterapide kullanılan diğer antibiyotiklerin tersine quinolonların başlangıç intravenöz mono- terapide kullanımı önerilmemektedir.

In vitro koşullarda bakteriyal duyarlılık gösterilmiş olsa bile, tek başına aminoglikozidlerin kullanımının suboptimal etkinlik gösterdiği kabul edilmektedir.

**Bir glikopeptid antibiyotik (vancomycin) içermeyen ikili-ilaç terapisi.** Vancomycin içermeyen ikili-ilaç terapilerinde en sık kullanılan kombinasyonlar bir aminoglikozid (gentamicin, tobramycin veya amikacin) ile bir antipseudomonal karboksipenisilin veya ureidopenisilin (ticarcillin-clavulonic acid veya piperacillin-tazobactam); bir aminoglikozid ile antipseudomonal sefalosporin (cefepime veya ceftazidime) ve bir aminoglikozid ile bir carbapenem (imipenem-cilastatin veya meropenem). 1997 önerilerinde sıralanan yayınlar<sup>1</sup> deneysel düzenek, nihayi sonuçlar ve altta yatan hastalık değişkenleri göz önüne alındığında farklı ikili-ilaç terapilerinin benzer sonuçlara sahip olduğunu göstermektedir. Önemle not edilmelidir ki eski yayınların sonuçları değerlendirilirken bu dönemdeki antibiyotik duyarlılıklarının rezistans lehine değişimi ile günümüzdeki durumdan farklılıklar gösterilebileceği unutulmamalıdır.

Kombinasyon terapilerinin avantajları bazı Gram (-) basillere karşı<sup>82</sup> potansiyel sinerjistik etki göstermeleri ve tedavi sırasında ilaç-rezistan suşların gelişmesinin minimal seviyede olmasıdır<sup>83, 84</sup>. Temel dezavantajları ise ceftazidime artı bir aminoglikozid kombinasyonunun bazı Gram (+) bakterilere karşı etkinliğe sahip olmaması ve aminoglikozidler ve karboksipenisilinlerde görülebilen nefrotoksisite, ototoksisite ve hipokalemi gibi yan etkilerdir. Bir aminoglikozid ile ceftriaxone kombinasyonunun günlük tek doz kullanımının, bu ilaçların günlük çoklu-doz kullanımı ve ceftriaxone monoterapisi kadar etkili olduğu<sup>54</sup> sınırlı sayıda çalışmada gösterilmiştir<sup>85</sup> fakat bu uygulamanın standart kullanıma girmesi için yeterli sayıda çalışma mevcut değildir. Renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda gerektiği durumlarda aminoglikozidlerin serum seviyelerinin çalışılması ve dozlanmanın optimal terapötik düzeye ulaşmaya dek ayarlanması gereklidir.

Quinolone profilaksisi almayan hastalarda başlangıç terapisi için bir seçenek de  $\beta$ -laktamlar veya glikopeptidler ile quinolone kombinasyonudur. Daha yeni ajanlar (gatifloxacin, moxifloxacin ve levofloxacin) seçici olarak bazı kanserli hastaların tedavisinde kullanılabilir fakat bunlar ile ilgili bir öneride bulunmadan önce rollerinin daha ayrıntılı çalışılması gerekmektedir<sup>86-89</sup>. Son dönemlerde yapılan geniş çaplı bir karşılaştırma çalışmasında ciprofloxacin ile piperacillin-tazobactam kombinasyonunun tobramycin ve piperacillin-tazobactam kombinasyonu kadar etkili olduğu gösterilmiştir<sup>90</sup>. Herhangi bir başlangıç antibiyotik rejimi antipseudomonal aktiviteye sahip bir ilaç içermelidir<sup>91</sup>.

#### **Glikopeptid (vancomycin) artı 1 veya 2 ilaçlı terapi.**

Hastanelerde vancomycinin fazla kullanımına bağlı olarak, özellikle de enterokoklar gibi organizmalara karşı hızlı rezistans gelişimi nedeniyle bu ilacın kullanımı sadece özel indikasyon gerektiren durumlara saklanmalıdır. Hastaneler vancomycin rezistansı gelişimini önleyebilmek için Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri'nin Hastane İnfeksiyonları Kontrol Öneri Komitesi önerilerine uymak zorundadır<sup>92</sup>. Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu- Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü çalışması göstermiştir ki vancomycinin başlangıç ampirik antibiyotik terapisinde genellikle yeri yoktur<sup>30, 93</sup>. Bu infeksiyonların nadir olarak görüldüğü merkezlerdeki kültür sonuçlarına göre kullanımının gerektiği durumlar hariç, vancomycin rutin olarak kullanım dışı tutulmalıdır.

Gram-pozitif bakterilere bağlı infeksiyonlar sıklıkla yavaş seyirlidir, fakat bunlar sadece vancomycine duyarlı olabilirler ve bazı durumlarda, uygun şekilde tedavi edilmezlerse, 24 saatten daha kısa sürede



ölümcül olabilecek kadar ciddi de olabilirler. Vancomycinin Gram-pozitif koklar sonucu olan infeksiyonlarda toplam mortaliteyi etkilemediği gösterilmiştir de, başlangıç tedavisinde vancomycin almayanlarda viridans streptokoklara bağlı mortalite oranları daha yüksektir<sup>94, 95</sup>. Viridans streptokokların bazı suşları penisiline karşı rezistan veya toleranslıdır fakat ticarcillin, piperacillin, cefepime (fakat ceftazidime değil) ve carbapenemler birçok suşa karşı mükemmel etkinlik gösterirler. Bu Gram-pozitif bakterilere bağlı ciddi infeksiyonların sık rastlandığı enstitülerde bazı yüksek risk altındaki hastalara başlangıç tedavisine vancomycin eklenebilir fakat bu tip bir infeksiyon tespit edilmediği takdirde 24-48 saat içinde kesilmelidir. Bacillus türleri ve C. jeikeium gibi bazı organizmalar yalnızca vancomycine duyarlıdır fakat bu infeksiyonlar da genellikle ciddi değildir. Başlangıç ampirik terapiye vancomycin eklenmesi seçilmiş bazı hastalarda şu klinik durumlarda kabul edilebilir: (1) klinik olarak şüphelenilmiş ciddi kateter-ilişkili infeksiyonlar (bakteriyemi, selülit gibi), (2) penisilin ve sefalosporin-rezistan pnömokok veya metisilin-rezistan S. aureus ile bilinen kolonizasyon, (3) organizmanın tanımlanmasından ve duyarlılık test sonuçlarının çıkmasından önce kan kültürlerinde Gram-pozitif bakteri için pozitif sonuç çıkması, (4) hipotansiyon veya diğer kardiyovasküler bozukluk bulguları.

Bazı tıp merkezlerindeki doktorlara göre, mukozal hasar oluşturan (örneğin yüksek doz cytarabine) veya penisilin-rezistan streptokok infeksiyon riskini arttıran (örneğin viridans streptokok) ve afebril nötropenik hastalarda ateş başlangıcından önce quinolonlar ile profilaksi durumlarında da başlangıç tedavi rejimlerinde vancomycin bulunmalıdır. >40°C ani sıcaklık artışları viridans streptokoklar ile oluşan sepsisin öncü belirtisi olabilir<sup>95</sup>.

Ateşli nötropenik hastaların tedavisi için vancomycin ilaç kombinasyonları birçok çalışmada ele alınmıştır; bu kombinasyonlar vancomycin ile sayılan antibiyotiklerin bir tanesi olabilir: imipenem<sup>72, 96</sup>, cefepime<sup>60</sup>, amikacin ve ticarcillin<sup>94</sup>, meropenem<sup>74</sup>, ciprofloksacin<sup>97</sup>, aztreonam<sup>98, 99</sup>, ceftazidime<sup>100-104</sup>, ceftazidime ve amikacin<sup>30-103</sup>, tobramycin ve piperacillin<sup>105, 106</sup>, ticarcillin<sup>93</sup>, ceftazidime ve ticarcillin<sup>38</sup>. Geçmişte bazı merkezlerde en sık ceftazidime ve vancomycin kombinasyonu kullanılırken, ceftazidime rezistansının ani gelişme riski nedeniyle, tercihen cefepime veya bir carbapenem (imipenem-cilastatin veya meropenem) ile vancomycin kombinasyonunun kullanımı önerilmektedir.

Sınırlı sayıdaki bazı çalışmalarda<sup>105, 106</sup> vancomycine alternatif olarak teicoplanin kullanımı incelen-

miştir, fakat ilaç Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından onay alamamıştır ve uygun perspektifte kullanım için ek çalışmalara gerek vardır (1997 rehberinde appendiks 1'e bakın).

İlk FDA onayı alan oxazolidinone grubu olan linezolid, her ne kadar myelosupresif etkiye sahipse de, vancomycin-rezistan enterokoklar da dahil, ilaca duyarlı ve rezistan gram (+) bakteriyel infeksiyonlara karşı uygun tedavi seçeneği oluşturmaktadır<sup>107</sup>. Son zamanlarda FDA onayı alan quinupristine-dalfopristine de vancomycin-rezistan *Enterococcus faecium* 'a karşı etkilidir. Bu ilaçların kullanımına yönelik rehberler oluşturulmadan daha ayrıntılı çalışmalara gereksinim vardır.

### Oral Antibiyotikler ile Tedavi

Birçok çalışmada, bakteriyel infeksiyon açısından düşük risk altında olan febril nötropenik hastaların başlangıç ampirik terapisinde oral emilimi olan geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı incelenmiştir<sup>39-53</sup>. Yatan hastalarda yapılan kontrollü çalışmalarda oral antibiyotikler ile tedavi edilen benzer hasta gruplarında intravenöz antibiyotik terapisi ile genellikle eşdeğer sonuçlar elde edilmiştir<sup>43, 45</sup>. Oral terapinin avantajları arasında düşük maliyet, ayaktan hasta yönetimine uygun olması, kateter kullanımı olmadığından hastane ve kateter ilişkili infeksiyonlarda olası bir azalma sayılabilir. En sık çalışılmış oral rejimler ofloksacin, ciprofloksacin ve ciprofloksacin artı amoxicillin-clavulonate'tır. Gram(+) infeksiyonların tedavisinde quinolonlar genellikle sefalosporinler veya carbapenemler kadar etkili değildirler ve viridans streptokokal sepsise yol açabilirler<sup>95</sup>. Pediatrik denemelerde toksisite yüksek olarak gösterilememişse de, quinolonların < 18 yaş grubunda kullanımı onay almamıştır<sup>101</sup>. Her ne kadar kontrollü çocuk çalışmalarında intravenöz tedaviden oral tedaviye erken geçiş gösterilmişse de<sup>52, 53</sup>, febril nötropeninin başlangıç oral ampirik tedavisi ile ilgili çalışmalarda çok az çocuk yer almıştır<sup>108</sup>. Şimdiye kadar çocuklarda ateş ve nötropeni durumunda başlangıç ampirik oral terapiyi önerecek yeterli veri bulunmamaktadır. Bunun yanında hastanede yatarak intravenöz antibiyotikler ile tedavi edilen seçilmiş çocuklarda, cefixime tedavisinden ≥48 saat sonra erken taburcu düşünülebilir<sup>52, 53</sup>.

### Başlangıç Rejimi İçin Öneriler

Şekil 1'de başlangıç yönetimi için bir algoritma gösterilmektedir. İlk olarak hastanın başvuru sırasında Tablo 3 ve 4'teki kriterlere uygun olarak düşük veya yüksek risk altında olup olmadığına karar verilir. Risk yüksek ise, intravenöz antibiyotikler kullanılma-

lıdır; risk düşük ise, intravenöz veya oral antibiyotikler kullanılabilir (A-II). İkinci olarak, hastanın vancomycin terapisine gereksinimine karar verilmelidir. Eğer vancomycin kullanımına gereksinim varsa, vancomycine ek olarak cefepime, ceftazidime veya bir carbapenem içeren 2 veya 3'lü ilaç kombinasyonu aminoglikozid ile veya aminoglikozid olmaksızın başlanır. Vancomycin endike değil ise, komplike olmamış vakalarda bir cefalosporin (cefepime veya ceftazidime) veya bir carbapenem (meropenem veya imipenem-cilastatin) intravenöz olarak uygulanır. Antimikrobiyal rezistans bir problem ise veya komplike olmuş durumlarda ikili ilaç kombinasyonları kullanılabilir. Oral terapi için uygun yetişkinlere ciprofloxacin artı amoxicillin-clavulonate verilebilir. Medikal merkezin kapasitesine ve hasta-doktor ilişkisine bağlı olarak düşük risk gruplarındaki hastalar ayaktan hasta yönetimi için seçilebilir. Çocuklar için başlangıç terapisinin yalnızca oral antibiyotikler ile yapılması uygun değildir. Antibiyotik seçiminde, hastane-nizdeki mevcut antibiyotik duyarlılık paternlerine göre davranınız.

### TERAPİNİN BİRİNCİ HAFTASINDA ANTİBİYOTİK REJİMİNİN YÖNETİMİ

Başlangıç rejiminin etkinliğinin belirlenebilmesi için antibiyotik tedavisi genellikle en az 3-5 gün süreyle uygulanır. Bu noktadan hareket ile, ileri tedavi kararları alınırken hastanın bakteriyemi veya pnömonisinin olup olmadığı, ateşin geçip geçmediği ve hastanın durumunda bir kötüleşme olup olmadığına bakılır. Bazı hastaların durumlarında 3 günden daha kısa süre içinde bozulma olabilir ve bu durum ampirik bir rejim başlanması açısından tekrar değerlendirme gerektirir.

Birçok çalışmada cefepime, ceftazidime, ciprofloxacin, imipenem ve piperacillin (aminoglikozidler ile veya aminoglikozid olmaksızın) kullanan kanserli febril nötropenik hastalarda defervescence zamanları 2-7 gün (median zaman, 5 gün)'dür<sup>30, 85, 104, 109-111</sup>. Yeni yapılan 488 ateş atağı ve nötropeni vakasını kapsayan bir çalışmada ortalama klinik yanıt süresi 5-7 gün olarak bulunmuştur<sup>112</sup>. Ortalama defervescence zamanları, düşük-riskli hastalar için 2 gün iken<sup>43, 45</sup>, yüksek-riskli hastalar için 5-7 gündür. Klinik durumda bozulma veya farklı yeni kültür sonuçları olmadığı sürece, hastaların ateşli olmaları durumunda bile mümkünse cevap için 5 gün beklenebilir.

#### Hasta Tedavinin 3.-5. Günü İçinde Afebril İse

Neden olan mikrop tanımlanabilmiş ise, minimal yan etki ve en düşük fiyat avantajı ile gerekli ise antibiyotik rejimi değiştirilebilir fakat bakteriyemi geliş-

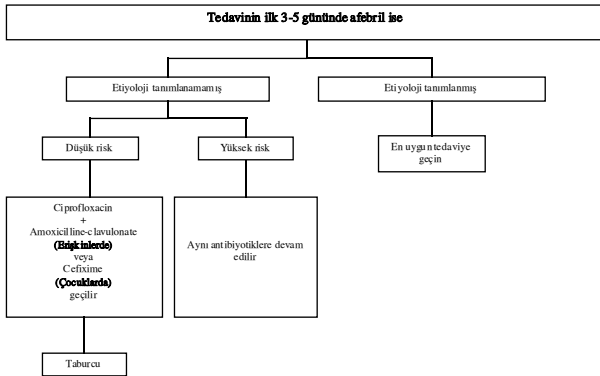
mini önlemek için geniş-spektrum kapsamı sağlanmalıdır. Antibiyotik tedavisi en az 7 gün boyunca veya neden olan organizmanın ortadan kalktığını gösteren kültür sonuçları çıkıncaya, tüm bölgelerdeki infeksiyonun düzelinceye ve hastanın belirgin belirti ve bulgularının kayboluncaya kadar devam edilmelidir (Şekil 2). Tedavi durdurulmadan önce nötrofil sayımının  $\geq 500$  hücre/mm<sup>3</sup> olması arzu edilir. Bunun yanında, uzamış nötropeni durumunda, nötrofil sayısı  $\geq 500$  hücre/mm<sup>3</sup> seviyesine ulaşmasa bile yukarıda sayılan iyileşme bulguları varlığında tedavi durdurulabilir. Bu yaklaşım, hasta yakından takip edilebiliyorsa, mukus membranlar sağlam ise (örneğin mukozit, ülserasyon, kateter bölgesi infeksiyonu veya kanama bölgeleri yok ise) ve yakın zaman içinde girişimsel işlemler veya ablatif kemoterapi düşünülüyorsa uygun olabilir.

Belirgin infeksiyöz hastalık (örneğin pnömoni, enterokolit, cecitis, endokardit, kateter-ilişkili infeksiyon veya ciddi sellülit) ve pozitif kültür sonuçları yokluğunda  $\geq 2$  günden sonra uyumlu erişkinin intravenöz tedavisi, oral ciprofloxacin ve amoxicillin-clavulonate kombinasyonu ile değiştirilebilir<sup>43, 45</sup>. Çocuklar arasında yapılan 2 çalışmada<sup>52, 53</sup>, intravenöz tedavinin 48-72 saat sonrasında yalnız başına oral cefixime ile değiştirilmesinin güvenli ve en az intravenöz antibiyotik tedavisi kadar etkin olduğu sonucuna varılmıştır. Sepsis bulguları (titreme, hipotansiyon ve sıvı resüsitasyonu gerektirecek durum) olmayan ve başvuru sırasında veya izlemi boyunca ciddi mukozit gelişmeyen,  $\geq 48$  saat afebril olan, nötrofil sayımı  $\geq 100$  hücre/mm<sup>3</sup> olan ve komplikasyonlar açısından düşük risk altında olan çocuklarda intravenöz antibiyotik tedavisi durdurularak oral cefixime ile tedaviye geçilebilir. Bu kontrollü çalışmalar yatan erişkin<sup>43, 45</sup> ve çocuk hasta<sup>52, 53</sup> gruplarında yapılmıştır ve aynı sonuçların oral tedaviye geçilerek sonrasında taburcu edilen hastalarda da geçerli olduğu sanılmamalıdır.

Bazı araştırmacılar, belirlenmiş infeksiyonu olmayan veya erken kemik iliği iyileşme bulguları gösteren hastalarda 7 günlük tedavinin tamamlanmasını beklemeden antibiyotik tedavisinin kesilmesini önermektedirler<sup>113-116</sup>. Şu anda bu yaklaşımın uygunluğu ile ilişkili yeterli kanıt ve deneyim bulunmamaktadır.

Unutulmamalıdır ki burada yapılan öneriler az da olsa keyfidir ve her hasta için ayrı değerlendirme daha uygundur. Persistan nötropeni varlığında yalnızca antibiyotik terapisi infeksiyonu eradike etmeyip sadece baskılayabilir.

**Afebril hastalar için öneriler.** Şekil 2'de tedavi başlangıcından sonraki 3-5 gün içinde afebril olan hastalar için tedavi şematize edilmiştir. Spesifik bir



**Şekil 2.** Başlangıç antibiyotik tedavisinden sonra 3-5 gün içinde afebril olan hastaların yönetimi için rehber. Düşük riskli hastaları belirlemede kullanılan derecelendirme sistemi için Tablo 3 ve 4' e bakın.

organizma tanımlanabilmiş ise antibiyotik tedavisi modifiye edilir ve geniş spektrumlu antibiyotikler  $\geq 7$  gün süreyle, kültür sonuçları steril oluncaya veya hasta klinik olarak iyileşinceye kadar devam edilir. Neden olan organizma bulunamamış ise ve intravenöz tedavi alan hasta tedavi başlangıcında düşük-risk grubunda ise, 48 saat sonra erişkinlerde oral ciprofloksacin ve amoxicillin-clavulonate kombinasyonuna, çocuklarda ise oral cefixime tedavisine geçilebilir. Yüksek-risk grubundaki hastalarda intravenöz aynı antibiyotiklere devam edilir (B-II).

### Tedavinin İlk 3-5 Gününden Sonra Persistan Ateş

3 günden daha uzun süre ateşi devam eden ve infekte bir bölge veya organizmanın tanımlanamadığı hastalarda nonbakteriyel bir infeksiyon, antibiyotiklere dirençli veya ilaç kullanımına yavaş cevap veren bir bakteriyel infeksiyon, ikinci bir infeksiyonun gelişimi, antibiyotiğin yetersiz serum ve doku düzeylerine ulaşması, ilaç ateşi, hücre duvarı olmayan bakteriyemi<sup>117</sup> veya avasküler bir bölgede infeksiyon (örneğin abseler ve kateterler gibi) durumlarından kuşkulunur. Tedavinin 3. gününden sonra hastaların durumu değerlendirilirken, klinisyen bu cevapsızlığa neden olabilecek durumları tanımlamaya çalışmalıdır (Şekil 3). Bunun yanında bazı hastalarda infeksiyona yol açan ajan mikrobiyolojik olarak tanımlanmış ve hatta uygun şekilde tedavi ediliyor olsa bile yeterli yanıt için  $\geq 5$  gün zaman gerekebilir<sup>30, 85, 104, 111, 112</sup>.

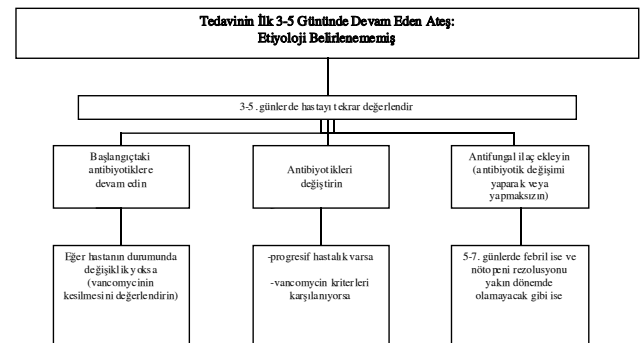
Tekrar değerlendirme önceki tüm kültür sonuçlarının gözden geçirilmesi, ayrıntılı bir fizik muayene, göğüs radyogramı, vasküler kateterlerin gözden geçirilmesi, yeni kan örneklerinin kültürleri ve infeksiyon şüphesi olan tüm organların tanısal görüntülenmesini içerir. Mümkün ise, özellikle de aminoglikozidlerde

olmak üzere, antibiyotiğin serum konsantrasyonlarının belirlenmesi ilaç tedavisine cevabı değerlendirmede yararlıdır. Özellikle pnömoni, sinüzit ve cecitisli hastalarda ultrasonografi ve yüksek çözünürlüklü BT yararlı olabilir. Göreceli olarak daha az yaygın olan ateş nedenlerinin tanımlanmasına yönelik ek çalışmalar yapılabilir. Yeniden değerlendirme sonucunda ateşin nedeni anlaşılır veya başlangıç antibiyotik rejiminin yetersiz olduğu yönünde kuvvetli bir kanı oluşur ise, uygun bir ilaç değişikliğine gidilmelidir.

Eğer ateş antibiyotik tedavisinden 5 gün sonra da devam ediyor ise ve tekrar değerlendirme sonucunda bir neden tespit edilememiş ise yönetimsel olarak 3 tercihten birisi yapılmalıdır (Şekil 3): (1) başlangıçtaki antibiyotik(ler) ile tedaviye devam edin, (2) antibiyotik(ler) ekleyin veya değiştirin, (3) antibiyotikleri değiştirerek veya değiştirmeden tedaviye bir antifungal ilaç (amphotericin B) ekleyin. Dördüncü bir seçenek –tüm antimikrobiyal ilaçların kesilmesi- her ne kadar yüksek derecede bireyselleştirilmiş vakalarda uygun bir seçenek olabilirse de (örneğin ateşin non-infeksiyöz kaynaklı olduğu düşünülüyor ise) burada tartışılmayacaktır.

Başlangıç antibiyotik tedavisinin ilk 4-5 gününde hastanın durumunda belirgin bir kötüleşme yoksa (örneğin hasta febril ama stabil ise) ve tekrar değerlendirme sonucunda yeni bir bilgi elde edilememişse, başlangıç antibiyotik rejimine devam edilebilir. Takip eden 5 gün içinde nötropenin düzelmesi yönünde bulgular bu kararın uygunluğunu pekiştirir.

Başlangıç antibiyotik tedavisi sırasında progresif hastalık veya komplikasyon şüphesi varsa (örneğin enterokolit veya cecitise bağlı abdominal ağrı başlaması, yeni mukus membran lezyonları veya varolanlarda kötüleşme, kateter giriş veya çıkış bölgelerinde drenaj veya reaksiyon, pulmoner infiltratlar, ilaca bağlı toksisite veya diğer yan etkiler veya mukus



**Şekil 3.** Tedavinin 3-5 gününden sonra da devam eden ateşi olan ve ateş nedeni tespit edilemeyen hastalar için tedavi rehberi.

membranlardaki bakterilerdeki değişiklikler [örneğin kültürler alındıktan sonra *P. aeruginosa* maruziyeti]) tedaviye uygun antibiyotiklerin eklenmesi veya farklı antibiyotiklerin değiştirilmesi ile devam edilmesi uygundur. Bir değişikliğe gereksinim olup olmaması, başlangıç antibiyotik rejimine de bağlıdır.

Başlangıç antibiyotik rejimi, monoterapi veya vancomycin içermeyen ikili ilaç terapisi ise, yukarıda bahsedilen vancomycin kullanma kriterlerinden herhangi biri mevcutsa vancomycine kullanımı düşünülebilir (C-III). Kan veya bir bölgeye özgün organizma izole edilmişse geniş spektrum kapsamı devam ettirecek şekilde en uygun antibiyotik seçilmelidir.

Terapötik rejimin bir parçası olarak başlangıç tedavisinde vancomycin varsa, bu önemli ilaca karşı antibakteriyal direnç gelişimini en aza indirebilmek için vancomycinin kesilmesi olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. 3. günün sonunda vancomycin terapisinin stoplanması kararına yardımcı olacak kültür sonuçları çıkmış olacaktır. Hastalığın ilerlemesiyle ilgili bir kanıt yoksa veya hasta düşük risk kategorisindeyse (Şekil 2) başlangıçtaki diğer antibiyotiklere devam edilebilir ve hasta febril bile olsa bir oral antibiyotik kullanılabilir (C-III).

Düşünülebilecek üçüncü bir seçenek de antifungal terapinin eklenmesidir. Genellikle seçilecek ilaç amphotericin B'dir. 1982<sup>118</sup> ve 1989'da<sup>119</sup> yapılan çalışmalarda, 1 haftalık antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen febril nötropenik hastaların üçte birinde, en sık *Candida* ve *Aspergillus* türleri olmak üzere, sistemik fungal infeksiyon bulunduğu öne sürülmüştür. Amphotericin B'nin ampirik kullanımı ve kullanılacaksa bunun zamanlaması konusu tartışmalı da olsa, yeterli dozda geniş-spektrumlu antibiyotik kullanımına rağmen  $\geq 5$  gün febril seyreden nötropenik hastaların antifungal terapi için uygun birer aday olduklarına birçok klinisyen tarafından inanılır. Amphotericin B'nin daha erken, daha geç kullanımı veya hiç kullanılmamasını vakaların bireysel özellikleri belirler. Bu durum için istisnalar belirgin bir fungal lezyonu olmaması, alınan örneklerde *Candida* veya *Aspergillus* türlerinin izole edilmemesi ve birkaç gün içinde nötrofil sayılarında artış izlenmesi olarak sayılabilir. Bu durumlarda, hasta da klinik olarak stabil ise, amphotericin B kullanılmaksızın hasta yakın takip ile izlenebilir. Amphotericin B terapisine başlamadan önce sistemik bir fungal infeksiyon varlığını ortaya koyabilmek için tüm çaba harcanmalıdır (örn. Lezyonların biyopsisi, sinüs ve göğüs radyogramları, sinüzit incelemesinde gerekirse nazal endoskopi, abdomen ve göğüs tomografileri ve kültürleri). İlacın ampirik olarak kullanımına başlama kararı, ilacın kullanımının kesilmesi kara-

rı kadar güç değildir. Sonrasında antifungal ilacın ne zaman kesilmesi gerektiği kararına yardımcı olabilecek birçok inceleme gerekebilmektedir. Unutulmamalıdır ki başarılı bir tedaviyi ve düzelen nötrofil sayılarını takiben bile bilgisayarlı tomografide önceki infeksiyonda ilerleme bulguları saptanabilir.

Karşılaştırmalı denemeler göstermiştir ki ampirik terapi için amphotericin B deoksikolat'a seçenek olarak amphotericin B'nin lipidli formülasyonları kullanılabilir. Bu formülasyonların her ne kadar daha etkin olduğu gösterilmemişse de ilaç ilişkili toksisite daha azdır<sup>119-122</sup>. Örneğin amphotericin B'nin lipozomal amphotericin B (AmBisome; Fujisawa Healthcare) ile karşılaştırıldığı klinik bir çalışmada, toplam başarı oranlarının her iki preparatta aynı olduğu, amphotericin B ile yan etkilerin ve breakthrough fungal infeksiyonların daha sık görüldüğü saptanmıştır<sup>120</sup>. Çift-kör bir karşılaştırmada lipozomal amphotericin B (AmBisome)'nin amphotericin B lipid kompleksi (Abelcet; Elan Pharmaceuticals)'ne oranla daha güvenli ve benzer başarı oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir<sup>121</sup>. Kör olmayan bir karşılaştırmada araştırmacılar, Abelcet ve AmBisome'nin lösemili hastalarda şüpheli veya tanımlanmış fungal infeksiyonda eşit etkinliğe sahip oldukları; böbrek ve karaciğer ile ilişkili toksisitede eşit güvenliğe sahip oldukları, fakat akut infüzyon ilişkili reaksiyonlar ve kreatinin seviyelerinde artış yönünden Abelcet'in, karaciğer fonksiyon testi anormallikleri yönünden AmBisome'nin daha yüksek ilişkisi olduğu sonucuna varmışlardır<sup>122</sup>.

İki yeni randomize prospektif çalışmada mold infeksiyonları (örn. *Aspergillus* türleri) ve ilaç-rezistan *Candida* türleri (*Candida krusei* ve *Candida glabrata*'nın bazı türleri)'nin sık görülmediği merkezlerde ampirik antifungal terapide Amphotericin B'ye alternatif olarak fluconazole kullanımının uygun bir seçenek olduğu sonucuna varılmıştır. Sinüzit semptomları olan, radyografik olarak pulmoner infeksiyon bulguları izlenen veya profilaksi amacıyla fluconazole verilmiş olan hastalar ampirik fluconazole tedavisi için uygun değildir. Aynı zamanda kültürlerde *Aspergillus* türleri üretilmiş olan hastalar da fluconazole kullanımı için uygun değildir. Pulmoner infeksiyon veya sinüzitli hastalarda *Aspergillus* türleri veya diğer moldlar ile infeksiyon olasılığı yüksektir. Sonradan çıkabilecek aspergillozisi önlemede etkin olmasa da, Amphotericin B fluconazole oranla daha geniş bir spektruma sahiptir<sup>123, 124</sup>. Yeni yapılmış sistematik bir meta-analitik derlemede febril nötropenik hastalarda amphotericin B'nin lipid bazlı formülasyonları ve azollerin kullanımının, amphotericin B deoksikolat ile karşılaştırılmasında gruplar arasında belirgin

bir farklılık görülmemiştir <sup>125</sup>. Kanserli nötropenik 384 hastada yapılan yeni bir kontrollü çalışmada, her ne kadar itraconazole daha az toksisite ile ilişkili bulunmuşsa da, ampirik antifungal terapide itraconazole ve amphotericin B'nin eşit etkinliğe sahip oldukları sonucuna ulaşılmıştır <sup>126</sup>.

Bir echinocandin olan caspofungin, FDA tarafından amphotericin B ve itraconazole tedavisine dirençli invazif aspergillozis tedavisinde kullanılabilir. Febril nötropenik hastalarda kullanımının önerilmesi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

**>3 gün süren ateş varlığında öneriler.** Şekil 3'te >3 gün süren ateşli hastalar için öneriler özetlenmiştir. 3 günlük tedavi sonrası tanısız değerlendirmeye başlanır. 5. günde ateş devam ediyor ve tanısız değerlendirmede sonuca ulaşılmıyorsa 3 seçenek vardır: (1) hastanın durumu klinik olarak stabil ise aynı antibiyotiklere devam edilebilir, (2) progresif hastalık veya toksisite bulguları varsa antibiyotikler değiştirilir, veya (3) hastanın nötropenisinin 5-7 günden daha uzun süreceği düşünülüyorsa bir antifungal ajan eklenmelidir (B-II).

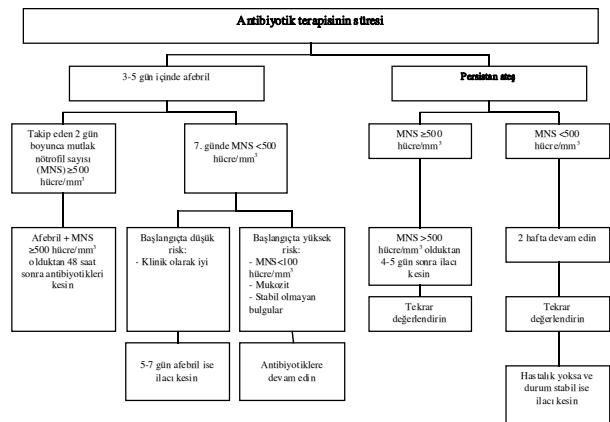
### ANTİMİKROBİYAL TERAPİNİN SÜRESİ

Antibiyotik kullanımının başarılı olarak sonlandırılmasındaki tek belirleyici etken nötrofil sayılarıdır. 3 günden sonra bir infeksiyon tanımlanamıyorsa, takip eden 2 gün süresince nötrofil sayıları  $\geq 500$  hücre/mm<sup>3</sup> ise ve hasta  $\geq 48$  saat afebril ise antibiyotik terapisi sonlandırılabilir (C-III). Hasta afebril fakat nötropenik durum devam ediyorsa uygun antibiyotik kullanım süresi kararı daha karışıktır. Bazı uzmanlar nötropeni durumu tamamıyla geçinceye kadar intravenöz veya oral antibiyotik kullanımına devam edilmesini önerir (B-II) <sup>108, 127, 128</sup>. Bu yaklaşım ilaç toksisitesi ve fungus veya ilaç-rezistan bakteriler ile süperinfeksiyon riskini arttırabilir <sup>129</sup>. Klinik olarak sağlıklı görünen, tedavi başlangıcında düşük risk grubunda olan, belirgin infeksiyöz lezyonu olmayan ve radyografik veya laboratuvar infeksiyon bulgusu olmayan nötropenik hastalarda hematolojik iyileşme mevcutsa, afebril geçen 5-7 gün sonrasında sistemik antibiyotik kullanımı kesilebilir <sup>44, 113, 127, 130, 131</sup>. Hastanın nötropenik durumu devam ederken antibiyotik kesilirse, hasta yakın takip edilmeli ve ateş tekrarı veya bakteriyel infeksiyon bulgusu ortaya çıkarsa intravenöz antibiyotiklere hemen tekrar başlanır (Şekil 4) <sup>132</sup>. İleri derecede nötropenik olan ( $<100$  hücre/mm<sup>3</sup>), ağız ve gastrointestinal yolda mukus membran lezyonları bulunan, vital bulguları stabil olmayan ve diğer tanımlanabilen risk faktörleri taşıyan hastalarda nötropenik periyod süresince antibiyotiklerin sürekli

kullanımı düşünülebilir (C-III). Hematolojik iyileşmenin gözlenemediği uzamış nötropenik hastalarda, belirlenebilmiş bir infeksiyon bölgesi yoksa ve hasta yakından takip edilebilecekse, antibiyotik terapisi 2 haftadan sonra kesilebilir (C-III). Bazı uzmanlar terapötik rejimin, Afebril Nötropenik Hastalar İçin Antibiyotik Profilaksisi bölümünde belirlenmiş profilaksi şeması ile değiştirilmesini önermektedirler <sup>128, 129, 133</sup>.

Amphotericin B terapisinin süresi değişkendir. Eğer bir sistemik fungal infeksiyon tanımlanmışsa, antifungal terapinin süresi neden olan ajan ve hastalığın yaygınlığına bağlı olarak belirlenir. Bunun yanında, bir fungal infeksiyon tanımlanamamışsa, amphotericin B veya diğer antifungal ilaçların ne kadar süre ile verilmesi gerektiği konusu açık değildir. Özellikle amphotericin B ile ilgili deneyim kısıtlıdır. Nötropeni durumunda düzelleme, hastanın klinik iyileşmesi, abdomen ve göğüs tomografilerinde şüpheli lezyon olmaması durumlarında amphotericin B kullanımına son verilebilir <sup>134, 135</sup>. Klinik durumu iyi olan uzamış nötropenik hastalarda, klinik değerlendirmelerde, göğüs radyografisinde (veya göğüs tomografisinde) ve abdominal tomografide belirgin bir lezyon yoksa amphotericin B kullanımı 2 haftadan sonra kesilebilir <sup>136, 137</sup>. Hasta görünümü veya yüksek risk altında olan hastalarda, hematolojik iyileşme gerçekleşinceye kadar tüm nötropenik dönem boyunca antibiyotiklerin ve amphotericin B'nin kullanımına devam edilebilir.

Nötrofil sayılarında iyileşme ( $\geq 500$  hücre/mm<sup>3</sup>) olmasına ve geniş spektrumlu antibakteriyel tedavinin verilmesine rağmen febril durumun devam ettiği hastalarda, tanımlanamamış bir fungal (özellikle kronik sistemik kandidiazis, aspergillozis, histoplazmozis ve trikosporozis), mikobakteriyel veya viral in-



**Şekil 4.** Değişik durumlarda antibiyotik uygulama süresini belirlemede önerilen şema. Düşük riskteki hastalarda derecelendirme için Tablo 3 ve 4'e bakın.

feksiyon için araştırma yapılmalıdır<sup>138</sup>. İnfeksiyöz bir lezyon tanımlanamamışsa, nötrofil sayıları  $\geq 500$  hücre/mm<sup>3</sup>'e ulaştıktan 4-5 gün sonra persistan ateş devam etse bile antibiyotik terapisi genellikle sonlandırılır. Sistemik fungal infeksiyonların tanımlanmasında abdomenin ultrasonografik (veya tercihen BT veya MRI) değerlendirilmesi yararlı olabilir. Splenik, hepatik ve/veya renal lezyonlar nötrofil sayılarındaki artış ile daha belirginleşebilir veya boyut olarak büyüyebilir.

**Terapi süresi için öneriler.** Terapi süresi için öneriler Şekil 4'te özetlenmiştir.

### ANTİVİRAL İLAÇLARIN KULLANIMI

Viral hastalık kanıtı olmayan febril nötropenik hastaların tedavisinde antiviral ilaçların ampirik kullanımı için genellikle indikasyon yoktur. Bunun yanında herpes simpleks veya varicella-zoster virüslerine ait bir deri veya mukus membran lezyonu varsa, bu lezyonlar ateşin nedeni olmasa bile, acyclovir ile tedavi endikedir. Buradaki amaç, nötropenik süreç boyunca bakteri veya funguslar için vücuda giriş bölgeleri oluşturabilecek lezyonların iyileşmesini hızlandırmaktır. Ateş ve nötropenili bazı hematolojik kanserli hastalarda herpes simpleks virüs infeksiyonu tedavisi veya supresyonu amacıyla acyclovir verilmesinin tedaviye yanıtta daha olumlu sonuçlar verdiği saptanmıştır<sup>139</sup>. Valacyclovir ve famcyclovir gibi daha yeni ajanların oral emilimleri acyclovire oranla daha iyidir ve daha uzun doz aralıkları sağlaması nedeniyle acyclovire tercih edilebilir. Kemik iliği transplantasyonu hariç, ateşli nötropenik hastalarda sitomegalovirüslere bağlı infeksiyon ve hastalıklar sık değildir. Sitomegalovirüs infeksiyonları ganciclovir veya foscarnet ile tedavi edilir. Cidofovir, valganciclovir ve fomivirsen gibi daha yeni ilaçlar AIDS'e bağlı sitomegalovirüs retinit tedavisinde etkilidir fakat nötropenik hastalardaki çalışmalar henüz yeterli değildir.

Febril nötropenik hastalarda ateş başlangıcından hemen sonra belli bir viral solunum yolu infeksiyonu nedeni tespit edilmişse, genellikle uygun antiviral ajanın kullanımı gereklidir (örn. respiratuar sinsityal virüs infeksiyonu için ribavirine, influenza virüs infeksiyonları için zanamivir, oseltamivir, rimantadine veya amantadine).

**Antiviral ilaçların kullanımı için öneriler.** Antiviral ilaçlar, sadece klinik veya laboratuvar viral hastalık mevcutsa endikedir.

### GRANÜLOSİT TRANSFÜZYONLARI

Granülosit transfüzyonlarının rutin kullanımı genellikle önerilmez. Bunun yanında bazı araştırmacı-

lar, mikrobiyolojik olarak belirlenmiş bakteri uygun antibakteriyal tedavi veya granülosit koloni-stimüle edici faktörler (G-CSF) ile kontrol edilemiyorsa veya kontrol edilemeyen ciddi bir fungal infeksiyon varsa ciddi nötropenik bazı hastalarda granülosit transfüzyonlarının yararına inanmaktadırlar<sup>140,142</sup>. Etkinliği kanıtlanamamışsa da, bazı klinisyenler tarafından G-CSF  $\pm$  deksametazon uygulanması sonrasında vericiden yüksek miktarda granülosit transfüzyonu elde edilmektedir. Alıcı açısından ciddi toksisiteler sitomegalovirüs transmisyonu, granülositler radyasyona maruz bırakılmamışsa ateş ve graft-versus-host reaksiyonu gibi alloimmünizasyon sorunları, progresif trombosit duyarlılığı ve muhtemelen tekrarlayan amphotericin B uygulamasına bağlı solunum yetmezliği olarak sayılabilir. Sonuç olarak granülosit transfüzyon tedavisinin henüz deneysel klinik aşamada olduğunu söyleyebiliriz<sup>143</sup>.

**Öneriler.** Granülosit transfüzyonlarının standart kullanımı için herhangi bir spesifik endikasyon bulunmamaktadır (C-II).

### TEDAVİDE KOLONİ-STİMÜLE EDİCİ FAKTÖRLERİN KULLANIMI

Birçok randomize kontrollü çalışmada febril nötropenik hastaların antimikrobiyal tedavisine destek olarak hematopoietik büyüme faktörlerinin eklenmesi incelenmiştir<sup>144-155</sup>. G-CSF (filgastim) veya granülosit-makrofaj koloni-stimüle edici faktörlerin (sargromostim) febril nötropenik hastaların tedavisinin bir parçası olarak kullanılmasının nötropeni süresini belirgin olarak kısalttığı gösterilmiştir, fakat bu ajanların kullanımının ateş süresi, anti-infektif kullanımı, febril nötropenik atak maliyet yönetimi gibi diğer morbidite parametreleri üzerine etkinliği gösterilememiştir. Hiçbir çalışmada infeksiyon-ilişkili mortalitede azalma gösterilememiştir. Amerika Klinik Onkoloji Topluluğu'nun 2001 önerilerinde komplike olmamış ateş ve nötropeni vakalarında hematopoietik faktörlerin rutin kullanımı önerilmemektedir<sup>156</sup>. IDSA paneli bu önerileri desteklemektedir.

Klinik durumda kötüleşme beklenen ve kemik iliği iyileşmesinin uzun süre alacağı tahmin edilen hastalar gibi bazı durumlarda bu ajanların kullanımı endikedir. Bu durumlar pnömoni, hipotansif ataklar, ciddi sellülit veya sinüzit, sistemik fungal infeksiyonlar ve sepsise bağlı multiorgan disfonksiyon olarak sayılabilir. Koloni-stimüle edici faktörler ile terapi, ciddi nötropenin devam ettiği hastalarda ve uygun antimikrobiyal terapiye yanıt alınmadığı durumlarda da uygulanabilir.

**Koloni-stimüle edici faktörlerin kullanımı için öneriler.** Febril veya afebril nötropenik hastaların tedavisi için koloni-stimüle edici faktörlerin rutin kullanımını önerilmemektedir. IDSA paneli, Amerika Klinik Onkoloji Topluluğu önerilerini desteklemektedir (D-II) <sup>156</sup>.

### AFEBRİL NÖTROPENİK HASTALAR İÇİN ANTİBİYOTİK PROFİLAKSİSİ

1980'lerden itibaren yapılan birçok çalışmada, nötropenin erken afebril döneminde verilen antibiyotikler ile febril atak ve infeksiyöz hastalık sıklığının belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir <sup>1, 157-159</sup>. Gerekli geniş-spektrumlu antibiyotiklerin kullanımında elde edilen fayda, diğer yanda toksisiteye bağlı istenmeyen etkiler, antibiyotik-rezistan bakteri gelişimi ve aşırı fungal gelişim gibi sorunları da beraberinde getirmektedir. Bunlar arasında özellikle antibiyotik-rezistan bakteri gelişimi önemlidir.

Derin nötropenisi olan (<100 hücre/mm<sup>3</sup>) afebril hastaların, 500 hücre/mm<sup>3</sup> olanlara oranla rezistan infeksiyon açısından daha büyük risk taşırlar. Buna ek olarak belirgin risk faktörleri mukus membran ve deride bütünlük bozulması, kateter varlığı, enstruman kullanımı (örn. endoskopi), ciddi periodontal hastalık, dental girişim öyküsü, postobstrüktif pnömoni, malignansi ve organ tutulumunun yaygınlığı ve diğer bağışıklık sistemi bozuklukları olarak sayılabilir. Reçete edilen profilaktik tedaviye uyum ve hasta isteği, kişisel hijyen alışkanlıkları ve çevresel etkenler (ev veya hastane) gibi kişisel faktörler de göz önünde bulundurulmalıdır.

Geçmişte infeksiyon profilaksisi amacıyla absorbe olmayan aminoglikozidler, polimiksinler ve vancomycin kullanılmaktaydı. Prospektif randomize denemeler, trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) ve quinolonlar gibi oral olarak absorbe edilebilen ilaçların bu amaçla daha etkili olduklarını ve daha iyi tolere edildiklerini göstermiştir. Bunun yanında, antibiyotik rezistansı sıklığında artış nedeniyle vancomycinin profilaktik kullanımı önerilmemektedir.

İki tip oral abzorbe edilebilen antibiyotik profilaksi amacıyla önerilebilir. Bunlar TMP-SMZ ve quinolonlardır.

**TMP-SMZ.** TMP-SMZ ile profilaksi çalışmaları IDSA Ateş ve Nötropeni Paneli tarafından 1997'de gözden geçirilmiştir <sup>1</sup>. Bu çalışmaların birçoğunda, özellikle de reindüksiyon sitotoksik terapi verilmiş lösemi hastalarında >2 hafta süren nötropenide, TMP-SMZ ile profilaksi yapılanlarda plasebo gruba oranla daha az infeksiyon oranları saptanmıştır. Yan etkiler azdır ve ciddi değildir, fakat bakteriyel rezistans not

edilmiştir. TMP-SMZ'nin nötropenik ve non-nötropenik hastalarda *Pneumocystis carinii* pnömonisi profilaksisinde yüksek derecede etkin olduğu gösterilmiştir <sup>160</sup>.

Nötropenik dönemler sırasında TMP-SMZ'nin rutin kullanımına yönelik uzmanların önerileri arasında farklılıklar vardır. Bu farklılıklar temel olarak, profilaksinin hasta mortalitesi üzerindeki etkinliğinin tam olarak bilinmemesine dayanır. Bazı çalışmalarda, antibiyotik alan hastalarda granülositopeni süreleri uzamakta ve fungal kolonizasyon oranları artmaktadır <sup>160</sup>. *P. carinii* pnömonisi yönünden yüksek risk taşıyan hastalarda (örn. lösemi, bazı solid tümörler, histiositozis veya AIDS) TMP-SMZ pnömoninin önlenmesinde endikedir ve nötropeni gelişsin ya da gelişmesin, bazı bakteriyel infeksiyonların profilaksisinde sekonder yarar gösterir. Bu ilacın dezavantajları sulfonamid ilaçlara bağlı yan etkiler, myelosupresyon (bazı durumlarda), ilaç-rezistan bakteri gelişimi ve oral candidiazis olarak sayılabilir. Bunun ötesinde, TMP-SMZ *P. aeruginosa* 'ya karşı etkinlik göstermez.

**Quinolonlar.** *P. carinii*'ye karşı etkinliği olmamasına karşın, oral quinolonlar neutropenik hastalarda profilaksi amacıyla yoğun olarak kullanılmaktadır <sup>1, 157-159, 161-163</sup>. Ofloxacin veya ciprofloxacın ile TMP-SMZ karşılaştırılma sonuçlarına göre, infeksiyöz kökenli febril atakların önlenmesinde quinolonların TMP-SMZ'ye oranla eşit veya daha yüksek etkinliğe sahip olduğu bulunmuştur<sup>1</sup>. Ne yazık ki birçok çalışma, istatistiksel olarak yetersiz sayıda hasta içermektedir. Bunun yanında, iki çalışma dikkat çekecek sayıda hasta içermektedir. Kern ve Kurre tarafından yapılmış bir çalışmada 128 nötropenik hasta ofloxacin veya TMP-SMZ alacak şekilde randomize edilmiş ve ofloxacin grubunda gram-negatif basiller infeksiyonlarının daha az görüldüğü, fakat gram-pozitif bakteriyel ve fungal infeksiyon sıklığında değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Quinolon alan nötropenik hastalarda, almayanlara oranla metisilin-rezistan staphylococcus bağlı bakteriyemi daha sıktır<sup>164</sup>. Bu yüzden, quinolon profilaksisinin bir dezavantajı gram-pozitif bakteriyel infeksiyon için yeterli kapsam sağlamamasıdır. Başka bir çalışmada, penisilin eklenmesinin, özellikle de streptokokkal bakteriyemi sıklığını azaltarak, bakteriyemi atak sıklığını azalttığı bulunmuştur <sup>165</sup>. Quinolonlara rifampin eklenmesinin 2 çalışmada daha etkin bir profilaksi sağladığı<sup>159, 163</sup>, fakat 1 çalışmada profilaksi sağlamadığı<sup>157</sup> saptanmıştır. Quinolon-tabanlı profilaksilerin, nötropenik hastalarda ateş ve mikrobiyolojik olarak saptanmış infeksiyon varlığını azaltmada etkili olduğu 3 ayı meta-

analitik çalışmada gösterilmiştir<sup>158, 166, 167</sup>. Quinolon profilaksisi verilen hastalarda, quinolon-rezistan gram-negatif basil varlığı gösterilmiştir<sup>168-171</sup>. Quinolon grubu ilaçlar, infant ve çocuklarda kullanım için FDA onayı almamıştır. Ampirik terapide quinolonların kullanıldığı ve rezistansın gözlemlendiği sağlık merkezlerinde, febril nötropenik hastalarda bu antibiyotiklerin profilaktik kullanımı önerilmemelidir. Gram-pozitif bakterilere karşı etkinliği artırılan yeni fluoroquinolonlar kullanıma sunulmuştur fakat nötropenik hastalarda kullanımları ile ilgili klinik deneyim sınırlıdır. Ciprofloksacinin, antrax profilaksisine girişinin diğer bakterilere karşı rezistans gelişimi etkisi bilinmemektedir.

**Vancomycin.** İntravenöz vancomycin, kateter-ilişkili ve quinolon-ilişkili gram-pozitif infeksiyonların profilaksisinde kullanılır. Her ne kadar bu yaklaşım etkiliyse de, vancomycin-rezistan organizmaların gelişimi riski nedeniyle kullanım özendirilmemelidir. Bunun ötesinde, linezolid ve quinupristin-dalfopristin gibi daha yeni ilaçlar bu amaçla kullanılmamalıdır. Linezolid-ilişkili myelosupresyon görülebilir.

**Antifungal ilaçlar.** Fungal infeksiyonların sıklığı son yıllarda giderek artmaktadır. Tanısal zorlukları ve tedavideki güçlükler nedeniyle, fungal infeksiyonların sık karşılaşıldığı sağlık kurumlarında profilaksi uygun olabilir. Kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalardaki yüzeysel ve sistemik infeksiyonların tedavisinde fluconazolun etkili olduğu gösterilmiştir<sup>172-174</sup>. Fluconazolun etkinliği, *C. krusei*, *C. glabrata*'nın bazı suşları ve moldlara etkili olmaması nedeniyle sınırlıdır. Fluconazolun kullanıldığı az sayıdaki merkezde *C. krusei* ve *C. glabrata* ile kolonizasyon sıklığı artmıştır<sup>175</sup>. 274 erişkin kanserli nötropenik hastada yapılan randomize, çift-kör yeni bir çalışmada fluconazol ile profilaksi sonucu yüzeysel ve invazif fungal infeksiyonlar ve fungus-ilişkili ölümlerde belirgin bir azalma saptanmıştır<sup>176</sup>. Candidiazisin önlenmesinde hematopoietik kök hücre transplantasyonundan transplantın kabulüne kadar geçen sürede 400 mg/gün dozda fluconazol verilmesi konusunda CDC, IDSA ve Amerika Kan ve Kemik İliği Transplantasyon Topluluğu tarafından yayınlanan 2000 yılı önerilerini biz de kabul ediyoruz.

İki geniş randomize, çift kör çalışmada *Candida* türleri ile oluşan sistemik fungal infeksiyonların itraconazole ile profilaksisinin etkin olduğu gösterilmiş ve bir çalışmada candidiazise bağlı mortalitede azalma olduğu saptanmıştır<sup>178, 179</sup>. Antifungal profilaksinin etkinliğini değerlendirme amacıyla yapılan, randomize edilmiş >7000 vakanın sistematik meta-analitik gözden geçirilmesinde, ampirik antifungal terapi

kullanımında, yüzeysel fungal infeksiyonlarda, invazif fungal infeksiyonlarda ve fungal infeksiyon-ilişkili mortalite oranlarında azalma olduğu izlenmiştir<sup>180</sup>.

**Antimikrobiyal profilaksi için öneriler.** Nötropeni olsun ya da olmasın, *P. carinii* pnömoni riski olan tüm hastalarda TMP-SMZ terapisi önerilir (A-I). Bunun yanında, TMP-SMZ veya quinolonların tüm afebril nötropenik hastalar için rutin kullanımı konusunda bir konsensus oluşmamıştır. Böyle bir konsensusun oluşmamasındaki temel neden, antibiyotiklerin aşırı kullanımını nedeniyle ortaya çıkan antibiyotik rezistansı ile ilişkili kaygılardır. Bazı özel durumlarda derin ve uzamış nötropenili hastalarda, gelişmesi muhtemel rezistan organizma riski de göz önünde bulundurularak, kritik bir süre için bir quinolon artı penisilin veya TMP-SMZ kullanılabilir.

Tüm nötropeni vakaları için fluconazole veya itraconazole rutin kullanımı önerilmemektedir (D-II). Bunun yanında, *Candida albicans*'a bağlı sistemik infeksiyon sıklığının yüksek olduğu ve diğer *Candida* türleri ve *Aspergillus* türleri ile infeksiyon sıklığının az olduğu durumlarda bazı doktorlar antifungal profilaksi uygulamasını seçerler.

Rutin profilaksi ile ilgili bizim önerilerimiz bir anlamda paradoksiktir. Nötropenik dönemlerde infeksiyöz atakların sayısını azaltmada TMP-SMZ, quinolonlar, fluconazole ve itraconazole ile profilaksinin etkinliğini destekleyen veriler yeterlidir ve A-I ile derecelendirilebilir. Bunun yanında, yoğun antibiyotik kullanımına bağlı rezistan bakteri ve fungus gelişimi ve profilaksinin mortaliteyi azaltma etkisinin belirgin olmaması nedeniyle nötropenik hastalarda bu ilaçların rutin kullanımı, *P. carinii* pnömonisi riski olan hastalarda TMP-SMZ kullanımı hariç, önlenmelidir. Profilaksi ile ilgili temel prensip, antibiyotik kullanımının mümkün olan en kısa sürede ve en az hastaya uygulanmasıdır.

## EKONOMİK KONULAR

Nötropenik hastalarda açıklanamayan ateş tedavisinde maliyetleri düşürmek için değişik yaklaşımlar geliştirilmiştir<sup>131, 132, 181-184</sup>. Birçok değişik oral ve intravenöz antimikrobiyal ajanların gelişimi, hematopoietik koloni-stimüle edici faktörlerin ortaya çıkması, ev antibiyotik terapi servislerinin kullanılması ve düşük riskli bazı hastalarda ampirik tedavinin erken dönemlerde sonlandırılabilceği yönünde verilerin bulunması nedeniyle maliyeti azaltıcı seçenekler son zamanlarda giderek artmıştır<sup>113-115</sup>. Ekonomik konular çalışılırken, asıl önemli konunun hasta iyiliği olduğu unutulmamalıdır. Morbidite ve mortalite üzerindeki etkiler açık olarak belirlenmediği sürece, sadece



basit istatistiksel yöntemler ile saptanan maliyet hesaplarının yeterli olamayacağı unutulmamalıdır.

Düşük riskli ateş ve nötropeni ataklarının ayakta yönetiminin, yatarak tedaviye oranla belirgin oranda daha az maliyetli olması nedeniyle birçok hasta ve aileleri tarafından tercih edilmektedir<sup>185-187</sup>. Güvenli ve uygulanabilir olduğu sürece ayakta hasta yönetimi panel tarafından da önerilmektedir. Birleşik Devletler'de her yıl >90.000 önlenebilir ölümlerin yatan hastalarda olduğunu açıklayan Tıp Enstitüsü'nün yakın zamandaki bir çalışması ışığında, en güvenilir hasta yönetiminin hastanede yatan hastalarda olacağı yönündeki öngörünün her zaman doğru olmadığı sonucuna varılabilir.

Bir ilacın dozajı değerlendirilirken maliyet de göz önünde tutulmalıdır. Şüphesiz bu kararda en önemli olan en etkin dozajdır. Bunun yanında, optimal dozun aşılması için hiçbir gerekçe bulunmaz. Örneğin, ciddi ve hayatı tehdit edici infeksiyonlarda ceftazidimin önerilen dozu 8 saatte bir 2.0 g'dir. Fakat bazı çalışmalarda, kısa süreli nötropenileri olan solid tümörlü hastalarda 8 saatte bir verilen 1.0 g gibi düşük dozlar da bile etkili olduğu gösterilmiştir<sup>188</sup>. Pratik kullanımda standartlar oluşturulmadan önce bu tür dozaj şemalarının etkinliğinin kanıtlanması gerekir.

Burada belirlenmiş tedavi sürelerinin aşılması belirgin olarak maliyeti artırıcı etkiye sahiptir ve özel bazı durumlar hariç, anlamlı değildir. Yatan hastada intravenöz antibiyotik kullanımından, kademeli olarak ayakta oral tedaviye geçilmesi genellikle maliyet yönetimi açısından etkilidir.

Amerika Klinik Onkoloji Topluluğu'nda olduğu gibi, ancak iyi düşünülmüş rehberlerin geliştirilmesi sonrasında pahalı koloni-stimüle edici faktörlerin rutinde daha sık kullanımı söz konusu olabilir<sup>156</sup>. Yüksek doz kemoterapide olduğu gibi, bazı durumlarda kemik iliği veya periferik kan kök hücre desteği yanında koloni-stimüle edici faktörlerin kullanımı hem klinik hem de ekonomik olarak etkili olabilir<sup>189</sup>.

Amphotericin B'nin lipozomal ve lipid kompleks formları, amphotericin B deoksikolat formuna oranla 10-60 kat daha pahalıdır ve sadece FDA tarafından belirlenmiş endikasyonlar için kullanılmalıdır: geleneksel amphotericin B tedavisine yanıt vermeyen aspergillozis vakaları, geleneksel amphotericin formunu tolere edemeyen ve renal yetmezlik için yüksek risk altında olan hastalar. Febril nötropenik atakların tedavisinde antifungal veya antiviral ilaçların uygun kullanımını önleyebilmek ancak yeterli bilimsel verilerin endikasyonu desteklemesi politikasına sıkı sıkıya uymakla sağlanabilir.

Marjinal maliyet-etkin analizler için basitleştirilmiş bir yaklaşım, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri raporunda ayrıntılı biçimde detaylandırılmıştır ve programın tanımlanmasını, sağlık sonuçlarını ve olayların zamanlanması belirlenmesini gerektirir.

#### Kaynaklar

1. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 1997; 25:551-73.
2. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 1966; 64:328-40.
3. Schimpff SC. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. Am J Med 1986; 80:13-20.
4. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, et al. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. Cancer 1996; 77:791-8.
5. Dale DC, Guerry D 4th, Wewerka JR, Chusid MJ. Chronic neutropenia. Medicine (Baltimore) 1979; 58:128-44.
6. Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. Arch Intern Med 1975; 135:715-9.
7. Mermel LA, Farr BM, Sheretz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infection. Clin Infect Dis 2001;32: 1249-72.
8. Weinstein MP. Current blood culture methods and systems: clinical concepts, technology, and interpretation of results. Clin Infect Dis 1996; 23:40-60.
9. Adamkiewicz TV, Lorenzana A, Doyle J, et al. Peripheral vs. central blood cultures in patients admitted to a pediatric oncology ward. Pediatr Infect Dis J 1999; 18:556-8.
10. Whimbey E, Wong B, Kiehn TE, Armstrong D. Clinical correlations of serial quantitative blood cultures determined by lysis-centrifugation in patients with persistent septicemia. J Clin Microbiol 1984; 19: 766-71.
11. Rolston RVI, Balakrishnan M, Elting LS, et al. Is quantitative variation in cancer patients with bacteremic infections linked to severity of infection? [abstract 729]. In: Program and abstracts of the 40th Interscience Conference for Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Toronto). Washington, DC: American Society for Microbiology, 2000.
12. McDonald LC, Weinstein MP, Mirrett S, et al. Controlled comparison of BacT/ALERT FAN aerobic medium and VATEC fungal blood culture medium for detection of fungemia. J Clin Microbiol 2001; 39: 622-4.
13. Weinstein MP, Mirrett S, Wilson ML, et al. Controlled evaluation of 5 versus 10 milliliters of blood cul-

- ured in aerobic BacT/Alert blood culture bottles. *J Clin Microbiol* 1994; 32:2103–6.
14. Flynn PM, Van Hooser B, Gigliotti F. Atypical mycobacterial infections of Hickman catheter exit sites. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7:510–3.
  15. Bodey GP, Fainstein V. Systemic candidiasis. In: Bodley GP, Fainstein V, eds. *Candidiasis*. New York: Raven Press, 1985:135–68.
  16. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 331–50.
  17. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem cell transplant recipients: use of high resolution computed tomography. *J Clin Oncol* 1999; 17:796–805.
  18. Allen U, Smith CR, Prober CG. The value of skin biopsies in febrile, neutropenic, immunocompromised children. *Am J Dis Child* 1986; 140:459–61.
  19. Lehrnbecher T, Venzon D, deHaas M, et al. Assessment of measuring circulating levels of interleukin-6, interleukin-8, C-reactive protein, soluble Fcγ receptor type III, and mannose-binding protein in febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999; 29:414–9.
  20. Engel A, Steinbach G, Kern P, et al. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in neutropenic patients with fever: comparison with interleukin-8. *Scand J Infect Dis* 1999; 31:185–9.
  21. Kern WV, Heiss M, Steinbach G, et al. Prediction of gram-negative bacteremia in patients with cancer and febrile neutropenia by means of interleukin-8 levels in serum: targeting empirical monotherapy versus combination therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 32:832–5.
  22. Engel A, Mack E, Kern P, et al. An analysis of interleukin-8, interleukin-6, and C-reactive protein serum concentrations to predict fever, gram-negative bacteremia, and complicated infection in neutropenic cancer patients. *Infection* 1998;26:213–21.
  23. Bochud PY, Calandra T, Francioli P. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review. *Am J Med* 1994; 97:256–64.
  24. Pizzo PA, Ladisch S, Robichaud K. Treatment of gram-positive septicemia in cancer patients. *Cancer* 1980; 45:206–7.
  25. Rolston KVI, Tarrand JJ. *Pseudomonas aeruginosa*—still a frequent pathogen in patients with cancer: 11-year experience at a comprehensive cancer center. *Clin Infect Dis* 1999; 29:463–4.
  26. Escande MC, Hebrecht R. Prospective study of bacteremia in cancer patients. *Support Care Cancer* 1998; 6:273–80.
  27. Collioud D, van der Auwera P, Viot M, et al. Prospective multicentric study of the etiology of 1051 bacteremic episodes in 782 cancer patients. *Support Care Cancer* 1993; 1:34–6.
  28. Al-Bahar S, Pandita R, Dhabhar BN, et al. Febrile neutropenia in cancer patients in Kuwait: microbial spectrum and outcome. *Support Care Cancer* 1994;2:400–2.
  29. Spanik S, Stopkova K, Grausova S, et al. Postoperative bacteremia in cancer patients with solid tumors undergoing surgery: risk factors, etiology and outcome in 276 patients. *Support Care Cancer* 1997;5: 336–8.
  30. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy Cooperative Group, National Cancer Institute of Canada–Clinical Trials Group. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *J Infect Dis* 1991; 163:951–8.
  31. Douard MC, Arlet G, Longuet P, et al. Diagnosis of venous access port-related infections. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1197–202.
  32. Benezra D, Kiehn TE, Gold JW, et al. Prospective study of infections in indwelling central venous catheters using quantitative blood cultures. *Am J Med* 1988;85:495–8.
  33. Raad II, Vartivarian S, Khan A, et al. Catheter-related infections caused by the *Mycobacterium fortuitum* complex: 15 cases and review. *Rev Infect Dis* 1991; 13:1120–5.
  34. Viscoli C, Bruzzi P, Glauser M. An approach to the design and implementation of clinical trials of empirical antibiotic therapy in febrile and neutropenic cancer patients. *Eur J Cancer* 1995; 31A:2013–22.
  35. Hughes WT, Pizzo PA, Wade JC, et al. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of febrile episodes in neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 1992; 15(Suppl 1):S206–15.
  36. Johnson MP, Ramphal R. β-lactam-resistant *Enterobacter* bacteremia in febrile neutropenic patients receiving monotherapy. *J Infect Dis* 1990; 162:981–3.
  37. Anaissie EJ, Fainstein V, Bodey GP, et al. Randomized trial of betalactam regimens in febrile neutropenic cancer patients. *Am J Med* 1988; 84:581–9.
  38. Bodey GP, Fainstein V, Elting LS, et al. Beta-lactam regimens for the febrile neutropenic patient. *Cancer* 1990; 65:9–16.
  39. Malik IA, Khan WA, Karim M, et al. Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: results of a prospective randomized trial. *Am J Med* 1995; 98:224–31.
  40. Mullen CA, Petropoulos D, Roberst WM, et al. Outpatient treatment of fever and neutropenia for low risk pediatric cancer patients. *Cancer* 1999; 86:126–34.
  41. Garcia-Carbonero R, Cortes-Funes H. Outpatient therapy with oral oxacin for patients with low risk neutropenia and fever: a prospective, randomized clinical trial. *Cancer* 1999; 85:213–9.
  42. Rolston KVI. New trends in patient management: risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999; 29:515–21.
  43. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, et al. A double-

- blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341:305–11.
44. Aquino VM, Tkaczewski I, Buchanan GR. Early discharge of low-risk febrile neutropenic children and adolescents with cancer. *Clin Infect Dis* 1997; 25:74–8.
  45. Kern WV, Cometta A, DeBock R, et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341:312–8.
  46. Klaassen RJ, Goodman R, Pham BA, Doyle JJ. “Low-risk” prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 2000; 18:1012–9.
  47. Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, et al. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 1996; 14:919–24.
  48. Jones GR, Konsler GK, Dunaway RP, et al. Risk factors for recurrent fever after the discontinuation of empiric antibiotic therapy for fever and neutropenia in pediatric patients with a malignancy or hematologic condition. *J Pediatr* 1994; 124:703–8.
  49. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KVI, et al. Outcome of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 247–59.
  50. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identify low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18:3038–51.
  51. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, et al. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992; 10:316–22.
  52. Shenep JL, Flynn PM, Baker DK, et al. Oral cexime is similar to continued intravenous antibiotics in the empirical treatment of febrile neutropenic children with cancer. *Clin Infect Dis* 2001; 32:36–43.
  53. Paganini HR, Sarkis CM, DeMartino MG, et al. Oral administration of cexime to lower risk febrile neutropenic children with cancer. *Cancer* 2000; 88:2848–52.
  54. Rubinstein E, Lode H, Grassi C. Ceftazidime monotherapy vs. ceftriaxone/tobramycin for serious hospital-acquired gram-negative infections. Antibiotic Study Group. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1217–28.
  55. Winston DJ, Ho WG, Bruckner DA, Champlin RE. Beta-lactam antibiotic therapy in febrile granulocytopenic patients: a randomized trial comparing cefoperazone plus piperacillin, ceftazidime plus piperacillin, and imipenem alone. *Ann Intern Med* 1991; 115:849–59.
  56. de Pauw BE, Deresinski SC, Feld R, et al. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer: a multicenter randomized trial. *Ann Intern Med* 1994; 120:834–44.
  57. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J, et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1986; 315:552–8.
  58. Gardembas-Pain M, Desablens B, Sensebe L, et al. Home treatment of febrile neutropenia: an empirical oral antibiotic regimen. *Ann On-col* 1991; 2:485–7.
  59. Malik IA, Abbas A, Karim M. Randomized comparison of oral ofloxacin alone with combination of parenteral antibiotics in neutropenic febrile patients. *Lancet* 1992; 339(8801):1092–6.
  60. Wang FD, Liu CY, Hsu HC, et al. A comparative study of cefepime versus ceftazidime as empiric therapy of febrile episodes in neutropenic patients. *Chemotherapy* 1999; 45:370–9.
  61. Biron P, Fuhrmann C, Cure H, et al. Cefepime versus imipenemcilastatin as empirical monotherapy in 400 febrile patients with short duration neutropenia: CEMIC. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 511–8.
  62. Lindbald R, Rodjer S, Adriansson M, et al. Empiric monotherapy for febrile neutropenia—a randomized study comparing meropenem with ceftazidime. *Scand J Infect Dis* 1998; 30:237–43.
  63. Behre G, Link H, Maschmeyer G, et al. Meropenem monotherapy versus combination therapy with ceftazidime and amikacin for empirical treatment of febrile neutropenic patients. *Ann Hematol* 1998; 76:73–80.
  64. Bohme A, Shah PM, Stille W, et al. Piperacillin/tazobactam versus cefepime as initial empirical antimicrobial therapy in febrile neutropenia patients: a prospective randomized pilot study. *Eur J Med Res* 1998; 3:324–30.
  65. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1295–301.
  66. Engervall P, Kalin M, Dornbusch K, et al. Cefepime as empirical monotherapy in febrile patients with hematological malignancies and neutropenia: a randomized, single-center phase II trial. *J Chemother* 1999; 11:278–86.
  67. Ozyilkan O, Yalcintas U, Baskan S. Imipenem-cilastatin versus sulbactam-cefoperazone plus amikacin in the initial treatment of febrile neutropenic cancer patients. *Korean J Intern Med* 1999; 14:15–9.
  68. Ramphal R. Is monotherapy for febrile neutropenia still a viable alternative? *Clin Infect Dis* 1999; 29:508–14.
  69. Akova M, Akan H, Kortgen H, et al. Comparison of meropenem with amikacin plus ceftazidime in the empirical treatment of febrile neutropenia: a prospective randomized multicentre trial in patients without previ-

- ous prophylactic antibiotics. Meropenem Study Group of Turkey. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 13:15–9.
70. Yamamura D, Gacalp R, Carlisle P, et al. Open randomized study of cefepime versus piperacillin-gentamicin for treatment of febrile neutropenic cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1704–8.
  71. Cometta A, Calandra T, Gaya H, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:1108–15.
  72. Raad II, Abi-Said D, Rolston KV, et al. How should imipenem-cilastatin be used in the treatment of fever and infection in neutropenic cancer patients? *Cancer* 1998; 82:2449–58.
  73. Oblon D, Ramphal R. A randomized trial of cefepime vs. ceftazidime as initial therapy for patients with prolonged fever and neutropenia after intensive chemotherapy [abstract]. In: Proceedings of the annual meeting of the American Association for Cancer 1993; 34:1362A.
  74. Feld R, DePauw B, Berman S, et al. Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Oncol* 2000; 18:3690–8.
  75. Owens RC, Owens CA, Holloway WJ. Reduction in vancomycin consumption in patients with fever and neutropenia [abstract 458]. *Clin Infect Dis* 2000; 31:291.
  76. Vandercam B, Gerain J, Humblet Y, et al. Meropenem versus ceftazidime as empirical monotherapy for febrile neutropenic patients. *Ann Hematol* 2000; 79:152–7.
  77. Johnson PRE, Liu Yin JA, Tooth JA. High dose intravenous ciprofloxacin in febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26:101–7.
  78. Johnson PR, Liu Yin JA, Tooth JA. A randomized trial of high-dose ciprofloxacin versus azlocillin and netilmicin in the empirical therapy of febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30: 203–14.
  79. Winston DJ, Lazarus HM, Beveridge RA, et al. Randomized, double-blind multicenter trial comparing clinafloxacin with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients. *Clin Infect Dis* 2001; 32:381–90.
  80. Malik IA, Abbas Z, Karim M. Randomized comparison of oral ofloxacin alone with combination of parenteral antibiotics in neutropenic febrile patients. *Lancet* 1992; 339:1092–6.
  81. Meunier F, Zinner SH, Gaya H, et al. Prospective randomized evaluation of ciprofloxacin versus piperacillin plus amikacin for empiric antibiotic therapy of febrile granulocytopenic cancer patients with lymphomas and solid tumor. European Organization for Research on Treatment of Cancer International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:873–8.
  82. Klastersky J, Vamecq G, Cappel R, Swings G, Vandenberghe L. Effects of the combination of gentamicin and carbenicillin on the bactericidal activity of serum. *J Infect Dis* 1972; 125:183–6.
  83. Sepkowitz KA, Brown AE, Armstrong D. Empirical therapy for febrile, neutropenic patients: persistence of susceptibility of gram-negative bacilli to aminoglycoside antibiotics. *Clin Infect Dis* 1994; 19:810–1.
  84. Brown AE, Kiehn TE, Armstrong D. Bacterial resistance in the patient with neoplastic disease. *Infect Dis Clin Pract* 1995; 4:136–44.
  85. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Efficacy and toxicity of single daily doses of amikacin and ceftriaxone versus multiple daily doses of amikacin and ceftazidime for infection in patients with cancer and granulocytopenia. *Ann Intern Med* 1993; 119:584–93.
  86. Diekema DJ, Jones RN, Rolston KVI. Antimicrobial activity of gatifloxacin compared to seven other compounds tested against gram-positive organisms isolated at 10 cancer-treatment centers. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 34:37–43.
  87. Rolston KVI, LaBlanc BM, Balakrishnan M, et al. In vitro activity of moxifloxacin against gram-negative isolates from cancer patients [abstract 2324]. In: Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Toronto). Washington, DC: American Society for Microbiology, 2000.
  88. Rolston KVI, LeBlanc H, Ho DH. In vitro activity of gatifloxacin against gram-negative isolates from cancer patients [abstract 359]. In: Program and abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Francisco). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1999.
  89. Papadimitris C, Dimopoulos MA, Kostis E, et al. Out-patient treatment of neutropenic fever with oral antibiotics and granulocyte colony-stimulating factor. *Oncology* 1999; 57:127–30.
  90. Peacock JE, Wade JC, Lazarus HM, et al. Ciprofloxacin/piperacillin vs. tobramycin/piperacillin as empiric therapy for fever in neutropenic cancer patients, a randomized, double-blind trial [abstract 373]. In: Program and abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrob Agents and Chemotherapy (Toronto). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1997.
  91. Chatzinikalaou I, Abi-Said D, Bodey GP, et al. Recent experience with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with cancer: retrospective analysis of 245 episodes. *Arch Intern Med* 2000; 160:501–9.
  92. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: recommendations of the Hospital Infection

- Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44(RR-12):1-13.
93. Feld R. Vancomycin as part of initial empirical antibiotic therapy for febrile neutropenia in patients with cancer: pros and cons. *Clin Infect Dis* 1999; 29:503-7.
  94. Shenep JL, Hughes WT, Roberson PK, et al. Vancomycin, ticarcillin, and amikacin compared with ticarcillin-clavulanate and amikacin in the empirical treatment of febrile, neutropenic children with cancer. *N Engl J Med* 1988; 319:1053-8.
  95. Elting LS, Bodey GP, Keefe BH. Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case-control study of predisposing factors. *Clin Infect Dis* 1992; 14:1201-7.
  96. Traub WH, Spohr M, Bauer D. In vitro additive effect of imipenem combined with vancomycin against multiple-drug resistant, coagulase-negative staphylococci. *Zentralbl Mikrobiol Hyg [A]* 1986; 262: 361-9.
  97. Harvey WH, Harvey JH, Moskowitz MJ. Ciprofloxacin/vancomycin (C/V) as initial empiric therapy in febrile neutropenic leukemia/lymphoma patients (pts) with indwelling venous access devices: preliminary results of an effective regimen with reduced hospital stay [abstract A1639]. In: Proceedings of the annual meeting of the American Society of Clinical Oncology, 1994. 13.
  98. Kelsey SM, Shaw E, Newland AC. Aztreonam plus vancomycin versus gentamicin plus piperacillin as empirical therapy for the treatment of fever in neutropenic patients: a randomized controlled study. *J Chemother* 1992;4:107-13.
  99. Raad II, Whimbey EE, Rolston KVI, et al. A comparison of aztreonam plus vancomycin and imipenem plus vancomycin as initial therapy for febrile neutropenic cancer patients. *Cancer* 1996; 77:1386-94.
  100. Ramphal R, Bolger M, Oblon DJ, et al. Vancomycin is not an essential component of the initial empiric treatment regimen for febrile neutropenic patients receiving ceftazidime: a randomized prospective study. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:1062-7.
  101. Cony-Makhoul P, Brossard G, Marit G, et al. A prospective study comparing vancomycin and teicoplanin as second-line empiric therapy for infection in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1990; 76(Suppl 2):35-40.
  102. Pico JL, Marie JP, Chiche D, et al. Should vancomycin be used empirically in febrile patients with prolonged and profound neutropenia? Results of a randomized trial. *Eur J Med* 1993; 2:275-80.
  103. Viscoli C, Moroni C, Boni L, et al. Ceftazidime plus amikacin versus ceftazidime plus vancomycin as empiric therapy in febrile neutropenic children with cancer. *Rev Infect Dis* 1991; 13:397-404.
  104. Rikonen P. Imipenem compared with ceftazidime plus vancomycin as initial therapy for fever in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10:918-23.
  105. Chow AW, Jewesson PJ, Kureishi A, et al. Teicoplanin versus vancomycin in the empirical treatment of febrile neutropenic patients. *Eur J Haematol Suppl* 1993; 54:18-24.
  106. Kureishi A, Jewesson PJ, Rubinger M, et al. Double-blind comparison of teicoplanin versus vancomycin in febrile neutropenic patients receiving concomitant tobramycin and piperacillin: effect on cyclosporin-associated nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:2246-52.
  107. Rubinstein E, Cammarata SK, Oliphant TH, et al. Linezolid (PNU100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001; 32:402-12.
  108. Freifeld A, Pizzo P. Use of uroquinolones for empirical management of febrile neutropenia in pediatric cancer patients. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:140-6.
  109. Charnas R, Luthi AR, Ruch W. Once daily ceftriaxone plus amikacin vs. three times daily ceftazidime plus amikacin for treatment of febrile neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:346-53.
  110. Eggimann P, Glauser MP, Aoun M, Meunier F, Calandra T. Cefepime monotherapy for the empirical treatment of fever in granulocytopenic cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32(Suppl B):151-63.
  111. Bow EJ, Loewen R, Vaughan D. Reduced requirement for antibiotic therapy targeting gram-negative organisms in febrile, neutropenic patients with cancer who are receiving antibacterial chemoprophylaxis with oral quinolones. *Clin Infect Dis* 1995; 20:907-12.
  112. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston K, et al. Time to clinical response: an outcome of antibiotic therapy of febrile neutropenia with implications for quality and cost of care. *J Clin Oncol* 2000; 18:3699-706.
  113. Mullen CA, Buchanan GR. Early hospital discharge of children with cancer treated for fever and neutropenia: identification and management of the low-risk patient. *J Clin Oncol* 1990;8:1998-2004.
  114. Jones GR, Konsler GK, Dunaway RP, et al. Risk factors for recurrent fever after the discontinuation of empiric antibiotic therapy for fever and neutropenia in pediatric patients with a malignancy or hematologic condition. *J Pediatr* 1994; 124:703-8.
  115. Griffin TC, Buchanan GR. Hematologic predictors of bone marrow recovery in neutropenic patients hospitalized for fever: implications for discontinuation of antibiotics and early discharge from the hospital. *J Pediatr* 1992; 121:28-33.
  116. Santolaya ME, Villarroel M, Avendano LF, et al. Discontinuation of antimicrobial therapy for febrile, neutropenic children with cancer: a prospective study. *Clin Infect Dis* 1997; 25:92-7.
  117. Woo PC, Wong SS, Lum PN, et al. Cell-wall deficient

- bacteria and culture-negative febrile episodes in bone marrow recipients. *Lancet* 2001; 357:675–9.
118. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982; 72:101–11.
  119. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Project Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989; 86:668–72.
  120. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340:764–71.
  121. Wingard JR, White MH, Anaissie E, et al. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1155–63.
  122. Fleming RV, Kantarjian HM, Husni R, et al. Comparison of amphotericin B lipid complex (ABLC) vs. AmBisome in the treatment of suspected or documented fungal infections in patients with leukemia. *Leuk Lymphoma* 2001; 40:511–20.
  123. Viscoli C, Castagnola E, VanLint MT, et al. Fluconazole versus amphotericin B as empirical antifungal therapy of unexplained fever in granulocytopenic cancer patients. *Eur J Cancer* 1996; 32A:814–20.
  124. Winston DJ, Hathorn JW, Schuster MG, et al. A multi-center randomized trial of uconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med* 2000; 108:282–9.
  125. Bow EJ, Laverdiere M, Rotstein C. A systematic review of the efficacy of azoles and lipid-based formulations of amphotericin B as empirical antifungal therapy in persistently febrile neutropenic patients despite broad-spectrum antibacterial therapy [abstract]. In: Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Toronto). Washington, DC: American Society for Microbiology, 2000.
  126. Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135:412–22.
  127. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, et al. Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenic patients with cancer. *Am J Med* 1979; 67:194–200.
  128. Hughes WT, Patterson G. Post-sepsis prophylaxis in cancer patients. *Cancer* 1984; 53:137–41.
  129. Crane L, Komskian S, Sauber A, et al. Antibiotic therapy in febrile neutropenic patients: what is the optimum duration of therapy? [abstract]. In: Program and abstracts of the 28th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Los Angeles). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1988:114.
  130. DeMarie S, Van den Broek PJ, Willemze R, et al. Strategy for antibiotic therapy in febrile neutropenic patients on selective antibiotic decontamination. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12:897–906.
  131. Bash RO, Katz JA, Cash JV, et al. Safety and cost effectiveness of early hospital discharge of lower risk children with cancer admitted for fever and neutropenia. *Cancer* 1994; 74:189–96.
  132. Joshi JH, Schimpff SC, Tenney JH, et al. Can antibacterial therapy be discontinued in persistently febrile granulocytopenic cancer patients? *Am J Med* 1984; 76:450–7.
  133. Cornelissen JJ, Rozenberg-Arska M, Dekker AW. Discontinuation of intravenous antibiotic therapy during persistent neutropenia in patients receiving prophylaxis with oral ciprofloxacin. *Clin Infect Dis* 1995; 21:1300–2.
  134. Santhosh-Kumar CR, Ajarim DSS, Harakati MS, et al. Ceftazidime and amikacin as empiric treatment of febrile episodes in neutropenic patients in Saudi Arabia. *J Infect* 1992; 25:11–9.
  135. Heussel CP, Hauczor HU, Heussel G, et al. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: use of thin-section CT. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169:1347–53.
  136. Bartley DL, Hughes WT, Parvey LS, et al. Computed tomography of hepatic and splenic fungal abscesses in leukemic children. *Pediatr Infect Dis* 1982; 1:317–21.
  137. Flynn PM, Shenep JL, Crawford R, et al. Use of abdominal computed tomography for identifying disseminated fungal infection in pediatric cancer patients. *Clin Infect Dis* 1995; 20:964–70.
  138. Talbot GH, Provencher M, Cassileth PA. Persistent fever after recovery from granulocytopenia in acute leukemia. *Arch Intern Med* 1988; 148:129–35.
  139. Baglin TP, Gray JJ, Marcus RE, Wreghitt TG. Antibiotic resistant fever associated with herpes simplex virus infection in neutropenic patients with haematological malignancy. *J Clin Pathol* 1989; 42:1255–8.
  140. Bhatia S, McCullough J, Perry EH. Granulocyte transfusions: efficacy in treating fungal infections in neutropenic patients following bone marrow transplantation. *Transfusion* 1994; 34:226–32.
  141. Catalano L, Fiontana R, Scarpato N, et al. Combined treatment with amphotericin B and granulocyte transfusion from G-CSF-stimulated donors in an aplastic patient with invasive aspergillosis undergoing bone marrow transplantation. *Haematologica* 1997; 82:71–2.
  142. Dignani CM, Anaissie EJ, Hester JP, et al. Treatment of neutropenia-related fungal infections with granulocyte colony-stimulating factor-elicited white blood

- cell transfusions: a pilot study. *Leukemia* 1997; 11:1621–30.
143. Hubel K, Dale DC, Engert A, Liles WC. Current status of granulocyte (neutrophil) transfusion therapy for infectious diseases. *J Infect Dis* 2001; 183:321–8.
  144. Riikonen P, Saarinen UM, Makiperna A. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of febrile neutropenia: a double blind placebo-controlled study in children. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:197–202.
  145. Anaissie EJ, Vartivarian S, Bodey GP, et al. Randomized comparison between antibiotics alone and antibiotics plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (*Escherichia coli*-derived) in cancer patients with fever and neutropenia. *Am J Med* 1996; 100:17–23.
  146. Biesma B, deVries EG, Willemse PH. Efficacy and tolerability of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy-related leukopenia and fever. *Eur J Cancer* 1990;26:932–6.
  147. Ravaud A, Chevreau C, Cany L, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with neutropenic chemotherapy regimens: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 1998;16: 2930–6.
  148. Maher DW, Lieschke GJ, Green M, et al. Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia—a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994; 121:492–501.
  149. Vellenga E, Uyl-de Groot CA, de Wit R, et al. Randomized placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy related febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 1996; 14:619–27.
  150. Liang DC, Chen SH, Lean SF. Role of granulocyte colony-stimulating factor as adjunct therapy for septicemia in children with acute leukemia. *Am J Hematol* 1995; 48:76–81.
  151. Mitchell PLR, Morland BJ, Dick G, et al. Clinical benefits and cost savings of interventional G-CSF therapy in patients with febrile neutropenia following chemotherapy [abstract]. *Blood* 1995; 86(Suppl 1): 500A.
  152. Mayordomo JI, Rivera F, Diaz-Puente MT, et al. Improving treatment of chemotherapy-induced neutropenic fever by administration of colony-stimulating factors. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:803–8.
  153. Mitchell PL, Morland B, Stevens MC, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in established febrile neutropenia: a randomized study of pediatric patients. *J Clin Oncol* 1997; 15:1163–70.
  154. Michon JM, Hartmann O, Boufett E, et al. An open-label, multicentre, randomised phase 2 study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (lgrastim) as an adjunct to combination chemotherapy in paediatric patients with metastatic neuroblastoma. *Eur J Cancer* 1998; 34:1063–9.
  155. Yoshida M, Karasawa M, Naruse T, et al. Effect of granulocyte-colony stimulating factor on empiric therapy with omoxef sodium and tobramycin in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. Kan-etsu Hematological Disease and Infection Study Group. *Int J Hematol* 1999; 69:81–8.
  156. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3558–85.
  157. Hidalgo M, Hornedo J, Lumberras C, et al. Lack of ability of ciprofloxacin-rifampin prophylaxis to decrease infection-related morbidity in neutropenic patients given cytotoxic therapy and peripheral blood stem cell transplants. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1175–7.
  158. Engels EA, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1179–87.
  159. Munzo L, Martino R, Subira M, et al. Intensified prophylaxis of febrile neutropenia with ciprofloxacin plus rifampin during severe short-duration neutropenia in patient with lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1999; 34: 585–9.
  160. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, et al. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med* 1987; 316:1627–32.
  161. Murphy M, Brown AE, Sepkowitz A, et al. Fluoroquinolone prophylaxis for the prevention of bacterial infections in patients with cancer—is it justified? *Clin Infect Dis* 1997; 25:346–7.
  162. Kern W, Kurrle E. Ciprofloxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for prevention of infection in patients with acute leukemia and granulocytopenia. *Infection* 1991; 19:73–80.
  163. Bow EJ, Mandell LA, Louie TJ, et al. Quinolone-based chemoprophylaxis in neutropenic patients: effect of augmented gram-positive activity on infectious morbidity. *Ann Intern Med* 1996; 125:183–90.
  164. Harvathova Z, Spanik S, Suiarsky J, et al. Bacteremia due to methicillin-resistant staphylococci occurs more frequently in neutropenia patients who received antimicrobial prophylaxis and is associated with higher mortality in comparison of methicillin-sensitive bacteremia. *Int J Antimicrob Agents* 1998;10:55–8.
  165. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment and Cancer. Reduction of fever and streptococcal bacteremia in granulocytopenic patients with cancer: a trial of oral penicillin V or placebo combined with ciprofloxacin. *JAMA* 1994; 272:1183–9.
  166. Cruciani M, Rampazzo R, Malena M, et al. Prophylaxis with uroquinolones in neutropenic patients: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1996; 23:795–805.
  167. Rotstein C, Mandell LA, Goldberg N. Fluoroquinolone prophylaxis for profoundly neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *Current Opinion in Oncology*

- 1997; 4(Suppl 2):S2-7.
168. Carratala J, Fernandez-Sevilla A, Tubau F, et al. Emergence of quin-olone-resistant *Escherichia coli* bacteremia in neutropenic patients with cancer who have received prophylactic noroxacin. *Clin Infect Dis* 1995; 20:557-60.
  169. Somolinos N, Arranz R, Del Rey MC, et al. Superinfections by *Escherichia coli* resistant to uoroquinolones in immunocompromised patients [letter]. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30:730-1.
  170. Kern WV, Andriof E, Oethinger M, et al. Emergence of uoroquin-olone-resistant *Escherichia coli* at a cancer center. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:681-7.
  171. Cometta A, Calandra T, Bille J, et al. *Escherichia coli* resistant to uoroquinolones in patients with cancer and neutropenia [letter]. *N Engl J Med* 1994; 330:1240-1.
  172. Goodman JL, Winston DJ, Greeneld A, et al. A controlled trial of uconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992;326:845-51.
  173. Ellis ME, Clink H, Ernst P, et al. Controlled study of uconazole in the prevention of fungal infections in neutropenic patients with haematological malignancies and bone marrow transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13:3-11.
  174. Marr KA, Seidel K, White TC, et al. Candidemia in allogenic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic uconazole. *J Infect Dis* 2000; 181:309-16.
  175. Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG, et al. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with uconazole. *N Engl J Med* 1991; 325:1274-7.
  176. Rotstein C, Bow EG, Laverdiere M, et al. Randomized placebo-controlled trial of uconazole prophylaxis for neutropenic patients: benet based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. *Clin Infect Dis* 1999; 28:331-40.
  177. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients—recommendations of CDC, the Infectious Diseases Society of America, and the American Society of Blood and Transplantation. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49(RR-10):1-125.
  178. Menichetti F, Flaverio AD, Martion P, et al. Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Clin Infect Dis* 1999; 28:250-5.
  179. Nucci M, Biasoli I, Akiti T, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of itraconazole capsules as antifungal prophylaxis for neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 2000; 30:300-5.
  180. Bow EJ, Laverdiere M, Lussier N, Rotstein C. Antifungal prophylaxis in neutropenic patients: a meta-analysis of randomized-controlled trials [abstract 339A]. *Blood* 1999; 94(Suppl 1):339A.
  181. Rolston KVI. Outpatient management of febrile, neutropenic patients. *Infections in Medicine* 1995; 12:12-5.
  182. Talcott JA, Whalen A, Clark J. Home antibiotic therapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia: a pilot study of 30 patients based on a validated prediction rule. *J Clin Oncol* 1994; 12:107-14.
  183. DiNubile MJ. Stopping antibiotic therapy in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 1988; 108:289-92.
  184. Lau RC, Doyle JJ, Freedman MH, et al. Early discharge of pediatric febrile neutropenic cancer patients by substitution of oral for intravenous antibiotics. *Pediatr Hematol Oncol* 1994; 11:417-21.
  185. Mullen CA, Petropoulos D, Roberts WM, et al. Economic and resource utilization analysis of outpatient management of fever and neutropenia in low-risk pediatric patients with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21:212-8.
  186. deLalla F. Antibiotic treatment of febrile episodes in neutropenic cancer patients: clinical and economic considerations. *Drugs* 1997; 53: 789-804.
  187. Klastersky J. Current attitudes for therapy for febrile neutropenia with consideration to cost-effectiveness. *Curr Opin Oncol* 1998; 10:284-90.
  188. Gibson J, Johnson L, Snowdon L, et al. A randomized dosage study of ceftazidime with single daily tobramycin for the empirical management of febrile neutropenia in patients with hematological diseases. *Int J Hematol* 1994; 60:119-27.
  189. Lyman GH, Kuderer NM, Bladucci L. Economic impact of granulopoiesis stimulating agents on the management of febrile neutropenia. *Curr Opin Oncol* 1998; 10:291-6.
  190. Centers for Disease Control and Prevention. Assessing the effectiveness of disease and injury prevention programs: costs and consequences. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44(RR-10):1-10.
  191. Haddix A, Teutsch SM, Shaffer PS, Dunet D. Prevention effectiveness: a guide to decision analysis and economic evaluation. New York: Oxford University Press, 1996.