

CID 15 Şubat 2011

Cilt 52

Supp 4

s. e56-e93

tıpkıbasımıdır.

# Clinical Infectious Diseases

Türkçe Tıpkıbasım

Kanserli Nötropenik Hastalarda Antimikrobiyal  
Ajanların Kullanımına İlişkin Klinik Uygulama  
Kılavuzu: Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları  
Derneği Tarafından Yapılan 2010 Güncellemesi

Alison G. Freifeld, Eric J. Bow, Kent A. Sepkowitz, Michael J. Boeckh,  
James I. Ito, Craig A. Mullen, Issam I. Raad, Kenneth V. Rolston,  
Jo-Anne H. Young ve John R. Wingard



**hivma**

**OXFORD**  
UNIVERSITY PRESS

Great Clarendon Street  
Oxford OX2 6DP, UK  
Tel: +44 (0) 1865 353827  
corporate.services@oup.com  
cid.oxfordjournals.org

**Telif Hakkı:** © Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (2011) – Tüm Hakları Saklıdır.

Bu yayın orijinali Oxford University Press tarafından Infectious Diseases Society of America (“IDSA”) lisansıyla Clinical Infectious Diseases’de yayınlanmış olan [Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America] (“IDSA Kılavuzu”)’nın Türkçe çevirisidir. Bu yayın sadece kişisel ve eğitsel kullanım içindir. Ticari kullanımına izin verilmemektedir. Bu yayının ya da türetildiği orijinal IDSA Kılavuzunun hiç bir bölümü IDSA’dan yazılı izin alınmaksızın çevrilemez veya herhangi bir şekilde çoğaltılamaz. İzin almak için Clinical Infectious Diseases’in yayıncısı olan Oxford University Press’e ve IDSA tarafından bu tür izinlerle ilgilenmek üzere görevlendirilmiş kişilere yazılı başvuruda bulunmak gerekmektedir. Prente Yayıncılık Ltd. Şti. bu çeviriyi yayınlamak ve Türkiye’deki sağlık profesyonellerine dağıtmak için gerekli izni almıştır.

*İzinler konusunda lütfen [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com) adresine başvurunuz.*

Tüm hakları saklıdır; bu yayının hiç bir bölümü Oxford University Press veya lisans verdiği Oxford Publishing Limited (“OPL”)’in yazılı izni olmaksızın çoğaltılamaz, saklanamaz veya elektronik, mekanik, fotokopi, kayıt sistemleri ve benzerleri kullanılarak iletilemez veya saklanamaz.

#### **Açıklamalar:**

Orijinal IDSA Kılavuzu IDSA’nın görüşlerini yansıtır ve yazıldıkları sırada mevcut olan kanıtların dikkate alınmasıyla oluşturulmuşlardır. Sağlık profesyonelleri klinik karar verme aşamasında bu kılavuzları dikkate alma konusunda cesaretlendirilmektedir. Ancak, IDSA Kılavuzları sağlık profesyonellerinin her bir hasta için hasta ile veya uygun ya da gerekli olduğunda hastanın vasisi veya bakıcısı ile konuşarak sınırlama olmaksızın IDSA Kılavuzunda belirtilen ilaçların kullanımı ve dozajı da dahil olmak üzere uygun kararları almasına ilişkin kişisel sorumluluğunu ortadan kaldırmaz. Reçetenin yazılması sırasında ilaçlar ve cihazları ilgilendiren kurallar ve düzenlemelerin dikkate alınması sağlık profesyonellerinin sorumluluğundadır. Oxford University Press, OPL ve IDSA bundan doğacak herhangi bir zarar veya benzeri oluşuma dair herhangi bir talep konusunda herhangi bir sorumluluk kabul edemezler.

OPL and IDSA çevirinin doğruluğu, çevirideki hatalar, eksiklikler veya bunlardan kaynaklanan sonuçlar konusunda sorumlu veya herhangi bir şekilde taraf değildir. Sn. Eren Kutlu bu tıpkıbasımın çevirisinin tüm sorumluluğunu taşımaktadır.

Bu metnin tıbbi uyumluluğunun kontrolü ve son edisyonu Doç. Dr. Hakan Erdem tarafından yapılmıştır.

# Kanserli Nötropenik Hastalarda Antimikrobiyal Ajanların Kullanımına İlişkin Klinik Uygulama Kılavuzu: Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği

Alison G. Freifeld,<sup>1</sup> Eric J. Bow,<sup>9</sup> Kent A. Sepkowitz,<sup>2</sup> Michael J. Boeckh,<sup>4</sup> James I. Ito,<sup>5</sup> Craig A. Mullen,<sup>3</sup> Issam I. Raad,<sup>6</sup> Kenneth V. Rolston,<sup>6</sup> Jo-Anne H. Young<sup>7</sup> ve John R. Wingard<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Tıp Departmanı, Nebraska Üniversitesi Tıp Merkezi, Omaha, Nebraska; <sup>2</sup>Tıp Departmanı, Memorial Sloan-Kettering Kanser Merkezi, New York; <sup>3</sup>Pediyatri Departmanı, Rochester Üniversitesi Tıp Merkezi, Rochester, New York; <sup>4</sup>Aşı ve Enfeksiyöz Hastalık Bölümü, Fred Hutchinson Kanser Araştırma, Seattle, Washington; <sup>5</sup>Enfeksiyöz Hastalıklar Bölümü, City of Hope Ulusal Tıp Merkezi, Duarte, California; <sup>6</sup>Enfeksiyöz Hastalıklar Departmanı, Enfeksiyon Kontrolü ve Çalışan Sağlığı, Texas Üniversitesi M.D. Anderson Kanser Merkezi, Houston, Texas; <sup>7</sup>Tıp Departmanı, Minnesota Üniversitesi, Minneapolis, Minnesota; <sup>8</sup>Hematoloji/Onkoloji Bölümü, Florida Üniversitesi, Gainesville, Florida; ve <sup>9</sup>Tıbbi Mikrobiyoloji ve Dahiliye Departmanları, Manitoba Üniversitesi ve Enfeksiyon Kontrol Hizmetleri, Manitoba Kanser Bakım Merkezi, Winnipeg, Manitoba, Kanada

## The IDSA wishes to express its gratitude to Dr. Hakan Erdem for his careful review of this translation

Bu belge 1997'de yayınlanan ve daha sonra ilk olarak 2002'de güncellenen orijinal Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) Ateş ve Nötropeni Kılavuzu'nu güncellemekte ve genişletmektedir. Bu belgenin kemoterapi ile indüklenen ateş ve nötropenik kanser hastalarının tedavisinde antimikrobiyal ajanların kullanımı için bir kılavuz olması amaçlanmaktadır. Antimikrobiyal ilaç gelişimi ve teknolojisinde kaydedilen son ilerlemeler, klinik çalışma bulguları ve kapsamlı klinik deneyim buradaki yaklaşımlar ve öneriler için bilgi sağlamıştır. Bu kılavuz daha önce en son 2002'de gözden geçirildiği için, hangi kanser hastası popülasyonlarının antibiyotik, antifungal ve antiviral profilaksisinden en çok yarar sağlayabileceğine dair daha net bir tanım geliştirdik. Bunun da ötesinde, nötropenik hastaların başvuru sırasındaki belirtilerine ve semptomlarına, alta yatan kanser türüne, tedavinin tipine ve tıbbi komorbiditelere göre enfeksiyon açısından yüksek riskli veya düşük riskli olarak kategorizasyonu tedavi algoritmasının temeli haline gelmiştir. Risk katmanlandırması ateş ve nötropeni sergileyen hastaların yönetimi için önerilen bir başlangıç noktasıdır. Buna ek olarak, invazif mantar enfeksiyonlarının daha erken dönemde saptanması ampirik veya önleyici (preemptif) antifungal terapinin optimal kullanımına ilişkin tartışmalara yol açmakla birlikte algoritmalar hala geliştirilmeye devam etmektedir. Değişmeyen tek şey, zaman geçirmeden uygulanan ampirik antibiyotik tedavi endikasyonudur. Ateş ve nötropeni sergileyen tüm hastaların gram-pozitif ve gram-negatif patojenlere yönelik olarak hızla ve kapsamlı bir şekilde antibiyotikler ile tedavi edilmesi gerekliliği hala geçerliliğini korumaktadır. Son olarak, tüm Panel üyelerinin Amerika Birleşik Devletleri'ndeki veya Kanada'daki kurumlardan geldiğini belirtmek isteriz; dolayısıyla, bu kılavuzlar Kuzey Amerika uygulamaları bağlamında geliştirildi. Bazı öneriler mevcut antibiyotiklerde, baskın patojenlerde ve/veya sağlık bakımı ile ilişkili ekonomik koşullarda farklılıkların bulunduğu bölgelerde yer alan Kuzey Amerika dışı yerlerde uygulanabilir olmayabilir. Uygulama şekline bağımsız olarak, klinik dikkat ve zaman kaybetmeden uygulanan tedavi ateş ve/veya enfeksiyon sergileyen nötropenik hastaların yönetiminde evrensel anahtarlardır.

## ÖZET

Kemoterapi ile indüklenen nötropeni sırasında gözlenen ateş alta yatan ağır bir enfeksiyonun tek göstergesi olabilir çünkü inflamasyon belirtileri ve semptomları tipik olarak hafiflemektedir. Doktorlar nötropenik dönem boyunca enfeksiyon risklerinin, tanı yöntemlerinin ve ateşli hastaların yönetimi için gerekli olan antimikrobiyal tedavilerin kesinlikle farkında olmalıdırlar. Ateşe ve nötropeniye, enfeksiyon profilaksisine, tanısına ve tedavisine karşı algoritmik yaklaşımlar son 40 yılda oluşturulmuş ve zaman içinde klinik bulgular ve deneyimler ile yönlendirilmiş ve

29 Ekim 2010'da alındı; 17 Kasım 2010'da yayınlanmak üzere kabul edildi.

**İletişim:** Alison G. Freifeld, MD, Immunocompromised Host Program, Dept of Medicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE 68198-5400 (afreifeld@unmc.edu)

**Clinical Infectious Diseases 2011;52(4):e56-e93**

©Yazar 2011. Infectious Diseases Society of America adına Oxford University Press tarafından yayınlanmıştır. Tüm hakları saklıdır. İzin almak için lütfen journals.permissions@oup.com'a e-posta yollayınız.  
DOI: 10.1093/cid/cir073

değiştirilmiştir. Amerikan İnfeksiyöz Hastalıklar Derneği, Ateş ve Nötropeni Kılavuzu bu gelişim gösteren algoritmaların rasyonel bir özetini sunmayı amaçlamaktadır. Aşağıda 2010 kılavuz güncellemesinde yer alan öneriler özetlenmektedir. Önerilerin her birini destekleyen yöntemlerin, arka planın ve kanıt özetlerinin ayrıntılı bir tarifi kılavuzun tam metninde bulunabilir.

## ATEŞ VE NÖTROPENİ SERGİLEYEN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE TEDAVİSİ İÇİN KILAVUZ ÖNERİLERİ

### I. Risk değerlendirmesinin rolü nedir ve ateş ve nötropeni sergileyen yüksek riskli ve düşük riskli hastalar arasındaki ayırt edici farklar nelerdir?

#### Öneriler

1. Ateş tablosunda ciddi infeksiyon komplikasyonları risk değerlendirmesi yapılmalıdır (A-II). Risk değerlendirmesi ampirik antibiyotik tedavisinin tipini (intravenöze [IV] karşı oral), tedavi uygulama yerini (polikliniğe karşı servis) ve antibiyotik tedavi süresini belirleyebilir (A-II).

2. Çoğu uzman yüksek riskli hastaları beklenen uzamış (>7 gün süren) ve derin nötropeni olan (sitotoksik kemoterapinin ardından mutlak nötrofil sayımı [MNS] <100 hücre/mm<sup>3</sup>) ve/veya hipotansiyon, pnömoni, yeni başlayan karın ağrısı veya nörolojik değişiklikler gibi anlamlı tıbbi komorbid durumları olan hastalar olarak kabul etmektedir. Bu tip hastalar ampirik tedavi için öncelikle hastaneye kabul edilmelidirler (A-II).

3. Kısa (≤7 gün süren) nötropeni dönemler göstermesi beklenen veya hiç komorbidite sergilemeyen veya az komorbidite sergileyen hastaları içeren düşük riskli hastalar oral ampirik tedavi için adaydır (A-II).

4. Resmi risk sınıflandırması Kanserde Destekleyici Bakım için Çok Uluslu Birlik (MASCC) skorlama sistemi kullanılarak yapılabilir (B-I).

i. Yüksek riskli hastalarda MASCC skoru <21'dir (B-I). MASCC'ye veya klinik kriterlere göre yüksek risk altında olan tüm hastalar, eğer halihazırda yatan hasta değilse, birinci basamak ampirik antibiyotik tedavisi için hastaneye yatırılmalıdır (B-I).

ii. Düşük riskli hastalarda MASCC skoru ≥21'dir (B-I). Dikkatle seçilen düşük riskli hastalar oral ve/veya ayaktan ampirik antibiyotik tedavisi için aday olabilirler (B-I).

### II. İlk Değerlendirme Sırasında Hangi Özgün Testler ve Kültürler Yapılmalıdır?

#### Öneriler

5. Laboratuvar testleri formül lökosit ve trombosit sayımını içeren tam kan hücre (CBC) sayımını; kreatinin ve kan üre azotu serum düzeylerinin ölçümünü; ve elektrolit, karaciğer transaminaz enzimleri ve total bilirubin ölçümünü içermelidir (A-III).

6. Eğer varsa, bir set varolan bir santral venöz kataterin (SVK) lümeninden ve bir periferik ven bölgesinden eşzamanlı olarak alınan kandan oluşacak şekilde, en az 2 set kan kültürü elde edilmesi önerilmektedir; eğer santral kateter yoksa, ayrı ven girişlerinden elde

edilen 2 kan kültürü seti gönderilmelidir (A-III). Kan kültürü hacimleri, ağırlığı <40 kg olan hastalarda toplam kan hacminin (genellikle yaklaşık 70 mL/kg) <%1'i ile sınırlandırılmalıdır (C-III).

7. Diğer şüpheli infeksiyon bölgelerinden elde edilen kültür örnekleri klinik olarak endike olan şekilde elde edilmelidir (A-III).

8. Solunum belirtileri veya semptomları olan hastalar için bir göğüs röntgeni endikedir (A-III).

### III. Nötropenisi olan Febril Hastalarda, Hangi Ampirik Tedavi, Hangi Ortamda Uygundur?

#### Öneriler

#### Genel hususlar

9. Yüksek riskli hastaların IV ampirik antibiyotik tedavisi için hastaneye yatışı gerektirmektedir; sefepim, bir karbapenem (meropenem veya imipenem-silastatin) veya piperasilin-tazobaktam gibi bir antipsödomonal β-laktam ajan ile monoterapi önerilmektedir (A-I). Komplikasyonların tedavisi için (örn., hipotansiyon ve pnömoni) veya antimikrobiyal direncinden şüphelenilmesi veya antimikrobiyal direncin kanıtlanması halinde, ilk rejime başka antimikrobiyaller (aminoglikozidler, fluorokinolonlar ve/veya vankomisin) eklenebilir (B-III).

10. Vankomisin (veya aerobik gram-pozitif koklara karşı etkili diğer ajanlar) ateşe ve nötropeniye yönelik birinci basamak antibiyotik rejiminin standart bir parçası olarak önerilmemektedir (A-I). Bu ajanlar, katater ile ilgili olduğundan şüphelenilen infeksiyon, cilt veya yumuşak doku infeksiyonu, pnömoni veya hemodinamik istikrarsızlık gibi özgün klinik endikasyonlar için düşünülmelidir.

11. Aşağıda belirtilen antibiyotiğe dirençli organizmalar ile infeksiyon riski taşıyan hastalar için, özellikle hastanın durumunun stabil olmaması veya dirençli bakteriler için şüphe uyandıran pozitif kan kültürü sonuçları varlığında, başlangıçta uygulanan ampirik tedavide değişiklikler yapılması düşünülebilir (B-III). Bunlar metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomisine dirençli enterokok (VRE), geniş spektrumlu β-laktamaz (ESBL)-üreten gram-negatif bakteriler ve *Klebsiella pneumoniae* karbapenemazı (KPC) gibi karbapenemazı üreten organizmaları içermektedir. Risk faktörleri, yüksek endemi oranları görülen bir hastanede tedaviyi ve geçmişte organizma ile infeksiyonu veya kolonizasyonu içermektedir.

i. MRSA: Erken dönemde vankomisin, linezolid veya daptomisin eklenmesi düşünülmelidir (B-III).

ii. VRE: Erken dönemde linezolid veya daptomisin eklenmesi düşünülmelidir (B-III).

iii. ESBL'ler: Erken dönemde bir karbapenem kullanımı düşünülmelidir (B-III).

iv. KPC'ler: Erken dönemde polimiksin-kolistin veya tigesiklin kullanımı düşünülmelidir (C-III).

12. Penisiline alerjisi olan çoğu hasta sefalosporinleri tolere etmektedir ancak, geçmişte ani başlayan tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu öyküsü olanlar (örn., ürtiker ve bronkospazm) siprofloksasin artı klindamisin veya aztreonam artı vankomisin gibi, β-laktam ve karbapenem içermeyen bir kombinasyon ile tedavi edilmelidir (A-II).

13. İnfeksiyonu düşündüren yeni belirtiler veya semptomlar sergileyen ateşsiz nötropenik hastalar yüksek riskli hastalar olarak değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir (B-III).

14. Düşük riskli hastalar bir klinik veya hastane ortamında oral veya IV ampirik başlangıç antibiyotik dozlarını almalıdır; bu hastaların özgün klinik kriterleri karşılamaları halinde ayaktan oral veya IV tedaviye geçilebilir (A-I).

i. Siprofloksasin artı amoksisilin-klavulanat kombinasyonu oral ampirik tedavi için önerilmektedir (A-I). Levofloksasin veya siprofloksasin monoterapisini ya da siprofloksasin artı klindamisinini içeren başka oral rejimler daha az incelenmiştir ancak yaygın olarak kullanılmaktadır (B-III).

ii. Fluorokinolon profilaksisi alan hastalar bir fluorokinolon ile oral ampirik tedavi almamalıdır (A-III).

iii. İnatçı ateş veya kötüleşen infeksiyon belirtileri ve semptomları varlığında hastaneye yeniden yatış veya hastanede kalışın devam ettirilmesi gerekmektedir (A-III).

#### IV. Ateş Ve Nötropeni Seyri Sırasında Antimikrobiyaller Ne Zaman Ve Nasıl Modifiye Edilmelidir?

##### Öneriler

15. İlk antibiyotik rejimindeki modifikasyonlar klinik ve mikrobiyolojik verilere göre yönlendirilmelidir (A-II).

16. Durumu diğer açılardan stabil olan bir hastada açıklanamayan inatçı ateş seyrek olarak birinci basamak antibiyotik rejiminde ampirik bir değişimi gerektirmektedir. Eğer bir infeksiyon tanımlanırsa, antibiyotikler buna göre ayarlanmalıdır (A-I).

17. Belirlenmiş klinik ve/veya mikrobiyolojik infeksiyonlar bölgeye ve izole edilen organizmanın duyarlılığına uygun antibiyotikler ile tedavi edilmelidir (A-I).

18. Eğer başlangıçta gram-pozitif organizmalar için vankomisin veya başka bir ilaca başlanmışsa, bir gram-pozitif infeksiyona dair bulgu olmaması halinde 2 gün sonra bu tedavi kesilebilir (A-II).

19. Nötropenik ateş için standart ajanlar ile uygulanan ilk dozlardan sonra hemodinamik açıdan stabil olmaya devam eden hastalar dirençli gram-negatif, gram-pozitif ve anaerobik bakteriler ile mantarları kapsayan bir spektruma sahip olacak şekilde genişletilmiş antimikrobiyal tedavi almalıdırlar (A-III).

20. Hastanede IV veya oral antibiyotiklere başlamış olan düşük riskli hastalara klinik açıdan stabil olmaları halinde basitleştirilmiş tedavi yaklaşımı uygulanabilir (A-I).

i. Hastaların klinik açıdan stabil olması ve gastrointestinal emilimin yeterli olduğuna kanaat getirilmesi halinde, antibiyotik rejiminde IV uygulamadan oral uygulamaya geçiş yapılabilir (A-I).

ii. Düşük risk kriterlerini karşılayan, seçilmiş yatan hastalar, yeterli günlük izlem sağlandığı sürece, IV veya oral antibiyotikleri almak üzere ayaktan hasta olarak tedavilerine devam edebilirler (B-III). Eğer ayaktan hastalarda ateş ısrarcı olursa veya 48 saat içinde nüksederse, hastaneye yeniden kabul ve yüksek riskli hasta gibi tedavi uygulanması önerilmektedir (A-III).

21. Ampirik antifungallerin kullanımı, geniş spektrumlu bir antimikrobiyal rejime rağmen 4-7 gün ateşin devam ettiği ve ateş kaynağının tanımlanamadığı yüksek riskli hastalarda düşünülme-

lidir (A-II).

#### V. Ampirik Antibiyotik Tedavi Ne Kadar Süre Boyunca Verilmelidir? Öneriler

22. Klinik veya mikrobiyolojik olarak belirlenmiş infeksiyonların olan hastalarda, tedavi süresi özgün organizmaya ve bölgeye göre belirlenmektedir; uygun antibiyotiklere en az nötropeni süresi boyunca (MNS  $\geq 500$  hücre/mm<sup>3</sup> olana kadar) veya klinik açıdan gerekli olması halinde daha uzun bir süre boyunca devam edilmelidir (B-III).

23. Nedeni açıklanamayan ateşi olan hastalarda, birinci basamak rejime kemik iliği iyileşmesi belirtileri açıkça gözlenene kadar devam edilmesi önerilmektedir; geleneksel sonlanım noktası 500 hücre/mm<sup>3</sup>'ü aşan, artmış bir MNS'dir (B-II).

24. Alternatif olarak, eğer uygun bir tedavi uygulanmışsa ve belirlenmiş bir infeksiyona dair tüm belirtiler ve semptomlar ortadan kalkmışsa, nötropenik kalan hastalar kemik iliğinde düzelme sağlanana kadar oral fluorokinolon profilaksisine kaldıkları yerden devam edebilirler (C-III).

#### VI. Antibiyotik Profilaksisi Ne zaman ve Hangi Ajanlar ile Uygulanmalıdır? Öneriler

25. Fluorokinolon profilaksisi uzun süreli ve derin nötropeninin (>7 gün boyunca MNS  $\leq 100$  hücre/mm<sup>3</sup>) beklendiği yüksek riskli hastalar için düşünülmelidir (BI). Levofloksasin ve siprofloksasin en kapsamlı şekilde değerlendirilmiş ajanlardır ve levofloksasinin oral mukozit ile ilgili invazif viridans grubu streptokok infeksiyonu için risk artışı olan durumlarda tercih edilmesine karşın, bu ajanların kabaca eşdeğer olduğu kabul edilmektedir. Gram-negatif basiller arasında fluorokinolon direnci gelişiminin takibine yönelik sistematik bir strateji önerilmektedir (A-II).

26. Fluorokinolon profilaksisine gram-pozitif etkili bir ajanın eklenmesi genel olarak önerilmemektedir (A-I).

27. Antibakteriyel profilaksi 7 günden kısa bir süre boyunca nötropenik kalması beklenen düşük riskli hastalar için rutin olarak önerilmemektedir (A-III).

#### VII. Ampirik veya Önleyici Antifungal Tedavinin Rolü Nedir ve Hangi Antifungaller Kullanılmalıdır? Öneriler

##### Yüksek risk

28. Dört-yedi gün süreyle antibiyotik uygulanmasına rağmen ısrarcı veya nükseden ateş sergileyen hastalar ve toplam nötropeni süresinin 7 günü aşması beklenen hastalarda invazif mantar reaksiyonlarının araştırılması ve ampirik antifungal tedavi düşünülmelidir (A-I). Halihazırda küfe karşı etkili bir profilaksi almakta olan bir hasta için özgün bir ampirik antifungal ajanın önerilmesi açısından veriler yetersizdir ancak intravenöz yolla verilen küflere etkili farklı bir antifungal sınıfına geçiş değerlendirilmelidir (B-III).

29. Önleyici antifungal tedavi yüksek riskli nötropenik hastaları içeren hasta alt kümesinde ampirik antifungal tedavinin bir alter-

natifi olarak kabul edilebilir. Dört-yedi gün süreyle geniş spektrumlu antibiyotik uygulamasından sonra febril kalan ancak klinik açıdan stabil olan, fungal infeksiyona dair hiçbir klinik bulgu veya göğüs ve sinüs bilgisayarlı tomografi (BT) bulgusu göstermeyen, serolojik incelemelerde invazif fungal infeksiyon bulgusu için negatif olan ve vücudun herhangi bir bölgesinde mantar iyileşmesi sergilemeyen (*Candida* veya *Aspergillus* türleri gibi) hastalarda antifungal ajanlar kesilmiş olabilir (B-II). Eğer bu olası invazif mantar infeksiyonu göstergelerinin herhangi biri tanımlanırsa, antifungal tedaviye başlanmalıdır.

#### Düşük Risk

30. Düşük riskli hastalarda, invazif mantar infeksiyonu riski düşüktür ve dolayısıyla, rutin ampirik antifungal tedavi kullanımı önerilmemektedir (A-III).

### VIII. Antifungal Profilaksi Ne Zaman Uygulanmalıdır ve Hangi Ajanlar Verilmelidir?

#### Öneriler

##### Yüksek risk

31. *Candida* infeksiyonuna karşı profilaksi allogeneik hematopoietik kök hücre nakli (HSCT) alıcıları veya akut lösemi için yoğun remisyon-indüksiyon ya da kurtarma-indüksiyon kemoterapisi alanlar gibi, invazif *Candida* infeksiyonu riskinin oldukça yüksek olduğu hasta gruplarında önerilmektedir (A-I). Flukonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, mikafungin ve kaspofungin'in tümü kabul edilebilir alternatiflerdir.

32. Posakonazol ile invazif *Aspergillus* infeksiyonlarına karşı profilaksi, profilaksi yokluğunda invazif aspergilloz riskinin önemli boyutta olduğu akut miyeloid lösemi (AML) veya miyelodisplastik sendrom (MDS) için yoğun kemoterapi alan, seçilmiş 13 yaş ve üzeri hastalar için düşünülmelidir (B-I).

33. Graflama öncesi allogeneik veya olog nakil alıcılarında *Aspergillus* infeksiyonuna karşı profilaksinin etkili olduğu gösterilmemiştir. Oysa, geçmişinde invazif aspergilloz öyküsü olan (AIII), en az 2 haftalık beklenen uzamış nötropeni dönemleri olan (C-III) veya HSCT'den hemen önce uzamış bir nötropeni dönemi sergileyen (C-III) hastalarda küfe karşı etkili bir ajan önerilmektedir.

#### Düşük Risk

34. Antifungal profilaksi nötropeni süresinin <7 gün öngörülen hastalar için önerilmemektedir (A-III).

### IX. Antiviral Profilaksinin Rolü Nedir ve Hangi Virüs İnfeksiyonları Antiviral Tedavi Gerektirmektedir?

#### Öneriler

35. Herpes simplex virüsü (HSV) açısından seropozitif olan allogeneik HSCT geçiren veya lösemi indüksiyon tedavisi alan hastalara asiklovir ile antiviral profilaksi uygulanmalıdır (A-I).

36. HSV veya varicella-zoster virüsü (VZV) infeksiyonu için antiviral tedavi yalnızca, aktif viral hastalığa dair klinik veya laboratuvar bulguları olduğunda endikedir (C-III).

37. Respiratuvar virüslerin araştırılması (influenza, parainfluenza, adenovirüs, respiratuvar sinsiyal virüs [RSV], ve insan metap-

nömovirüsü gibi) ve göğüs radyografisi üst solunum yolu semptomları (örn., nezle) ve/veya öksürüğü olan hastalar için endikedir (B-III).

38. İnaktif aşı ile yapılan yıllık influenza aşılması kanser için tedavi edilmekte olan tüm hastalarda önerilmektedir (A-II). Optimal aşılama zamanlaması belirlenmemiştir ancak, en iyi serolojik yanıtlar kemoterapi döngüleri arasında (son tedaviden >7 gün sonra) veya kemoterapinin başlamasından >2 hafta önce gözlenebilir (B-III).

39. İnfluenza virüsü infeksiyonu, infeksiyona yol açan suşun duyarlı olması halinde nöraminidaz inhibitörleri ile tedavi edilmelidir (A-II). Bir influenza teması veya salgını durumunda, influenza benzeri hastalık sergileyen nötropenik hastalara ampirik tedavi uygulanmalıdır (C-III).

40. Üst solunum yolu hastalığı olan nötropenik hastalarda rutin RSV infeksiyonu tedavisi uygulanmamalıdır (B-III).

### X. Ateşin ve Nötropenin Yönetilmesinde Hematopoietik Büyüme Faktörlerinin (G-CSF veya GM-CSF) rolü nedir?

#### Öneriler

41. Miyeloid koloni uyarıcı faktörlerin (KUF'ler; hematopoietik büyüme faktörleri olarak da anılır) profilaktik kullanımı, olası ateş ve nötropeni riskinin >20 olduğu hastalarda düşünülmelidir (A-II).

42. KUF'ler ortaya çıkmış ateş ve nötropeninin tedavisi için genel olarak önerilmemektedir (B-II).

### XI. Nötropenik Hastalarda Kateter Kaynaklı İnfeksiyonların Tanısı ve Tedavisi Nasıl Yapılır?

#### Öneri

43. SVK'den ve bir venden eşzamanlı olarak alınan örnekler ile yapılan kalitatif kan kültürlerinde pozitifliğe kadar geçen zaman farkı (PZF) >120 dakika olması orta hat ile ilişkili bir kan dolaşımı infeksiyonunu (CLABSI, central line-associated blood stream infection) düşündürmektedir (A-II).

44. *S. aureus*, *P. aeruginosa*, mantarlar veya mikobakterilerden kaynaklanan CLABSI için, en az 14 gün boyunca uygulanan sistemik antimikrobiyal tedaviye ek olarak kateterin çıkartılması önerilmektedir (A-II). Kateterin çıkartılması, ayrıca, tünel infeksiyonu veya port cep bölgesi infeksiyonu, septik tromboz, endokardit, hemodinamik istikrarsızlık gösteren sepsis veya uygun antibiyotikler ile 72 saatten fazla uygulanan tedaviye rağmen ısrarcı olan kan infeksiyonu için de önerilmektedir (A-II).

45. Koagülaz-negatif stafilokoklardan kaynaklanan kanıtlanmış CLABSI'de, antibiyotik-kilit tedavisi ile birlikte veya antibiyotik-kilit tedavisi olmaksızın uygulanan sistemik tedavi ile kateter yerinde bırakılabilir (B-III).

46. Uzun tedavi (4-6 hafta) uygun antimikrobiyalleri almış olan bir hastada derin doku infeksiyonu, endokardit, septik tromboz (A-II) veya kateterin çıkartılmasından >72 saat sonra meydana gelen ısrarcı bakteriyemi veya fungemi varlığı ile tanımlanan, komplike CLABSI için önerilmektedir (*S. aureus* için A-II, diğer patojenler için C-III).

47. Her SVK'in takılması sırasında el hijyeni sağlanması, maks-

mum steril bariyer önlemleri alınması ve klorheksidin ile kütanöz antisepsis uygulanması önerilmektedir (A-I).

## XII. Febril Nötropenik Hastaların Tedavisinde Hangi Çevresel Önlemler Alınmalıdır?

### Öneriler

48. El hijyeni hastanede infeksiyon bulaşmasının önlenmesinde en etkili yoldur (A-II).

49. Standart bariyer önlemleri tüm hastalar için uygulanmalıdır ve infeksiyona özgü izolasyon birtakım belirtileri veya semptomları sergileyen hastalar için kullanılmalıdır (A-III).

50. HSCT alıcıları özel (yani, tek hastalık) odalara yerleştirilmelidir (B-III). Allogeneik HSCT alıcıları >12 hava değişimi/saat'in ve yüksek etkili hava partikül (HEPA) filtrasyonunun olduğu odalara yerleştirilmelidir (A-III).

51. Hastanede yatan nötropenik hastaların odalarında bitkilere, kuru veya canlı çiçeklere izin verilmemelidir (B-III).

52. Sağlık bakımı çalışanlarını (HCWs) hastalıklarını veya temaslarını bildirme konusunda teşvik etmek için, hastane görevinden muaf tutulma sözleşmeleri hazırlanmalıdır (A-II).

## GİRİŞ

Bu kılavuz ateşle seyreden nötropeni olan kanserli hastaların tedavisine genel bir yaklaşım sağlamakta ve antimikrobik tedaviye özel dikkat çekmektedir. En son 2002'de revize edilmiş olan IDSA belgesini güncellemektedir [1].

## Ateş: Etiyoloji ve Epidemiyoloji

Ateş sıklıkla kemoterapi ile indüklenen nötropeni sırasında ortaya çıkmaktadır: solid tümörleri olan hastaların %10-%50'si ve hematolojik maligniteleri olan hastaların >%80'inde nötropeni ile ilişkili bir veya daha fazla kemoterapi döngüsü sırasında ateş görülecektir [2]. Çoğu hastada hiçbir kanıtlanmış infeksiyöz etioloji olmayacaktır. Klinik olarak kanıtlanan infeksiyonlar febril nöbetlerin %20-%30'undan sorumludur; yaygın olarak rastlanan doku bazlı infeksiyon bölgeleri intestinal kanal, akciğer ve deridir. Bakteriyemi, atakların çoğunluğu uzamış veya derin nötropeni (MNS, <100 nötrofil/mm<sup>3</sup>) koşullarında ortaya çıkacak biçimde, tüm hastaların %10-%25'inde meydana gelmektedir [3-5].

Febril nötropenik hastalardan elde edilen kan akımı izolatlarının epidemiyolojik spektrumunda son 40 yılda önemli dalgalanmalar meydana gelmiştir. Sitotoksik kemoterapinin gelişiminin erken evreleri olan 1960'larda ve 1970'lerde, gram-negatif patojenler baskın olarak gözlemlendi. Ardından, 1980'ler ve 1990'larda, gram-pozitif deri florası tarafından kolonizasyona ve bu floranın girişine imkan verebilen, kalıcı plastik venöz kateterlerin artan kullanımını nedeniyle [1, 6], gram-pozitif organizmalar daha yaygın hale geldi (Tablo 1) [6-7]. Günümüzde, koagülaz-negatif stafilkoklar çoğu merkezde en yaygın kan izolatlarıdır; Enterobacteriaceae (eg, *Enterobacter* türleri, *Escherichia coli* ve *Klebsiella* türleri) ve fermantasyon yapmayan gram-negatif çomaklar (örn., *Pseudo-*

*monas aeruginosa* ve *Stenotrophomonas* türleri) daha seyrek olarak izole edilmektedir.

İlaça dirençli gram-negatif bakteri türleri febril nötropenik hastalarda giderek artan sayıda infeksiyona neden olmaktadır [5, 8-9]. Bazı merkezlerde bu durum, nötropenik popülasyonda bir gram-negatif patojen baskınlığına doğru epidemiyolojik bir eğilime yol açmıştır [5, 8-10].

Esas olarak *Klebsiella* türleri ve *E. coli* suşları arasında edinilen ESBL genleri geniş bir  $\beta$ -laktam antibiyotik direnci aralığına sahiptir [11-12]. Bu EBSL patojenleri çoğunlukla yalnızca imipenem veya meropenem gibi karbapenemlere duyarlıdır. Karbapenem üreten *Klebsiella* türü ve *P. aeruginosa* izolatlarının karbapenemlere dirençli infeksiyonlara neden olduğu bildirilmiştir [13]. Bu dirençli türlerin tanınması organizmaya özgün antibiyogramların dikkatlice yorumlanmasını gerektirmektedir [5-7].

Buna ek olarak, MRSA ve VRE gibi dirençli gram-pozitif patojenler daha yaygın hale gelmiştir ve bunlar bazı merkezlerdeki prevalansı en yüksek olan dirençli izolatlardır, sırasıyla atakların %20'sinden ve %50'den daha fazlasından sorumludurlar [14-15]. Penisiline dirençli *S. pneumoniae* ve viridans grubu streptokok suşları daha az yaygındır ancak ağır infeksiyonlara neden olabilirler [16]. Nötropeni koşullarında kan dolaşımı infeksiyonlarının çoğunluğuna neden olan patojen bakteriler Tablo 1'de listelenmektedir.

Mantarlar nötropeni seyrinin erken evrelerinde nadiren ilk ateşin nedeni olarak tanımlanmaktadır; bunlar daha çok, uzamış nötropeni ve ampirik antibiyotik tedavisinin ilk haftasından sonra gözlenmektedir. Başta *Candida* türleri olmak üzere mayalar yüzeysel mukoza infeksiyonlarına neden olabilirler (ör, pamukçuk); kemoterapi ile indüklenen mukozit, sırası geldiğinde, bu bariyeri yıkabilir ve böylece, *Candida*'nın kan dolaşımına girmesine imkan verebilir. Hepatik veya hepatosplenik hastalık, özofajit veya endokardit gibi derin doku kandidiyazı çok daha az yaygındır. *Aspergillus* gibi küflerin, tipik olarak  $\geq 2$  haftalık nötropeniden sonra,

**Tablo 1. Nötropenik Hastalarda Yaygın Görülen Patojen Bakteriler**

Yaygın gram-pozitif patojenler
Koagülaz-negatif stafilkoklar
Metisiline dirençli suşlar da dahil olmak üzere, <i>Staphylococcus aureus</i>
Vankomisine dirençli suşlar da dahil olmak üzere, <i>Enterococcus</i> türleri
Viridans grubu streptokoklar
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Yaygın gram-negatif patojenler
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> türleri
<i>Enterobacter</i> türleri
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Citrobacter</i> türleri
<i>Acinetobacter</i> türleri
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

sinüs ve akciğerlerde yaşamı tehdit eden enfeksiyona neden olma olasılıkları çok yüksektir.

Nötropeni sırasında ateş gelişen hastaların çoğunluğunda tanımlanabilir bir enfeksiyon bölgesi ve pozitif kültür bulguları yoktur. Oysa, Panel ateş ve nötropeni sergileyen her hastanın başvurusundan sonra acilen (yani, 2 saat içinde) ampirik antibiyotik tedavisi almasını önermektedir, çünkü enfeksiyon bu hastalarda hızlı ilerleyebilir. Febril nötropenik hastada, bu belgede tartışılan kritik tedavi yollarına hemen başvurulması halinde çok daha iyi sonuçlar beklenebilir [17].

## Tanımlar

Bu kılavuzdaki ateş ve nötropeni tanımları, ampirik antibiyotik tedavinin başlanması gereken hastaların tanımlanması amacıyla kullanılması gereken genel kriterlerdir. Oysa, bu tanımlar değişmez kurallara değildir. Hastalar arasındaki klinik farklılıklar, hastalar bu özgün tanımlara uymasalar bile, hangi hastaların nötropeni risk dönemi sırasında antibiyotiklere gereksinim duyduğunun tanımlanmasında klinik yargının belirleyici rol oynamasını zorunlu kılmaktadır.

### ◆ Ateş

Ateş ağızdan tek bir vücut sıcaklığı ölçümünün  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  ( $101^{\circ}\text{F}$ ) olması veya 1 saatlik bir dönem boyunca sürekli şekilde  $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$  ( $100.4^{\circ}\text{F}$ ) düzeyinde seyreden bir vücut sıcaklığı olarak tanımlanmaktadır.

Koltuk altından vücut sıcaklığı ölçümleri önerilmemektedir, çünkü bu ölçümler öz vücut sıcaklığını doğru yansıtmayabilir. Kolonize olan bağırsak organizmalarının çevre mukozaya ve yumuşak dokulara girişinin engellenmesi için nötropeni sırasında rektal vücut ısısı ölçümlerinden (ve rektal muayenelerden) kaçınılmaktadır.

### ◆ Nötropeni

Nötropeni bir MNS  $< 500$  hücre/ $\text{mm}^3$  veya takip eden 48 saat boyunca  $< 500$  hücre/ $\text{mm}^3$ 'e azalması beklenen bir MNS olarak tanımlanmaktadır.

“Derin” terimi bazen, MNS'nin  $< 100$  hücre/ $\text{mm}^3$  olduğu nötropeniye tarif etmek için kullanılmaktadır; bu nötropeni derecesini doğrulamak için periferik kan yaymasının gözle okunması gerekmektedir. “Fonksiyonel nötropeni” terimi hematolojik malignitesi dolaşımdaki nötrofillerde kalitatif defektlere (bozulmuş fagositoz ve patojen öldürme) yol açan hastaları referans almaktadır. Bu hastalar “normal” bir nötrofil sayısına rağmen, artmış enfeksiyon riski taşıyor olarak kabul edilmelidirler.

Uygulama kılavuzunun birincil amacı potansiyel olarak ciddi enfeksiyon belirtileri ve semptomları ile başvuran nötropenik hastalar için uygun bakıma dair kararların alınmasında hekimlere destek olmaktır [18]. Öneriler kanser tedavisine dair klinik çalışmalardan ortaya çıkmış olan, iyi test edilmiş klinik uygulama paternlerinden yararlanılarak hazırlanmaktadır; bu önerilerdeki değişiklikler de mümkün olduğunda hakemli bilgilerden ve yeni bilimsel yayınlardan elde edilen verilerin dikkatlice derlenmesine dayanmaktadır. Yetersiz veri nedeniyle kanıta dayalı öneriler sunulamadığında, Panel tümü nötropenik hastaların tedavisinde kapsamlı deneyime sahip olan üyelerinin uzlaşmasına dayana-

rak kılavuz oluşturmuştur. Örneğin, Panel üyeleri febril olmayan ancak enfeksiyonu düşündürecek yeni belirtiler veya semptomlar sergileyen nötropenik hastaların ampirik antibiyotik tedavisine başlamalarını önermektedir.

Ateş ve nötropeni sırasında, hiçbir özgün ilaç veya ilaç kombinasyonu ve hiçbir özgün tedavi süresi tüm hastalar için kesin bir şekilde önerilemez. Bu kılavuzda açıklanan öneriler genel olarak çoğu klinik durumda uygulanabilir ancak, bazı örneklerde, koşullara ve bölgesel epidemiyolojik verilere göre değişiklikler yapılması gerekecektir. Çoğu hastanın tedavisi için, Panel immune yetmezlikli konak enfeksiyonlarına ilişkin deneyimi olan bir enfeksiyon hastalıkları uzmanının görev almasını önermektedir. Ayrıca, uygun ve akılcı antimikrobiyal kullanımını sağlamak için, kanserli hastaların rutin olarak tedavi edildiği tesislerde bir antimikrobiyal tedavi programının uygulanması temel önem taşımaktadır.

Güncel kılavuzdaki önemli bir değişiklik, ateş ve nötropeni olan bilinen bir hastanın karşı karşıya kalabileceği ciddi infeksiyöz komplikasyonların riski düzeyinin daha yapılandırılmış bir şekilde değerlendirilmesidir. Febril nötropenik dönem boyunca hastaların risk düzeylerindeki (düşük risk ve yüksek risk) farkların bu şekilde tanınması değerlendirmeye, tedaviye, tedavinin uygulanma şekline ve profilaksiye ilişkin tüm önerilere yön vermektedir.

Nötropenik hastalarda enfeksiyonun önlenmesi de bu kılavuzun önemli bir odak noktasıdır. Buradaki bakteriyel, viral ve fungal profilaksi önerileri Panel'in klinik çalışma bulgularına dair yorumlarını yansıtmaktadır. Oysa, daha yeni ilaçların ve daha yeni ilaç dağıtım yöntemlerinin geliştirilmesi ile, profilaksi yaklaşımları ilerleme kaydedecektir. Hangi yeni yaklaşım gelişirse gelişsin, profilaksinin merkezinde konu aynı kalmaktadır: etkili enfeksiyon önleme ve antibiyotiklerin aşırı kullanımından kaynaklanan antimikrobiyallere dirençli enfeksiyon riski arasında bir denge sağlanmalıdır.

Son olarak, bu kılavuzlar nötropenik hastalar için çevresel önlemlere ve kalıcı SVK'lere ilişkin yeni bölümler içermektedir.

Kılavuzda aşağıda belirtilen 12 klinik soruya değinilmektedir:

- I. Risk değerlendirmesinin rolü nedir ve ateş ile nötropeni sergileyen yüksek ve düşük riskli hastalar arasındaki farklar nelerdir?
- II. İlk değerlendirme sırasında hangi özgün testler ve kültürler yapılmalıdır?
- III. Nötropenisi olan febril hastalarda, hangi ampirik tedavi, hangi uygulama şeklinde uygundur?
- IV. Ateş ve nötropeni seyri sırasında antimikrobiyaller ne zaman ve nasıl modifiye edilmelidir?
- V. Ampirik antibiyotik tedavisi ne kadar süreyle verilmelidir?
- VI. Antibiyotik profilaksisi ne zaman ve hangi ajanlar ile uygulanmalıdır?
- VII. Ampirik antifungal tedavinin rolü nedir ve hangi antifungaller kullanılmalıdır?
- VIII. Antifungallerle profilaksi veya önleyici (preemptif) tedavi ne zaman uygulanmalıdır ve hangi ajanlar kullanılmalıdır?
- IX. Antiviral profilaksinin rolü nedir ve nötropenik hastalarda solunum yolları virüsleri nasıl saptanır ve tedavi edilir?
- X. Ateşin ve nötropenin tedavisinde hematopoietik büyüme faktörlerinin (G-CSF veya GM-CSF) rolü nedir?



XI. Nötropenik hastalarda kateter ile ilgili infeksiyonların tanısı ve tedavisi nasıl yapılır?

XII. Febril nötropenik hastaların tedavisinde hangi çevresel önlemler alınmalıdır?

## GÜNCELLEME METODOLOJİSİ

### Panelin Yapısı

IDSA Standartları ve Uygulama Kılavuzu Komitesi, ateş ve nötropeni sergileyen hastaların tedavisinde uzman olan yeni üyeler ile birlikte, orijinal kılavuz panelinin birçok üyesini bir araya getirdi. Panel hem erişkin, hem de pediatrik hastalarda infeksiyöz hastalıklar, onkoloji ve HSCT konusunda uzmanlardan oluştu. Panel üyeleri bu belgenin yazarları olarak listelenmektedir.

### Sürecin Gözden Geçirilmesi

Ateş ve nötropeni sergileyen hastaların tedavisine ilişkin kanıtları değerlendirirken, Panel önerilerde kanıtların düzeyini ve derecesini sistematik olarak ağırlıklandırdı (Tablo 2) [19].

### Literatürün Gözden geçirilmesi ve Analizi

2010 güncellemesi için, Panel 2002 yılından beri elde edilen yayınlanmış verilerin derlemesini ve analizini tamamladı. PUBMED veritabanının bilgisayar tabanlı literatür taraması yapıldı. 2002 ila Temmuz 2009 tarihleri arasında İngilizce literatürde yapılan taramalar “ANTIBIOTICS=antibiyotikler” ve “FEVER=ateş” ve “NEUTROPENIA=nötropeni” terimlerini birleştirdi. Temmuz 2009'dan sonra yayınlanan veriler de yazının son hazırlık adımı da değerlendirildi. Taramalar yalnızca insanlarda yapılan çalışmalarla ve özgün çalışma düzeni veya yayın tipi ile sınırlandırıldı: klinik çalışma, randomize klinik çalışma, meta-analiz veya uygulama kılavuzu gibi.

### Kılavuzlar ve Çıkar Çatışması

Panel'in tüm üyeleri, gerçek, potansiyel veya görünür bir çatışma oluşturabilecek herhangi bir maddi veya başka çıkar açıklamasını gerektiren, çıkar çatışmalarına ilişkin IDSA politikasına uyum gösterdi. Panelin üyeleri IDSA çıkar çatışması açıklama bildirisini tamamladı ve bu üyelerden kılavuzun yayınlanmasından etkilenebilecek ürün geliştiren firmalar ile ilişkileri tanımlamaları istendi. Görevlendirmeye, danışmanlıklara, hisse sahipliğine, onur ödüllerine, araştırma fonuna, uzman şahitliklerine ve firma danışman komitelerine üyeliklere ilişkin bilgiler talep edildi. Panel bir bireyin rolünün bir çıkar sonucu olarak sınırlandırılıp sınırlandırılmayacağına dair kararı olgu bazında aldı. Hiçbir sınırlayıcı çıkar çatışması tanımlanmadı.

### Kanıtlara Dayalı Uzlaşma Sağlanması

Panel kılavuz çalışmalarını tamamlamak için >10 kez telekonferans ile (alt grup aramaları da dahil) ve bir kez yüz yüze toplandı. Telekonferansların amacı soruların tartışılması, yazılı görevlerin dağıtılması ve önerilerin son haline getirilmesiydi. Panel'in tüm üyeleri kılavuz taslağının hazırlanmasına ve incelenmesine katıldı. Uzman hakem incelemelerinden geribildirim alındı. Kılavuz kullanıma sunulmadan önce IDSA Standart ve Uygulama Kılavuzu

Komitesi ve Yöneticiler Kurulu tarafından incelendi ve onaylandı.

### Revizyon Tarihleri

Yıllık olarak, Panel Başkanı, bağlantı danışmanı ile Standartlar ve Uygulama Kılavuzları Komitesi Başkanı güncel literatürde yapılan incelemelere dayalı olarak güncellenmiş kılavuzda revizyonlara duyulan gereksinimi belirleyecektir. Eğer gerekliyse, tüm Panel potansiyel değişimleri tartışmak için tekrar bir araya gelecektir. Uygun olduğunda, Panel IDSA Standart ve Uygulama Kılavuzu Komitesine ve Kuruluna inceleme ve onay için kılavuzun tam revizyonunu önerecektir.

## ATEŞ VE NÖTROPENİ SERGİLEYEN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE TEDAVİSİ İÇİN KILAVUZ ÖNERİLERİ

### I. Risk Değerlendirmesinin Rolü Nedir ve Ateş ve Nötropeni Sergileyen Yüksek ve Düşük Riskli Hastaları Birbirinden Ayıran Farklar Nelerdir?

#### Öneriler

1. Ateş varlığında ağır infeksiyon komplikasyonu risk değerlendirilmesi yapılmalıdır (A-II). Risk değerlendirilmesi ampirik antibiyotik tedavisinin tipini (intravenöze [IV] ya da oral), tedavinin uygulanma şeklini (ayaktan ya da yatan hasta) ve antibiyotik tedavi süresini belirleyebilir (A-II).

2. Çoğu uzman yüksek riskli hastaları, olası uzun (>7 gün süren) ve derin nötropenisi olan (sitotoksik kemoterapinin ardından [MNS]  $\leq 100$  hücre/mm<sup>3</sup>) ve/veya hipotansiyon, pnömoni, yeni başlayan karın ağrısı veya nörolojik değişimler gibi anlamlı tıbbi komorbid durumları olan hastalar olarak kabul etmektedir. Bu tip hastalar birinci basamak ampirik tedavi için hastaneye başvurmalıdır (A-II).

3. Kısa ( $\leq 7$  gün süren) nötropenik dönemler beklenen ya da hiç komorbidite sergilemeyen veya az sayıda komorbidite sergileyen hastalardan oluşan düşük riskli hastalar oral ampirik tedavi için adaydır (A-II).

4. Düzgün risk sınıflandırması kanserde MASCC skorlama sistemi kullanılarak yapılabilir (B-I).

i. Yüksek riskli hastalarda MASCC skoru <21'dir (B-I). MASCC'ye veya klinik kriterlere göre yüksek risk altında olan tüm hastalar, eğer halihazırda yatan hasta değilse, birinci basamak ampirik antibiyotik tedavisi için hastaneye yatırılmalıdırlar (B-I).

ii. Düşük riskli hastalarda MASCC skoru >21'dir (B-I). Dikkatle seçilen düşük riskli hastalar oral ve/veya ayaktan hasta ampirik antibiyotik tedavisi için aday olabilirler (B-I).

#### Kanıt Özeti

#### Risk değerlendirilmesi

Ateş ve nötropeni ile başvuran hastalar çeşitli klinik sonlanımlar gösterebilir. Çoğu geniş spektrumlu ampirik antibiyotikler almakta ve bariz bir olay olmaksızın ataktan sağ çıkmaktadır. Az sayıda hasta önemli infeksiyonlar geliştirecek veya yaşamı tehdit eden

**Tablo 2. Öneri Gücü ve Kanıt Kalitesi**

Kategori/derece	Tanım
<b>Öneri gücü</b>	
A	Kullanımı destekleyen veya kullanıma karşı çıkan bir öneri için yeterli (iyi) kanıt.
B	Kullanımı destekleyen veya kullanıma karşı çıkan bir öneri için orta düzeyde kanıt.
C	Öneriyi desteklemek için zayıf kanıt
<b>Kanıt kalitesi</b>	
I	En az 1 doğru şekilde randomize edilmiş, kontrollü çalışmadan elde edilen kanıt.
II	En az 1, randomizasyon olmayan, iyi düzenlenmiş klinik çalışmadan; kohort veya olgu kontrollü analiz çalışmalarından (tercihen >1 merkezden); çoklu zaman-serilerinden; veya kontrolsüz deneylerden elde edilen dramatik bulgulardan elde edilen kanıtlar.
III	Klinik deneyime, tanımlayıcı çalışmalara veya uzman komitesi raporlarına dayalı olarak, ilgili otoritelerin görüşlerinden elde edilen kanıtlar.

**NOT:** [19]'dan uyarlandı. Kanada Halk Çalışma ve Kamu Hizmetleri Bakanlığı'nın izni ile yeniden oluşturuldu.

başka tıbbi olaylar yaşayacaktır.

Birçok çalışma, hastaları başvuru sırasında ağır enfeksiyon komplikasyonları için düşük riske karşı yüksek risk taşıyan hastalar şeklinde katmanlaştırmaya çalışmıştır. Buna ek olarak, giderek artan klinik deneyim, klinik yargıyı bilgilendirmeye devam etmektedir. Önceden belirtildiği gibi, bu belgede “yüksek risk” terimi, klinik uzman deneyiminde, artmış bir ağır enfeksiyon riski sergileyen hastaları kapsayacaktır. Tipik olarak, bu tip hastalar >1 hafta sürmesi beklenen sürekli, derin nötropeni sergilemektedirler veya klinik açıdan stabil değildirlir (örn., kontrol edilemeyen ağrı, mental durum değişiklikleri veya hipotansiyon) veya kontrol edilemeyen kanser, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kötü fonksiyonel durum veya ileri yaş gibi önemli tıbbi komorbiditelere sahiptirler. Yüksek risk taşıyan hastalar ayrıca, alta yatan kansere (örn., akut lösemi) ve/veya uygulanan kemoterapinin yoğunluğuna (örn., akut lösemi veya HSCT için indüksiyon) göre de tanımlanabilirler. Bunun ötesinde, antimikrobiyal profilaksiden en çok yararı sağlayabilecek hastaların seçimi (bkz. Bölüm VI), klinik çalışmalardan elde edilen, bu yüksek risk altında olma kriterlerine dayandırılmaktadır [20–41]. Çoğu klinisyen (Panel üyeleri de dahil) bu klinik açıdan önemli “yüksek risk” tasnifini ateş ve nötropeni bağlamında kullanmakta ve anlamaktadır. Düşük riskli hastalar ise klinik olarak  $\leq 7$  gün sürmesi beklenen nötropeni varlığı, klinik açıdan istikrarlı ve tıbbi komorbid durum bulunmaması ile tanımlanmaktadır.

Bu klinik tanıma ek olarak, MASCC düşük veya yüksek komplikasyon ve ölüm riskine sahip olan febril nötropenik hasta alt gruplarını tanımlayabilen, iyi valide edilmiş bir skorlama yöntemi ve bir risk değerlendirme şeması geliştirmiştir [2, 42–44]. MASCC skoru ayrıca, hangi hastaların uzun süreli hastaneye yatış gerektirdiğini ve hangi hastaların oral ya da günde bir kez uygulanan IV rejimler ve/veya antibiyotik tedavisini ayaktan tamamlamak için hastaneden erken dönemde taburcu aday olabileceğini belirlemenin de bir yoludur. Bu belgede, MASCC kriterlerine göre artmış risk taşıyor olarak tanımlanan hastalar “MASCC kriterlerine göre yüksek riskli” olarak anılacaktır. Benzer bir ayırım düşük riskli hastalar için de uygulanacaktır.

MASCC skorlama sistemi, hastanın yaşı, öyküsü, ayaktan has-

ta veya yatan hasta olması, akut klinik belirtiler, tıbbi komorbid durum varlığı ve “hastalık yükü” ile değerlendirilen ateş ve nötropeni şiddeti gibi, ağırlıklı risk faktörlerinin toplamıdır. Düşük riskli hastalar 21 puan ve üzerinde bir kümülatif skor ile tanımlanmaktadır (Tablo 3). MASCC sistemi ile yaşanan temel bir zorluk majör kriterlerinden biri olan “febril nötropeni yükü” ve bu yük ile ilişkili semptomların karışık doğasıdır. Bu hastanın başvuru zamanında ne kadar “hasta” görüldüğünün bir ölçüsü olarak yorumlanabilir. Oysa, bu hastalık “yükünün” açık, standart bir tanımı olmadan, MASCC sisteminin tekdüze şekilde uygulanması kafa karıştırıcı olabilir [45].

MASCC değerlendirme aracına ilişkin bir validasyon çalışmasında, nötropenin seyri boyunca gözlenen ciddi tıbbi komplikasyon oranı başlangıçta düşük riskli olarak sınıflandırılan 441 febril nötropenik erişkin hastada yalnızca %5 idi [42]. Düşük riskli olduğu öngörülen atak sergileyen hastalardan, 189’u (%43) oral tedavi için uygundu ancak yalnızca 79 hasta (%18) hastanede yapılan en az 24 saatlik gözlemden sonra ayaktan tedavi alma ve hastaneden taburcu edilmek için ek kriterleri karşıladı (klinik açıdan stabil veya iyileşen ve yeterli bir ev ortamına ve psikososyal duruma sahip olan). Yalnızca 3 hasta ateş veya başka nedenlerden dolayı hastaneye yeniden başvurma gereksinimi duydu ve dikkatle seçilen ayaktan hasta alt grubunda hiçbir olumsuz durum gözlenmedi.

Panel yayınlanmış klinik çalışmalardan veya MASCC değerlendirme ölçütünden elde edilen verilere dayandırılan klinik karar oluşturma kriterlerinin ateş ve nötropeni ile başvuran hastalarda risk katmanlandırmasında kullanılabileceğini önermektedir. Risk değerlendirmesi hastaneden taburcu edilme zamanlamasının yanı sıra ampirik antibiyotiklerin uygulama şekline (ayaktan veya yatan hasta) ilişkin kararlar hakkında ve rejim tipine dair bilgi de sağlayabilmelidir [42–44, 46]. Özgün yüksek ve düşük risk tanımları aşağıda verilmektedir.

**Yüksek Riskli Hastalar:** Aşağıdaki kriterlerin herhangi birine sahip olan hastaların (febril nötropenik hastalarda riski değerlendiren çalışmalardan elde edilen klinik çalışma kriterlerine dayalı olarak) ateş ve nötropeni sırasında ciddi komplikasyonların gelişimi açısından yüksek risk altında oldukları kabul edilmektedir.

**Tablo 3. Kanser Riski İndeks Skorunda Destekleyici Bakım İçin Çok Uluslu İlişki**

Özellik	Ağırlık
Hiç semptom gözlenmeyen veya hafif semptomlar gösteren febril nötropeni yükü <sup>a</sup>	5
Hipotansiyon yok (sistolik kan basıncı >90 mmHg)	5
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı yok <sup>b</sup>	4
Geçmişte mantar infeksiyonu olmayan solid tümör veya hematolojik malignite <sup>c</sup>	4
Parenteral sıvılar gerektiren dehidrasyon yok	3
Orta düzeyde semptomlar gösteren febril nötropeni yükü <sup>a</sup>	3
Ayaktan hasta durumu	3
Yaş <60	2

**NOT.** Skorun maksimum değeri 26'dır. [43]'ten uyarlandı. Amerikan Klinik Onkoloji Derneği'nin izni ile yeniden üretildi.

<sup>a</sup> Febril nötropeni yükü febril nötropenik nöbetten etkilenen bir hastanın genel klinik durumunu referans almaktadır. Şu ölçüğe göre değerlendirilmelidir: semptom yok veya hafif semptomlar (skor =5); orta derecede semptomlar (skor = 3); ve ağır semptomlar veya can çekişme durumu (skor =0). Skor = 3 ve 5 kümülatif değildir.

<sup>b</sup> Kronik obstrüktif akciğer hastalığı aktif kronik bronşiti, amfizemi, zorlu ekspiratuar hacimlerdeki azalmayı, oksijen tedavisi ve/veya steroid gereksinimini ve/veya febril nötropenik nöbet başlangıcında bronkodilatör gerektiren tedaviyi ifade etmektedir.

<sup>c</sup> Geçmiş mantar infeksiyonu gösterilmiş mantar infeksiyonunu veya ampirik olarak tedavi edilen şüpheli mantar infeksiyonunu ifade etmektedir.

Alternatif olarak, <21 bir MASCC skoru MASCC kriterleri kullanılarak yüksek risk altında olan bireylerin tanımlanmasında kullanılabilir. Yüksek riskli hastalar başlangıçta hastanede IV ampirik antibiyotik tedavi almalıdırlar.

◆ 7 günden fazla sürmesi beklenen derin nötropeni (MNS ≤100 hücre/mm<sup>3</sup>)

◆ Aşağıdaki komorbid tıbbi sorunların herhangi birinin varlığı – ancak bunlarla sınırlı değildir - :

- Hemodinamik istikrarsızlık
- Yutmayı etkileyen ve ağır diyareye neden olan oral veya gastrointestinal mukozit
- Karın ağrısı, bulantı ve kusma veya diyare gibi gastrointestinal semptomlar
- Yeni başlayan nörolojik veya mental durum değişimleri
- Özellikle kateter tüneli infeksiyonu olmak üzere, intravas-küler kateter infeksiyonu
- Yeni pulmoner infiltrat veya hipoksemi veya altta yatan kronik akciğer hastalığı

◆ Karaciğer yetmezliği (aminotransferaz düzeylerinin >5 x normal değerler olması şeklinde tanımlanan) veya böbrek yetmezliğine (kreatinin klirensinin <30 ml/dak olması şeklinde tanımlanan) ilişkin kanıt bulunması.

Nötropeni süresinin MASCC değerlendirme şemasına bir risk ölçütü olarak dahil edilmediğinin belirtilmesi önemlidir; oysa, Panel bunu önemli bir belirleyici olarak kabul etmektedir. MASCC kriterlerinin geliştirilmesine yol açan ilk çok değişkenli analizde, daha uzun nötropeni süresi kötü sonuç için anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmadı [43]. Oysa, ABD'deki bir kanser merkezinde büyük bir popülasyona uygulanan MASCC kriterlerinin bir derlemesi, ölçüt tarafından düşük riskli olarak tanımlanan hastaların "baskın olarak minimal tıbbi komorbiditesi olan, beklenen nötropeni süresi <7-10 gün olan, ayaktan konvansiyonel kemoterapi alan solid tümörlü hastalar olduğunu" buldu [41]. Panel, kümülatif klinik deneyimin uzamış nötropenin AML için uygulanan indüksiyon

kemoterapisi veya HSCT hazırlığının bir sonucu olarak beklediği hastaların yüksek riskli kabul edilmesi ve daima ilk adım olarak ateş ve nötropeni için hastaneye yatırılmaları gerektiğini gösterdiği konusunda uzlaşa sağladı. Lösemi için olog HSCT veya konsolidasyon tedavisi alan hastalarda uzamış nötropenik dönemler de gözlenebilir ancak bu hastalar bir şekilde daha düşük ciddi infeksiyon riski taşıyor gibi görünmektedir. Eğer bu hastalar düşük riski öngördüren bir MASCC skoruna ulaşırlarsa, buna uygun olarak antimikrobiyal ajanların reçete edilmesi makul olabilir.

**Düşük Riskli Hastalar:** Düşük riskli hastalar nötropenin 7 gün içinde düzelmesinin beklediği ve karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının stabil ve yeterli olmasının yanı sıra, aktif tıbbi komorbiditesi olmayan hastalardır. Bu düşük risk özellikleri en yaygın şekilde solid tümörü olan hastalarda bulunmakta, ancak bunlarla sınırlı kalmamaktadır. Genelde, düşük risk kriterlerini sıkı sıkıya karşılamayan herhangi bir hasta yüksek riskli hastalara ilişkin kılavuza göre tedavi edilmelidir. MASCC kriterlerine göre düşük risk altında olan hastalarda MASCC skoru ≥21'dir.

## II. İlk Değerlendirme Sırasında Hangi Özgün Testler ve Kültürler Yapılmalıdır?

### Öneriler

5. Laboratuvar testleri formül lökosit sayımı ve trombosit sayımını içeren tam kan sayımını; kreatinin ve kan üre nitrojeni serum düzeylerinin ölçümünü; ve elektrolit, karaciğer transaminaz enzimlerini ve total bilirubin ölçümünü içermelidir (A-III).

6. Bir setin eğer varsa, santral venöz kataterin (SVK) her lümeninden ve bir periferik ven bölgesinden eşzamanlı olarak kan alınarak oluşturulduğu, en az 2 set kan kültürü elde edilmesi önerilmektedir; eğer SVK yoksa, ayrı ven girişlerinden elde edilen 2 kan kültürü seti gönderilmelidir (A-III). Kan kültürü hacimleri ağırlığı <40 kg olan hastalarda toplam kan hacminin (genellikle yaklaşık 70 mL/kg) <%1'i ile sınırlandırılmalıdır (C-III).

7. Diğer şüpheli infeksiyon bölgelerinden elde edilen kültür örnekleri klinik olarak endike olan şekilde elde edilmelidir (A-III).

8. Solunum belirtileri veya semptomları olan hastalar için bir

göğüs röntgeni endikedir (A-III).

### Kanıt Özeti

Fizik Muayene

İnflamasyon belirtileri ve semptomları nötropenik hastalarda çoğunlukla silik seyretmekte veya hiç bulunmamaktadır. Buna göre, nötropenik hastalardaki deri ve yumuşak doku bakterie infeksiyonlarında şişlik, eritem, ısı artışı veya püstül oluşumu gözlenmeyebilir; akciğer infeksiyonu radyografide bariz infiltrat göstermeyebilir; menenjitte BOS pleositozu hafif düzeyde gözlenbilir veya hiç gözlenmeyebilir; ve bir idrar yolu infeksiyonu az miktarda piyüri gösterebilir veya hiç piyüri göstermeyebilir. Ateş çoğunlukla altta yatan ciddi bir infeksiyonun tek belirtisidir.

Ayrıntılı bir öykü, bölgeye özgü yeni semptomların açığa çıkarılmasını, antimikrobiyal profilaksiye dair bilgileri, infeksiyon temaslarını, geçmişte belgelenmiş infeksiyonları veya patojen kolonizasyonunu ve kan ürünü uygulanması gibi infeksiyöz olmayan ateş nedenlerinin eş zamanlı varlığını içermelidir. Diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve/veya yakın zamanda uygulanmış cerrahi prosedürler gibi altta yatan komorbid durumlar belirtilmelidir. Febril nötropenik hastaların fizik muayenesi, özellikle en yaygın şekilde infekte olan bölgelerde, hafif semptomların ve belirtilerin saptanmasına yönelik titiz bir araştırmayı gerektirmektedir: deri (özellikle, kateter giriş ve çıkış bölgeleri veya kemik iliği aspirasyon bölgeleri gibi eski işlem veya kateter bölgeleri), orofarenks (periodontiumu içeren), gastrointestinal kanal, akciğerler ve perine. İlave tanı araçları kan testlerini, mikrobiyolojik kültürleri ve radyografik incelemeleri içermektedir.

**Kültürler** – Toplam kan kültürü hacmi kan dolaşımını infeksiyonunu saptamada çok önemli bir belirleyicidir [47]. Buna göre, en az 2 set kan kültürü örneği elde edilmelidir (bir “set” 1 aerobik ve 1 anaerobik kan kültürü şişesine bölünen yaklaşık 20 ml’lik bir kanın 1 ven veya kateter girişinden alınmasından oluşmaktadır). Kırk kg’nin altındaki pediatrik hastalarda, orantılı olarak daha küçük kan kültürü örneği hacimleri önerilmektedir. Bazı merkezler bir hastanın toplam kan hacminin %1’inden fazlasını almamaktadır. Toplam kan hacmi yaklaşık 70 ml/kg olduğundan, toplam örnek sınırı 10 kg’lık bir hasta için 7 mL ve 40 kg’lık bir hasta için 28 mL olacaktır [48]. Kısa süre önce, geriye dönük yapılan 2 çalışma, 2 kan kültürü setinin ağır hasta olan kişilerde dolaşımdaki patojenlerin %80-%90’ını saptadığını ve >%96’lık bir saptamaya ulaşmak için  $\geq 3$  set gerektiğini buldu [49–50]. Kanserli nötropenik hastalarda, ilk ateş değerlendirmesi sırasında periferik bir venden elde edilen 1 setin yanı sıra tüm SVK lümenlerinden (eğer varsa) elde edilen kan kültürü setlerinin toplanması önerilmektedir. Bazı uzmanlar, periferik ven örnekleme olmaksızın, her iki kan kültürü setinin tek başına SVK’den elde edilmesini önermişlerdir. Oysa, Panel ilk değerlendirme için bu yaklaşımı desteklememektedir çünkü eşzamanlı alınan periferik kültür olmaksızın kateter ile ilgili bir infeksiyonun dışlanması mümkün değildir [51–53]. Eğer ateş ampirik antibiyotikler ile tedaviye başlandıktan sonra ısrarcı olursa, takip eden 2 günün her birinde 2 kan kültürü seti (kateter veya periferik venden) elde edilebilir. Bunun ötesinde, çoğu uzman, hastada klinik bir değişim olmadığı sürece, inatçı ateş için günlük kan kültürü almaya devam etmeyecektir. Ampirik

antibiyotikler ile ilk ateş düşmesinin meydana gelmesinden sonra, herhangi bir yeniden ateş yükselmesi kültürler yardımı ile yeni bir olası infeksiyon atağı olarak değerlendirilmelidir.

Aşağıda belirtilen kültürler klinik belirtiler ve semptomlara göre yönlendirilmelidir ancak rutin olarak yapılmamalıdır.

◆ **Dışkı:** diyaresi olan bir hastanın dışkı örneği bir *Clostridium difficile* toksin testi ile değerlendirilmelidir. Yakın zamanda endemik bölgelere bir seyahat yapılmamışsa veya endemik bölgelerde ikamet edilmiyorsa, ABD’deki hastanelerde tedavi edilen çoğu hasta için bakteriyel patojen kültürleri veya yumurta ve parazit incelemesi için bir dışkı örneğinin gönderilmesi sınırlı bir değere sahiptir.

◆ **İdrar:** İdrar örneklerinin kültürü, idrar yolu infeksiyonu belirtileri veya semptomları varsa, bir üriner kateter takılmışsa veya idrar tahlili bulguları anormalse, endikedir.

◆ **BOS:** Omurilik sıvısının incelenmesi ve kültürü menenjit şüphesinin olması halinde endikedir. Trombosit transfüzyonu trombositopeninin bir sorun oluşturması halinde lomber ponksiyondan önce verilmelidir.

◆ **Deri:** İnfekte olduğundan şüphelenilen deri lezyonlarının aspirasyonu veya biyopsisi sitolojik test, Gram boyama ve kültür için yapılmalıdır [54].

◆ **Solumun yolu örnekleri:** Hastanın balgam üreten bir öksürüğü varsa, rutin bakteri kültürü için balgam örnekleri gönderilmelidir. Göğüs görüntülemesinde gözle görülür, etiyolojisi belirsiz bir infiltrat sergileyen hastalar için, bronkoalveolar lavaj (BAL) ile elde edilen alt solumun yolu örneklerinin alınması önerilmektedir. Burun çalkantı veya BAL örneklerinin, solumun yolu viral infeksiyonu semptomları için değerlendirilmesi, özellikle bir salgın sırasında veya kış mevsiminde, önerilmektedir. Tetkikler adenovirüs, influenza A ve B virüsü, RSV ve parainfluenza virüsünün saptanması için yapılmalıdır.

### Radyografi

Solumun ile ilişkili belirti ve semptomları olan hastalarda, pnömoninin dışlanması için bir göğüs röntgeni çekilmelidir. Nötropeni sırasında pnömoni hızla solumun baskılanmasına ilerleyebilir ve dolayısıyla, yatan hasta düzeninde tedavi edilmelidir. Diğer bölgelerin BT görüntülemesi (baş, sinüsler, karın ve pelvis) klinik açıdan endike olduğunda yapılmalıdır.

### Diğer Laboratuvar Analizleri

Destekleyici bakımın planlanması ve olası ilaç toksisite bulgusu açısından takibin gerçekleştirilmesi için tam kan sayımları ve serum kreatinin ve üre nitrojen düzeylerinin tayinine gereksinim duyulmaktadır. Bu testler yoğun antibiyotik tedavisi seyri boyunca en azından her 3 günde bir yapılmalıdır. Komplike seyir veya şüpheli hepatoselüler hasar ya da kolestatik hastalık sergileyen hastalar için, serum transaminaz düzeylerinin en azından haftalık olarak takip edilmesi önerilebilir.

### İnflamasyonun Serumdaki Belirteçleri

Çalışmalar kanserli nötropenik hastalarda C-reaktif protein, interlökin-6 ve -8 ve prokalsitonin gibi inflamasyon belirteçlerinin

kullanımına ilişkin tutarlı olmayan bulgular ortaya koymuştur [55–57]. Güncel veriler antimikrobiyal kullanıma ilişkin kararlara yön vermede bu testlerin rutin kullanımını önermek için yeterli değildir.

### III. Nötropeni Olan Febril Hastalarda, Hangi Ampirik Tedavinin, Hangi Alanda Uygulanması Uygundur?

#### Öneriler

##### Genel hususlar

9. Yüksek riskli hastaların IV ampirik antibiyotik tedavisi için hastaneye yatırılması gerekmektedir; sefepim, bir karbapenem (meropenem veya imipenem-silastatin) veya piperasilin-tazobaktam gibi bir antipsödomonal  $\beta$ -laktam ajan ile monoterapi önerilmektedir (A-I). Komplikasyonların tedavisi için (örn., hipotansiyon ve pnömoni) veya antimikrobiyal dirençten şüphelenilmesi veya antimikrobiyal dirençin kanıtlanması halinde, birinci basamak rejime başka antimikrobiyaller (aminoglikozidler, fluorokinolonlar ve/veya vankomisin) eklenebilir (B-III).

10. Vankomisin (veya aerobik gram-pozitif koklara karşı aktif olan başka ajanlar) ateşe ve nötropeniye yönelik birinci basamak antibiyotik rejiminin standart bir parçası olarak önerilmemektedir (A-I). Bu ajanlar, katater ile ilgili infeksiyon şüphesi, cilt veya yumuşak doku infeksiyonu, pnömoni veya hemodinamik istikrarsızlık gibi özgün klinik endikasyonlar için düşünülmelidir.

11. İlk ampirik tedavide değişiklikler yapılması, özellikle hastanın durumunun stabil olmaması veya hastanın dirençli bakteriler için şüphe uyandıran pozitif kan kültürü sonuçları sergilemesi halinde, aşağıda belirtilen antibiyotiğe dirençli organizmalar ile infeksiyon riski taşıyan hastalar için düşünülebilir (B-III). Bunlar metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomisine dirençli enterokok (VRE), genişletilmiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz (ESBL)-üreten gram-negatif bakteriler ve *Klebsiella pneumoniae* karbapenemazı (KPC) gibi karbapenemaz üreten organizmaları içermektedir. Risk faktörleri yüksek endemi oranlarına sahip bir hastanede tedaviyi ve geçmişte organizma ile infeksiyonu veya kolonizasyonu içermektedir.

i. MRSA: Erken dönemde vankomisin, linezolid veya daptomisin eklenmesi düşünülmelidir (B-III).

ii. VRE: Erken dönemde linezolid veya daptomisin eklenmesi düşünülmelidir (B-III).

iii. ESBL'ler: Erken dönemde bir karbapenem kullanımı düşünülmelidir (B-III).

iv. KPC'ler: Erken dönemde polimiksin-kolistin veya tigesiklin kullanımı düşünülmelidir (C-III).

12. Penisiline alerjisi olan çoğu hasta sefalosporinleri tolere etmektedir ancak, geçmişte ani başlayan aşırı duyarlılık reaksiyonu öyküsü olanlar (örn., ürtiker ve bronkospazm) siprofloksasin artı klindamisin veya aztreonam artı vankomisin gibi,  $\beta$ -laktam ve karbapenem içermeyen bir kombinasyon ile tedavi edilmelidir (A-II).

13. İnfeksiyonu düşündüren yeni belirtiler veya semptomlar sergileyen ateşsiz nötropenik hastalar yüksek riskli hastalar olarak değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir (B-III).

14. Düşük riskli hastalar ilk olarak oral veya IV ampirik antibiyotik dozlarını bir klinik veya hastane ortamında almalıdır; bu hastalar özgün klinik kriterleri karşılamaları halinde ayaktan hasta olarak oral veya IV tedaviye geçirilebilir (A-I).

i. Siprofloksasin artı amoksisilin-klavulanat kombinasyonu oral ampirik tedavi için önerilmektedir (A-I). Levofloksasin veya siprofloksasin monoterapisini veya siprofloksasin artı klindamisinini içeren başka oral rejimler daha az araştırılmıştır ancak yaygın olarak kullanılmaktadır (B-III).

ii. Fluorokinolon profilaksisi alan hastalar bir fluorokinolon ile oral ampirik tedavi almamalıdır (A-III).

iii. İnatçı ateş veya kötüleşen infeksiyon belirtileri ve semptomları için hastaneye yeniden başvuru veya hastanede kalış süresinin devam ettirilmesi gerekmektedir (A-III).

#### Kanıt Özeti

##### Genel Hususlar

Birinci basamak ampirik antibiyotik tedavisinin hedefi, daha düzenli kesin antibiyotik seçimlerine yön vermek üzere kan kültürü sonuçları elde edilene kadar, patojen bakterilere bağlı ciddi morbiditenin ve mortalitenin önlenmesidir. Oysa, 2000'den fazla hastayı içeren yeni, ileriye dönük bir gözlem çalışması febril nötropenik nöbetlerin yalnızca %23'ünün bakteriyemi ile ilişkili olduğunu ortaya koydu [44]. Gram-pozitif, gram-negatif ve polimikrobiyal bakteriyemi sıklıkları sırasıyla, yaklaşık %57, %34 ve %9 idi. Gram-pozitif organizmaların gram-negatif organizmalara göre daha yaygın şekilde izole edilmesine karşın, gram-negatif bakteriyemiler daha yüksek mortalite ile ilişkilendirildi (%18'e karşı %5). *P. aeruginosa*'nın kapsanması, özellikle bu infeksiyon ile ilişkili yüksek mortalite oranları nedeniyle, geçmişte ateş ve nötropeni için önerilen antibiyotik seçimlerine büyük ölçüde yön vermiştir ve *P. aeruginosa*'nın kapsanması günümüzde birinci basamak ampirik antibiyotik rejiminin temel bir bileşeni olmayı sürdürmektedir [58–59]. Bunun da ötesinde, kan kültürleri negatif kalsa bile, ampirik antibiyotikler febril nötropenik hastalarda olası gizli infeksiyonların önlenmesinde yaşamsal kabul edilmektedir.

On yıllara yayılmış iyi yapılmış klinik çalışmalara rağmen, nötropeni olan febril hastaların birinci basamak tedavisi için hiçbir tekil ampirik tedavi rejimin diğerlerinden açıkça üstün olduğu ortaya koyulmamıştır [60]. Tüm etkili ampirik antibiyotik rejimleri (kombinasyon veya monoterapi) beyaz kan hücrelerinin yokluğunda bakterisidal aktivite, anti-psödomonal aktivite ve minimal toksisite gibi bazı temel özellikleri paylaşmaktadır. Son yıllarda, nötropenik ve diğer yatan hastaların tedavisinde artan antibiyotiklere dirençli patojen insidansı ve dağılımı önemli zorluklar yaratır hale gelmiştir [5–7, 11, 13–14, 61–62]. Bu geniş bakteri yelpazesini rutin olarak kapsayacak bir spektrum mümkün değildir. Temel amaç belirli bir hastada hızla, ciddi veya yaşamı tehdit eden infeksiyonlara neden olabilecek en olası ve en virülen patojenleri kapsayan bir spektrumun belirlenmesidir. Bu, hem çok ilaçlı kombinasyonları hem de monoterapi rejimleri gibi çeşitli antibiyotik rejimleri ile başarılabilir ancak, özel bir ampirik antibiyotik rejiminin seçilmesi hastanın risk durumuna (yükseğe karşı düşük); pulmoner infiltrat veya selülit gibi lokalize olmuş infeksiyon belirtilerine veya semptomlarına; ve özellikle, bölgesel ve

hatta bireysel olarak hastalardaki bakteri kolonizasyonu ve direnç paternlerine özellikle dikkat edilerek, nütropenik hastalarda enfeksiyonlara neden olan patojenlerin epidemiyolojisindeki eğilimlere dayandırılmalıdır. Şekil 1 ateş ve nütropeni sergileyen, yüksek ve düşük riskli hastaların yönetimi için bir algoritmayı göstermektedir. Bir kez kan kültürü sonuçları alındığında ve organizma duyarlılıkları saptandığında – çoğunlukla kan örneklerinin alınmasından sonraki birkaç gün içinde -, bunlar daha özgün antibiyotiklerin seçilmesini sağlayabilir. Oysa, olguların çoğunda, kan kültürü sonuçları negatiftir. Bu olgularda, ampirik antibiyotikler genel olarak MNS düzleme öngörüsü yakın olana veya alternatif antimikrobiyal spektrumu gerektiren bir enfeksiyon tanımlanana kadar uygulanmaya devam edilebilir.

#### *Yüksek Riskli Hastalar İçin Birinci Basamak Antibiyotik Tedavisi*

Yüksek riskli hastalar *P. aeruginosa* ve diğer ciddi gram-negatif patojenleri kapsayan geniş spektrumlu IV antibiyotikler ile yatarak tedaviyi gerektirmektedir. Sefepim, bir karbapenem (imipenem-cilastatin or meropenem) veya piperasilin-tazobaktam gibi bir anti- $\beta$ -laktam ajan ile monoterapilerin her biri çok ilaçlı kombinasyonlar kadar etkilidir ve birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir [11–12, 20–21, 60, 63–92]. Yeni bir meta-analiz  $\beta$ -laktam monoterapisinin  $\beta$ -laktam artı aminoglikozid kombinasyonlarına göre anlamlı bir avantaj sağladığını ortaya koydu ve  $\beta$ -laktam monoterapisinin daha az yan etki ve daha az morbiditeye karşın benzer sağkalım oranları ile ilişkili olduğu bildirdi [93]. Birçok merkez, gram-negatif organizmalara karşı azalan etkinliği ve streptokoklar gibi birçok gram-pozitif patojene karşı kötü aktivitesi nedeniyle, seftazidimin ateş ve nütropeni için ampirik monoterapi olarak artık güvenilir bir ajan olmadığını bulmuştur [61, 94–96]. Aminoglikozid monoterapisi, bu ajan sınıfına karşı hızlı bir mikrobiyal direncin ortaya çıkması nedeniyle, ampirik tedavi veya nütropeni sırasında bakteriyemi için kullanılmamalıdır.

Sefepim febril nütropenin amprik tedavisi için kabul edilebilir bir monoterapi olmayı sürdürmektedir. Öte yandan, nütropenik hastaları içeren 19 randomize klinik çalışmanın Yahav ve ark. [97] tarafından yapılan bir meta-analizi, ilacın güvenliliğine dair şüphe ve çelişki yaratacak şekilde, bu hasta popülasyonunda, diğer  $\beta$ -laktamlara karşı sefepim kullanımı ile ilişkili artmış bir 30 günlük mortalite bildirdi ( göreceli risk [RR], 1.41; %95 güven aralığı [GA], 1.08–1.84). Bu çalışmanın yazarları görünür şekilde artmış bu ölüm riski için biyolojik olarak mantıklı bir açıklama sunamadı ve takip eden analizler çalışmaya dahil edilen çalışma verilerine dair sorular doğurdu [98–99]. Geçmişte yayınlanmış, febril nütropenik popülasyonları içeren ileriye dönük, randomize çalışmalarda, mortalite ve sefepim arasında bir ilişki tanımlanmadı [98]. Oysa, sürekli sefepim kullanımına ilişkin endişeler ABD Gıda ve İlaç İdaresi'ni (FDA), ateşe ve nütropeniye ilişkin tüm sefepim temelli çalışmaları genişletilmiş bir veritabanını kullanarak (önceden bahsi geçen meta-analize dahil edilmemiş olan birçok çalışma da dahil), ikinci bir kapsamlı meta-analiz yapmak için harekete geçirdi [336]. Mortalite ile ilgili risk faktörleri için kontrol edilen çalışma verilerini ve hasta düzeyindeki verileri içeren FDA çalışması sefepim kullanımı ile ilişkili olarak 30 günlük mortalitede istatistiksel açıdan anlamlı bir artış saptamadı (GR, 1.20; %95 GA, 0.82– 1.76). Dolayısıyla, Panel ateş ve nütropeniye yönelik

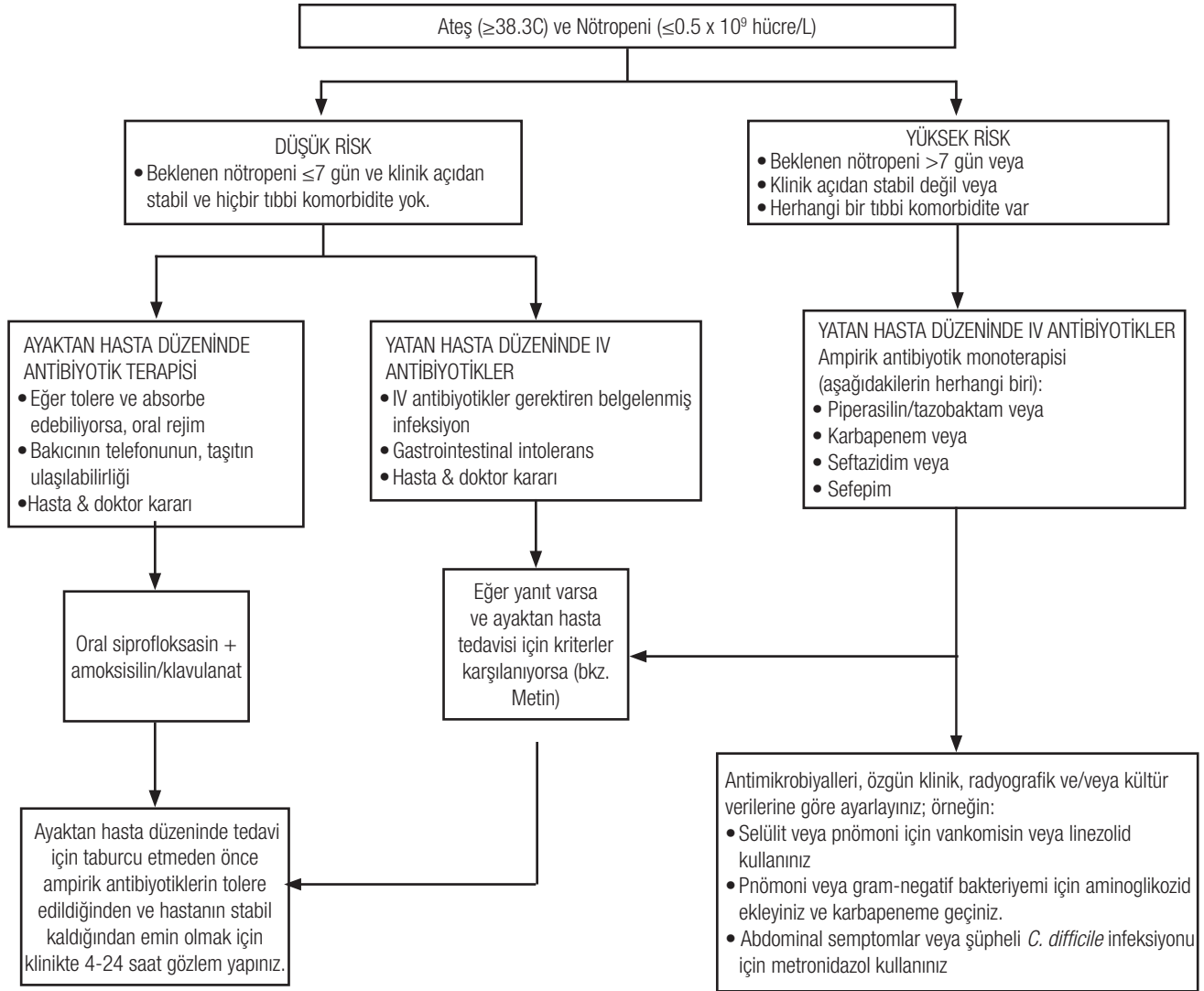
ampirik antibiyotik tedavisi için sefepimi güvenilir bir birinci basamak ajan olarak kabul etmeye devam etmektedir.

İlaça dirençli gram-negatif bakteri türleri febril nütropenik hastalarda gözlenen enfeksiyonlardan artan şekilde sorumludur. ESBL genleri, öncelikle *Klebsiella* türleri ve *E. coli* olmak üzere, bu türler arasında geniş bir  $\beta$ -laktam antibiyotik direnci aralığına sahiptir [11–12]. *Klebsiella* türlerini ve *P. aeruginosa*'yı da içeren, karbapenem üreten organizmalar da imipenem veya meropenem karşı dirençli enfeksiyonlara neden olabilir [13]. KPC'leri üreten organizmalar tüm  $\beta$ -laktam antibiyotiklere karşı dirençlidir ve kolistin veya tigesiklin ile tedavi gerektirebilirler [100–101]. Bu dirençli türlerin tanınması hastane ve organizmaya özgün antibiyogramların dikkatle yorumlanmasını gerektirmektedir.

Vankomisin ateş ve nütropeni için ampirik antibiyotik tedavisinin standart bir parçası değildir. Ateş ve nütropeni sırasında oluşan bakteriyeminin nedeni olarak gram-pozitif organizmaların baskınlığına rağmen, birinci basamak ampirik rejimin parçası olarak vankomisin içeren ve içermeyen ampirik rejimleri karşılaştıran randomize çalışmalar ateşin süresinde veya toplam mortalitede anlamlı azalmalar göstermemiştir [60, 62, 93, 102–103]. Nütropenik hastalarda en yaygın şekilde tanımlanan bakteriyemi nedeni olan koagülaz negatif stafilkoklar, seyrek olarak hızlı klinik kötüleşmeye neden olan güçsüz patojenler olduklarından, genellikle ateş zamanında vankomisin ile bu tip enfeksiyonların tedavi edilmesi acil bir gereksinim değildir [51]. Koagülaz-negatif stafilkoklar için pozitif tek bir kan kültürü genel olarak, kültür sonuçları negatif olan ikinci bir kan örneği setinin alınmış olduğu varsayılarak, bir kontaminasyona bağlı olduğu düşünülerek dikkate alınmamalıdır. Akılcı vankomisin kullanımının birincil nedeni *Enterococcus* türlerinde ve *S. aureus*'ta vankomisinin aşırı kullanımı ve ilaç direnci gelişimi arasındaki epidemiyolojik bağlantı olmuştur [14, 60, 104–105]. Oysa, ateş ve nütropeni için uygulanan birinci basamak ampirik rejime vankomisin (veya genişletilmiş gram-pozitif spektrumuna sahip bir başka antibiyotik) eklenmesini gerektiren özgün durumlar mevcuttur (Tablo 4). Belirgin olarak, sefepim, karbapenem ve piperasilin-tazobaktam içeren monoterapi rejimleri kusursuz viridans streptokok koruması sağlamaktadır ve rejime vankomisin ekleme gereksinimini ortadan kaldırarak, oral mukoziti olan hastalarda febril nütropeni tedavisi için yeterli tekli ajanlar olarak kabul edilmektedir [106].

Eğer klinik nedenlerden dolayı birinci basamak rejime vankomisin veya bir başka gram-pozitif aktif ajan eklenirse, hastadan duyarlı bakterilerin elde edilememesi halinde, bu ajan 2 veya 3 gün sonra kesilmelidir. Vankomisin ile olduğu gibi, linezolid, kuinupristin-dalfopristin, tigesiklin, telefansin, veya daptomisin gibi daha yeni gram-pozitif ajanlar rutin ampirik korumada kanıtlanmış bir role sahip değildir. Bu gram-pozitif ajanların kullanımı ile ilgili bazı tehlikeler arasında, linezolid alan nütropenik hastalar arasında linezolid dirençli *Enterococcus* türlerinin ortaya çıkması, linezolid ile gözlenen kemik iliği baskılanması ve kuinupristin-dalfopristin ile gözlenen ağır artraljiler yer almaktadır [107–109]. Bu nedenle, bunlar yalnızca ateş gözlenen VRE ile kolonize HSCT alıcılarında ampirik kullanım için veya özgün patojenlerin hedeflenmiş tedavisi için kullanılmalıdır [15].

Hem hastane, hem de toplum koşullarında yaygın MRSA varlığı göz önünde bulundurulduğunda, Panel ampirik rejimin bir



**Şekil 1.** Ateşin ve nötropenin birinci basamak yönetimi. “Öneriyi desteklemek için veriler sınırlıdır. MNS, mutlak nötrofil sayısı; BT, bilgisayarlı tomografi; MRG, manyetik rezonans görüntüleme.

parçası olarak vankomisin kullanılması için her geçen gün artan bir epidemiyolojik gerçekçe olabileceğini kabul etmektedir. Koagülaz-negatif stafilokoklara bağlı infeksiyonlara göre, *S. aureus*’a bağlı ciddi infeksiyonlar septik şok ile daha fazla ilişkilendirilmektedir [62]. MRSA kolonizasyonu olan nötropenik hastalar erken dönemde ampirik vankomisin kullanımından yarar sağlayabilir (özellikle, hemodinamik açıdan stabil değilse veya kan kültürlerinde gram-pozitif koklar saptanırsa). Oysa, vankomisin (veya gram-pozitif organizmalara karşı benzer kapsam) ampirik antibiyotik rejiminin rutin bir bileşeni olarak desteklenmemektedir.

$\beta$ -laktamlara ve fluorokinolonlara karşı dirençli viridans streptokoklara bağlı bakteriyemi, şoka ve erişkinlerde solunum rahatsızlığı sendromuna yol açabilir [110–111]. Gastrointestinal mukozit, seftazidim kullanımı ve siprofloksasin veya levofloksasin ile profilaksi nötropeni sırasında ciddi viridans streptokoklara bağlı bakteriyemi gelişimi için önemli risk faktörleridir [112]. Viridans grubu streptokokların yüzde 10 ila %25’i penisiline dirençli olabilir ve birçok viridans grubu streptokok fluorokinolonlara karşı azalmış duyarlılık göstermektedir [93, 113]. Erken dönemde uygulanan vankomisin tedavisi mortaliteyi azaltıyor gibi görünmek-

tedir [94]. Pnömokoklar da, hemen fark edilmez ve hızlıca uygun antibiyotikler ile tedavi edilmezlerse, fulminan infeksiyona neden olabilirler; antibiyotik duyarlılıkları öğrenilene ve antimikrobiyal koruma buna göre ayarlanana kadar, tedavi rejimine vankomisin eklenmesi mantıklı olabilir. *Stomatococcus mucilaginosus* de nötropenik hastalarda potansiyel olarak virülan ancak seyrek rastlanan gram-pozitif bir periferik kan dolaşımı patojenidir [114–116]. Özellikle lösemik hastalarda ve/veya HSCT alıcılarında, ateş ve nötropeni durumunda VRE’ye bağlı kan dolaşımı infeksiyonunun tedavisi zordur ve ölüm için bağımsız bir risk faktörüdür [64, 96–97, 117–119]. VRE kolonizasyonu takip eden invazif hastalık için önemli bir risk faktörüdür [15]. Belirli bir kurumda nötropenik hastalar için birinci basamak ampirik rejimi seçerken, bölgesel ve hatta bireysel olarak hastaya ait bakteri kolonizasyonu ve direnç paternlerini hesaba katmak gerekmektedir [112].

Yukarıda belirtildiği gibi, siprofloksasin monoterapisi, özellikle viridans streptokoklar başta olmak üzere, gram-pozitif organizmalara karşı zayıf aktivitesi nedeniyle febril nötropenik hastalar için yeterli bir tedavi değildir [12, 21, 120–122]. Oysa, vankomisin veya klindamisin ile kombine halde uygulandığında,  $\beta$ -laktamlara

karşı alerjisi olan hastalar için uygun bir alternatiftir [66]. İkili β-laktam rejimleri desteklenmemektedir çünkü bunlara ilişkin olarak, ilave yarar olmaksızın toksisite ve artmış maliyet konularında endişeler mevcuttur [123–124].

#### *Düşük Riskli Hastalar İçin Birinci Basamak Antibiyotikler*

Nötropeni sırasında gözlenen komplikasyonlar için düşük risk taşıyan, dikkatle seçilmiş febril erişkin nötropenik hastalar ilk olarak geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedavi edilebilir [2, 22–34, 42–43, 45, 104]. Genelde, oral antibiyotik kullanımı, yukarıda tanımlandığı gibi, yalnızca nötropeni sırasında komplikasyonlar açısından düşük risk altında olduğu açıkça kriterler ile belirlenen hastalar için düşünülebilir [42, 44–45]. İki büyük, plasebo kontrollü çalışmada, ampirik bir oral siprofloksasin ve amoksisilin-klavulanat kombinasyonu ile tedavi edilen düşük riskli hastalar için elde edilen sonuçlar IV antibiyotik rejimleri ile tedavi edilen hastalar içine elde edilen sonuçlar ile benzerdi. Belirtmek gerekir ki, hastalar her iki çalışmada da yatan hasta olarak yönetildiğinden, çalışmaların hiçbirinde ayaktan hastaların oral tedavi edilebilirliği incelenmedi [23, 26].

Siprofloksasin, gram-pozitif organizmalara karşı kötü koruma sağlaması nedeniyle, tekli bir ajan olarak kullanılmalıdır [12, 21, 114, 120–122]. Levofloksasin, kendisini düşük riskli hastalarda oral ampirik tedavi için potansiyel olarak çekici bir ajan kılacak şekilde, siprofloksasinle kıyaslandığında, gram-pozitif organizmalara karşı daha iyi bir aktiviteye ancak daha zayıf anti-psödomonal aktiviteye sahiptir [125]. Yeni yapılan bir anketle ateş ve nötropeni sergileyen düşük riskli hastaların tedavisinde uygulamayı yapan onkologların sıklıkla levofloksasin monoterapisi kullandığı bulundu. Oysa, levofloksasinin etkinliğinin değerlendirilmesine yönelik kesin bir klinik çalışma yapılmamıştır [125]. Günde 500 mg levofloksasinin anti-psödomonal aktivitesi büyük olasılıkla yetersizdir ancak, ulaşılan daha yüksek bakteri öldürücü ilaç konsantrasyonları nedeniyle günde 750 mg'de yeterli olabilir [126–128]. Elimizde, levofloksasin veya diğer fluorokinolon monoterapilerini destekleyecek yeterli veri bulunmamaktadır.

Oral tedavinin düşük maliyet, kalıcı IV giriş gereksiniminin olmaması, azalmış toksisite ve daha iyi hasta kabulünü içeren belirgin avantajlarına rağmen [35], az sayıda çalışma hastanın tedavisinin yalnızca ayaktan hasta koşullarında yapılabilirliğini değerlendirmiştir. Çoğu çalışmada ampirik antibiyotik tedavinin ilk 24 saati boyunca hastanedeki hastalar gözlemlenmiştir, ancak, az sayıda çalışmada, hastalar ilk dozun uygulanmasından 6 saat sonra gibi erken bir zamanda hastaneden taburcu edilmiştir [36–37].

Oral veya IV antibiyotikler ile yapılan bir ayaktan tedavinin seyri, IV tedavinin başlatıldığı, fulminan infeksiyonun dışlandığı, hastanın klinik açıdan stabil ve komplikasyonlar açısından düşük riskli bulunduğu, aile desteği değerlendirmesinin tamamlandığı ve ilk kültür örneklerinin durumunun kesinleştirilebildiği, kısa bir yatan hasta sürecinden sonra düşünülebilir [42, 45, 66]. Büyük bir seride, düşük riskli ateş ve nötropeni için oral ayaktan tedavi, öncelikle inatçı ateş için olmak üzere, hastaların %20'sinin hastaneye yeniden başvurmasının gerekmesi ile, hastaların %80'inde başarılı bulundu. Hastaneye yeniden yatışı öngördüren faktörler 70 üzeri yaşı, 2'nin üzerinde mukozit derecesini, kötü performans durumu ve ateş başlangıcında MNS <100 hücre/mm<sup>3</sup>'ü içerdi [66].

Eğer ayaktan tedavi için ilaçlar reçete edilirse, titiz gözlem ve

**Tablo 4. Ateş ve Nötropeni İçin Uygulanan Ampirik Rejime Gram-Pozitif Organizmalara Karşı Aktif Antibiyotiklerin Eklenmesi İçin Endikasyonlar**

• Hemodinamik istikrarsızlık veya diğer ağır sepsis kanıtları
• Radyografik olarak belgelenmiş pnömoni
• Son tanımlamanın ve duyarlılık testinin elde edilmesinden önce, gram-pozitif bakteriler için pozitif kan kültürü
• Klinik açıdan şüpheli ciddi kateter ile ilgili infeksiyon (örn., kateter giriş/çıkış bölgesi çevresinde selülit ve kateter ile yapılan infüzyonla gözlenen üşüme veya rigörler)
• Herhangi bir bölgede deri veya yumuşak doku infeksiyonu
• Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i> , vankomisine dirençli enterokoklar veya penisiline dirençli <i>Streptococcus pneumoniae</i> ile kolonizasyon (bkz. Metin)
• Eğer fluorokinolon profilaksisi verilmişse ve seftazidim ampirik tedavi olarak kullanılıyorsa, ağır mukozit varlığı

uygun tıbbi bakıma hemen erişim 7 gün/24 saat sağlanmalıdır. Tercihen, klinik koşulları kötüleşen hastalar 1 saat içinde yerel tıp merkezlerine ulaşabilmelidirler. Nükseden ateş veya yeni infeksiyon belirtileri hastaneye yeniden yatışı ve geniş spektrumlu IV antibiyotikler ile standart bir ampirik rejime başlanmasını zorunlu kılmaktadır. Birçok hasta ve bazı kurumlar için, ayaktan hasta tedavisi basitçe hastaneden uzak olma veya evde bir bakıcının ya da taşıtın olmaması gibi pratik hususlar nedeniyle önerilmeyebilir. İyileşen nötrofil sayımları sergileyen hastalar azalan sayımlar sergileyen veya ilik iyileşmesi göstergesi olmayan hastalara göre ayaktan tedavi için daha iyi adaylardır.

Bir hastaya uygulanan fluorokinolon profilaksisi, sonrasında birinci basamak ampirik tedavi için fluorokinolon kullanımını kesinlikle engellemektedir; bu tıp hastalar nötropeni sırasında ateşlerinin yükselmesi halinde bir β-laktam ajan almalıdırlar.

#### **IV. Ateş ve Nötropeni Seyri Sırasında Antimikrobiyaller Ne Zaman ve Nasıl Değiştirilmelidir?**

##### **Öneriler**

15. İlk antibiyotik rejiminde yapılacak değişimler klinik ve mikrobiyolojik verilere göre yönlendirilmelidir (A-II).

16. Durumu diğer açılardan stabil olan bir hastada açıklanamayan inatçı ateş seyrek olarak birinci basamak antibiyotik rejiminde ampirik bir değişimi gerektirmektedir. Eğer bir infeksiyon tanımlanırsa, antibiyotikler buna göre ayarlanmalıdır (A-I).

17. Klinik ve/veya mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış infeksiyonlar bölgeye ve herhangi bir izole edilmiş organizmanın duyarlılıkları açısından uygun antibiyotikler ile tedavi edilmelidir (A-I).

18. Eğer başlangıçta gram-pozitif organizmalar için vankomisin veya bir başka ilaca başlanmışsa, bir gram-pozitif infeksiyona dair bulgu olmaması halinde 2 gün sonra bu tedavi durdurulabilir (A-II).

19. Nötropeni ateş için standart ajanlar ile uygulanan ilk dozlardan sonra hemodinamik açıdan stabil olmamaya devam eden hastalar, dirençli gram-negatif, gram-pozitif ve anaerobik bakteriler ve mantarları kapsayan bir spektruma sahip olacak şekilde genişletilmiş antimikrobiyal tedavi almalıdırlar (A-III).

20. Hastanede IV veya oral antibiyotiklere başlamış olan düşük riskli hastalara klinik açıdan stabil olmaları halinde basitleştiril-



miş tedavi yaklaşımı uygulanabilir (A-I).

i. Hastaların klinik açıdan stabil olması ve gastrointestinal emilimin yeterli olduğuna kanaat getirilmesi halinde, antibiyotik rejiminde IV uygulamadan oral uygulamaya geçiş yapılabilir (A-I).

ii. Düşük risk kriterlerini karşılayan, seçilmiş yatan hastalar, yeterli günlük izlem sağlandığı sürece, IV veya oral antibiyotikleri almak üzere ayaktan hasta olarak tedavilerine devam edebilirler (B-III). Eğer ayaktan hastalarda ateş ısrarcı olursa veya 48 saat içinde nüksedirse, hastaneye yeniden yatırılması ve yüksek riskli hasta tedavisinin uygulanması önerilmektedir (A-III).

21. Ampirik antifungal kullanımı geniş spektrumlu bir antimikrobiyal rejim ile geçirilen 4-7 gün sonrasında ateşin kalıcı olduğu ve ateş kaynağının tanımlanamadığı yüksek riskli hastalarda düşünülmelidir (A-II).

**Kanıt Özeti** Ateş için ampirik antibiyotik tedavisine bir kez başlanmışsa, tüm nötropenik hastalar yanıt, yan etkiler, ikincil infeksiyonların ortaya çıkışı ve ilaca dirençli organizmaların gelişimi açısından yakından takip edilmelidir. Bu günlük fizik muayene-yi, sistemlerin yeni semptomlar için incelenmesini, şüpheli bölgelerden örnek kültürlerinin alınmasını ve/veya yönlendirilmiş görüntüleme çalışmalarını içermektedir. Ampirik antibiyotiklerle, HSCT de dahil olmak üzere hematolojik maligniteleri olan hastalarda ateş düşene kadar geçen medyan süre yaklaşık 5 günken [63, 129-130], solid tümörleri olan daha düşük riskli hastalar için, ateş düşüşü medyan 2 günde meydana gelmektedir [35]. Bu, ampirik antibakteriyeller ile tedaviye başladıktan sonra ateşli kalan nötropenik hastaların değerlendirilmesinde akılda tutulmalıdır. Durumu diğer açılardan stabil olan bir hastada tek başına inatçı ateş seyrek olarak antibiyotik rejiminin değiştirilmesi için endikasyon teşkil etmektedir. İlk rejimde yapılacak özgün antimikrobiyal ilaveleri veya değişiklikleri tek başına ateş biçiminden ziyade klinik değişime veya kültür bulgularına göre yönlendirilmelidir. Nötropeni seyri sırasında antimikrobiyal korumanın ne zaman ve nasıl değiştirileceğine dair daha geniş kapsamlı kararlar risk kategorisine (düşük veya yüksek), belgelenmiş infeksiyonlarda ateşin kaynağına ve hastanın birinci basamak rejime yanıt vermediğine ilişkin klinik yargıya dayanmalıdır. Şekil 2, birinci basamak rejimde en çok değişikliğin yapılacağı dönem olan, ampirik antibiyotik tedavisine başladıktan sonraki 2-4 gün içinde hastaların yönetimine ilişkin algoritmayı göstermektedir.

#### Açıklanamayan Ateş

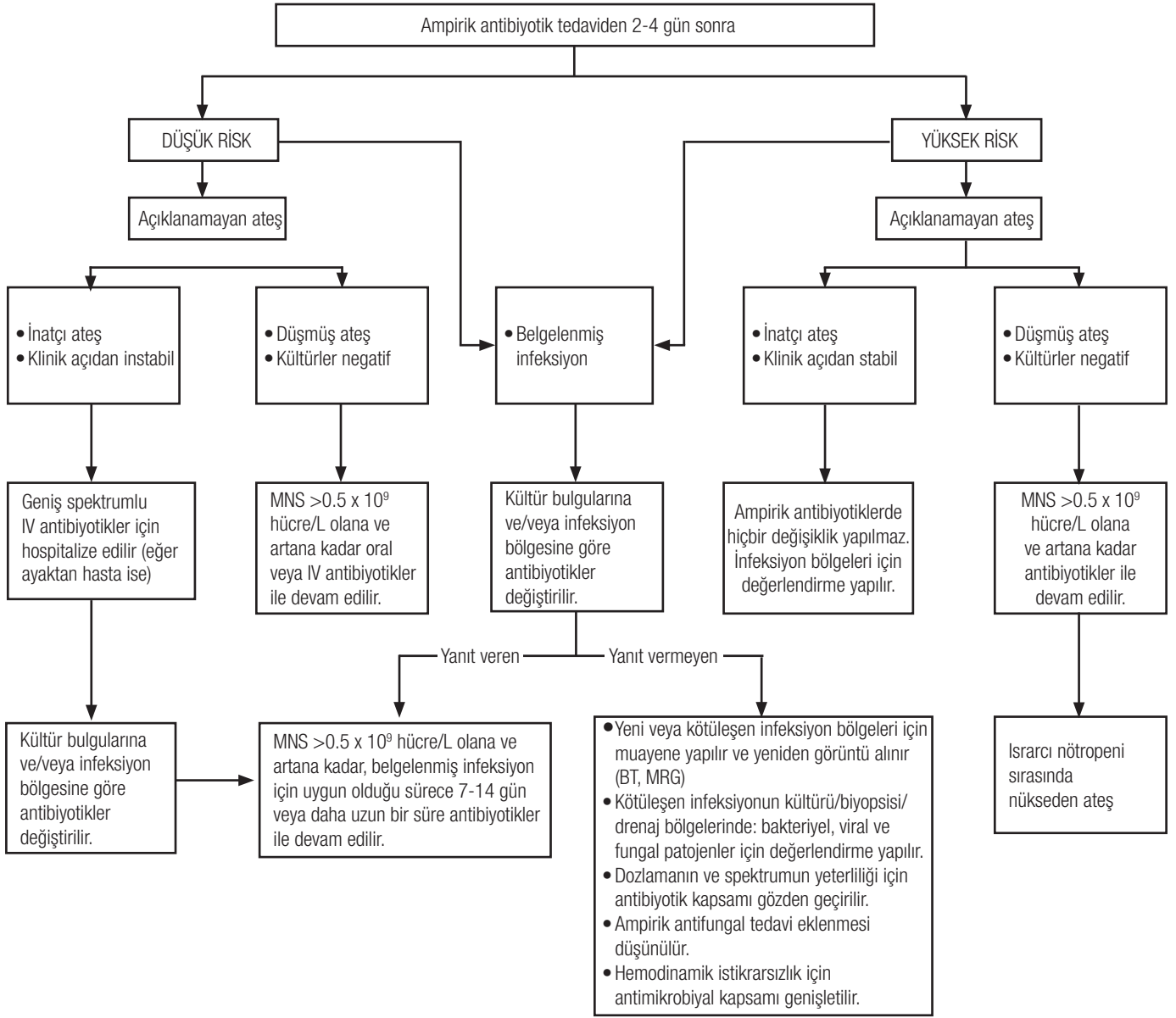
İlk ampirik tedaviye yanıt vermekte olan açıklanamayan ateşi olan hastalarda, MNS'nin  $>500$  hücre/mm<sup>3</sup>'e artmasına kadar birinci basamak rejime devam edilebilir. Eğer bu hastalara IV antibiyotikler başlanmışsa, düşük risk kriterlerini karşılayan (Tablo 3) ve oral ilaçları tolere edebilen hastalar kombine oral antibiyotiklere geçiş için aday olabilirler. Yukarıda değinildiği gibi (Bölüm III), ayaktan hastalara uygulanan antibiyotik tedavisine karar verilmeden önce üzerinde durulması gereken önemli konular hastanın hastaneden taburcu edilmeden önce kontrollü klinik koşullarda ne kadar süre ile gözlenmesi gerektiğinin kesinleştirilmesini; ev ortamının uygunluğunu ve güvenliğini; klinik izlem tipini ve sıklığını; ve hastaneye yeniden başvuru için ayrı endikasyonları içermektedir.

Başka semptomu olmayan ve hemodinamik açıdan stabil olan hastada inatçı ateş kontrolsüz antibiyotik ilaveleri veya değişimleri için bir neden değildir. Özellikle, ısrarcı veya yeniden yükselen ateş ve nötropeni koşullarında ampirik olarak vankomisin eklenmesinin kanıtlanmış bir avantajı bulunmamaktadır. Altmış ila yetmiş iki saatlik inatçı ateşten sonra birinci basamak ampirik piperasilin-tazobaktam rejimine ilave edilen plaseboya karşı vankomisin araştırıldığı randomize, ileriye dönük bir çalışma ateşin düşmesine kadar geçen sürede hiçbir fark saptamadı [131]. Benzer şekilde, sefepim ve karbapenemler gibi etkili monoterapilerin de inatçı ateş için ampirik vankomisin ilavesinden yarar sağlaması mümkün değildir ve bu uygulama desteklenmemektedir. Eğer vankomisin tedavisi, birinci basamak rejimin bir parçası olarak, tedavi başlangıcında ampirik olarak eklenmişse, kan kültürlerinin 48 saatlik enkübasyonu sonucunda hiçbir patojenik gram-pozitif organizma görülmemesi halinde kesilmelidir [132]. Bir ampirik monoterapiden bir diğerine geçiş veya tedavi rejimine bir aminoglikozidin eklenmesi de, klinik veya mikrobiyolojik veriler tarafından gerekli görülen genişletilmiş bir spektruma ihtiyaç duyulmadığı sürece, genel olarak yararlı değildir. Yukarıda da belirtildiği gibi, ampirik oral veya IV tedavi uygulanmakta olan düşük riskli ayaktan hastalar önemli bir istisna teşkil etmektedir. Eğer bu hastalar 48 saat içinde ateş ve klinik semptomlarda iyileşme ile yanıt vermemişlerse, hastaneye tekrar yatırılmalı ve yeniden değerlendirilmelidirler ve IV geniş spektrumlu bir antibakteriyel rejime başlanmalıdır.

Ampirik antibiyotik tedavisine rağmen süresi 3 günü aşan nükseden veya inatçı ateş, yeni bir kan kültürü setini ve semptoma göre yönlendirilen başka tanı testleri için kan alınmasını içeren, kapsamlı bir infeksiyon kaynağı araştırmasını tetiklemelidir. *C. difficile* ile ilişkili diyare veya bir kateter ile ilgili deri veya kan dolaşımı infeksiyonu gibi ani başlayan infeksiyonlar seyrek değildir. Diyare, enzim immünoassayleri veya *C. difficile* ve toksin için 2 basamaklı antijen testi gibi mevcut testler kullanılarak *C. difficile* toksini için bir dışkı örneği analiz edilerek değerlendirilmelidir ancak, dışkıda beyaz kan hücreleri sayımı, dışkıda bakteriyel patojen kültürleri veya yumurta ve parazit testleri gibi başka çalışmalar yatan hastalar için gerekli değildir. *C. difficile*'in oral vankomisin veya metronidazol ile ampirik tedavisi, tanısal bulgular elde edilene kadar veya *C. difficile* infeksiyonu şüphesinin klinik olarak oldukça güçlü olması halinde, karın krampları ve diyare semptomları olan hastalar için kullanılabilir [133]. Batın BT'si, nötropenik enterokolit olasılığının değerlendirilmesi amacıyla, karın ağrısı ve/veya diyaresi olan, yeniden yükselen nötropenik ateş sergileyen hastalarda yardımcı olabilir [134-135]. Göğüs ve sinüs BT'si, gizli invazif mantar infeksiyonu için daha ileri değerlendirme yapmak amacıyla, yüksek riskli hastalar için önerilmektedir (Bkz. Bölüm VIII).

Nükseden veya inatçı ateş sergileyen hastalar için, ilaç ile ilgili ateş, tromboflebit, altta yatan kanserin kendisi veya büyük bir hematomdan kan rezorpsiyonu gibi, infeksiyöz olmayan kaynaklara da dikkat edilmelidir. Birçok olguda, hiçbir inatçı ateş kaynağı tanımlanamamaktadır ancak yine de, MNS  $>500$  hücre/mm<sup>3</sup>'e çıktığında hastanın ateşi düşmektedir.

Belirgin bir kaynak olmaksızın inatçı ateş sergileyen hemodinamik açıdan stabil olmayan nötropenik hastalar, anaerobların



**Şekil 2.** Ampirik antibiyotik tedavisinden 2-4 gün sonra yeniden değerlendirme yapılmalıdır. MNS, mutlak nötrofil sayısı; BT, bilgisayarlı tomografi; IV, intravenöz; MRG, manyetik rezonans görüntüleme.

yanı sıra ilaca dirençli gram-negatif ve gram-pozitif organizmalar için yeterli kapsaminin sağlanması amacıyla geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavi almalıdırlar. Bu, vankomisin ile birlikte bir aminoglikozid, siprofloksasin veya aztreonamın hemen eklenmesinin yanı sıra birinci basamak rejimdeki sefalosporinden imipenem veya meropenem gibi bir anti-psödomonal karbapenem değişikliği ile sağlanabilir. Nötropeni sırasında sistemik inflamatuvar yanıt sendromu yaşayan hastalar için, flukonazol veya daha yeni bir antifungal ajan ile (flukonazol halihazırda profilaktik olarak verilmekteyse) anti-*Candida* kapsamının eklenmesi de makuldür.

Geniş spektrumlu antibakteriyeller ile 4-7 günlük tedaviden sonra ısrarcı veya nükseden ateş sergileyen ve >10 günlük uzamış bir nötropeni süresine sahip olması beklenen yüksek riskli hastalar ampirik küfe karşı etkili tedavinin eklenmesi için adaydır. Bu öneri Bölüm VIII'de ayrıntılı bir biçimde tartışılmaktadır.

### Belgelenmiş İnfeksiyonlar

Klinik veya mikrobiyolojik olarak belgelenmiş infeksiyon tanımlaması birinci basamak ampirik antibiyotik rejimindeki herhangi bir değişikliğe yön vermelidir. Antimikrobiyal değişiklikler, bölgesel duyarlılık ve direnç eğilimleri de dahil olmak üzere, mevcut antimikrobiyal duyarlılık verilerine ve tanımlanan veya şüphe edilen patojenlere (eğer hiçbir kültür yapılamıyorsa) dayandırılmalıdır. Bölgesel duyarlılık biçimlerinin nihai kararların alınmasında en kritik faktör olduğu uyarısı yapılarak, özgün belgelenmiş infeksiyonlar için değişiklikler aşağıda tartışılmaktadır.

Nötropenisi olan hastalarda gram-negatif kan dolaşımı infeksiyonları ilk olarak, tedavi başlangıcında birçok ilaca karşı dirençli olan olası patojenleri içeren geniş bir birinci basamak spektrumun sağlanması için,  $\beta$ -laktam veya karbapenem ajanlar artı aminoglikozidler veya fluorokinolonları içeren kombinasyonlar ile tedavi

edilebilir [136–137]. Yakın zamanda yapılan bir çalışma *P. aeruginosa* bakteriyemisine yönelik uygun antibiyotik tedavisinin >2 gün geciktirilmesinin nütropenik olmayan hastalarda 30 günlük mortalitenin iki katına çıkması ile ilişkili olduğunu gösterdi [138]. Hasta stabil olduğunda ve in vitro duyarlılıklar bilindiğinde, antibiyotik tedavisi nütropeni sırasında çoğu basit bakteriyemi için yeterli olan bir  $\beta$ -laktam ajan ile yapılan monoterapiye indirgenbilir [20–21, 68–69, 74–92, 139–140].

Nütropenik hastalarda pnömoni genel olarak Amerikan Toraks Derneği'nin yeni kılavuzuna göre bir sağlık kurumunda edinilen infeksiyon olarak tedavi edilmelidir [141]. İmmün sistemi baskılanmış hastalar ve son 90 gün içinde hastaneye yatırılmış veya antibiyotik almış olan hastalar çok ilaca karşı dirençli patojenler ile pnömoni gelişimi açısından yüksek risk altında kabul edilmektedir. Bu hastalar için, bir  $\beta$ -laktam veya karbapenem artı bir aminoglikozid veya antipsödomonal fluorokinolon kombinasyonlarını içeren geniş spektrumlu birinci basamak tedavi önerilmektedir. Hipoksi veya yoğun infiltratlarla belgelendiği üzere ağır pnömoni olgularında veya MRSA şüphesinin olduğu durumlarda, tedavi rejimine vankomisin veya linezolid eklenmesi uygundur. Bu üçlü kombinasyon *Legionella* türleri, ilaca dirençli gram-negatif patojenler ve MRSA için geniş spektrum sağlmasına karşın, belirli bir nütropenik hastaya pnömoni tedavisi için özgün bir rejim uygulanmasına karar vermeden önce, immün sistem baskılanma derecesi, geçmiş antibiyotik ve infeksiyon öyküsü ve bölgesel antibiyotik direnç biçimlerinin değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmalıdır. Sağlık bakımı ile ilişkili pnömoni için yetersiz veya sınırlı tedavi rejimlerine başlanması aşırı mortalite ve uzamış hastanede kalış süresi için majör bir risk faktörüdür [142]. Mümkün olduğunda, pnömoni BAL ve biyopsi ile değerlendirilmelidir. Ampirik rejimin ayarlanmasına patojenlerin kimliğine ve duyarlılığına göre ve klinik ilerlemeye göre yön verilebilir [141].

Gram-pozitif kan dolaşımı izolatları veya deri ve yumuşak doku infeksiyonları olan hastalar için, izole edilmiş olan organizma(lar) için duyarlılık sonuçları elde edilene kadar, tedavi rejimine erken dönemde vankomisin (veya linezolid veya daptomisin) eklenmesi önerilmektedir. Linezolid, özellikle >14 gün boyunca verildiğinde, kemik iliğinde baskılanmaya neden olabilir ve böylece MNS ve trombositlerdeki iyileşmeyi bozabilir [143–144]. Daptomisin tedavisi alan hastalarda kreatin kinaz düzeyinde yükselmeler görülebilir.

Diğer özgün belgelenmiş infeksiyon bölgeleri potansiyel veya tanımlanmış patojenlere göre kapsam içine alınmalıdır. Oral ülserleşmeler veya özofagit semptomları yüksek riskli hastalarda HSV veya *candida* özofagiti infeksiyonlarını temsil edebileceğinden, ampirik olarak asiklovir ve/veya flukonazol veya bir başka antifungal ajan eklenmesi uygundur. Tanısal endoskopi seyrek olarak bakteriyemiye neden olmaktadır [145], ancak kanama ve perforasyon riski nedeniyle nütropenik trombositopenik hastalarda genel olarak bundan kaçınılmalıdır [146]. Eğer MNS ve trombosit sayımının düzelmesinden sonra hala endikeyse, test yapılabilir. Tipik olarak sağ alt kadranda, şiddetli karın ağrısı başlaması nütropenik enterokoliti düşündürmektedir ("tiflit" olarak adlandırılmaktadır). İlave değerlendirme için BT çekilebilir [147]. Nütropenik enterokolit gelişen hastalar, en etkili rejim bilinmesine karşın, geniş spektrumlu bir rejim ile tedavi edilmelidir.

Anaeroblar ve gram-negatif organizmalar nütropenik enterokolitte önde geldiğinden, piperasilin-tazobaktam veya bir karbapenem ile monoterapi veya bir anti- $\beta$ -psödomonal sefalosporin artı metronidazol kombinasyonu uygun antibiyotik rejimleridir. Antimikrobiyal rejimlere vankomisin veya bir antifungal ajanın rutin olarak eklenmesini destekleyen az sayıda kanıt mevcuttur [146]. Bu hastalar kontrol edilemeyen sepsis, kanama veya iskemik barsak için barsak rezeksiyonunun gerekli olduğu durumlarda, bir cerrah tarafından değerlendirilmelidirler.

## V. Ampirik Antibiyotik Tedavisi Ne Kadar Süre Boyunca Verilmelidir?

### Öneriler

22. Klinik veya mikrobiyolojik olarak belgelenmiş infeksiyonları olan hastalarda, tedavi süresi mevcut organizmaya ve bölgeye göre belirlenmektedir; uygun antibiyotiklere en az nütropeni süresi boyunca (MNS >500 hücre/mm<sup>3</sup> olana kadar) veya klinik açıdan gerekli olması halinde daha uzun bir süre boyunca devam edilmelidir (B-III).

23. Açıklanamayan ateşi olan hastalarda, birinci basamak rejime belirgin kemik iliği iyileşmesi belirtileri gözlenene kadar devam edilmesi önerilmektedir; geleneksel sonlanım noktası 500 hücre/mm<sup>3</sup>'ü aşan artmış bir MNS'dir (B-II).

24. Alternatif olarak, eğer uygun bir tedavi seyri tamamlanmışsa ve belgelenmiş bir infeksiyona dair tüm belirtiler ve semptomlar ortadan kalkmışsa, nütropenik kalan hastalar kemik iliği kendini toplayana dek oral fluorokinolon profilaksisine kaldıkları yerden devam edebilirler (C-III).

**Kanıt Özeti** Tanımlanmamış etiyolojiye sahip bir ateş için uygulanan antibiyotik tedavisinin süresine ilişkin geleneksel yaklaşım, hasta en az 2 gün boyunca ateşsiz olana kadar ve nötrofil sayımı en az bir kez >500 hücre/mm<sup>3</sup> ve tutarlı bir artış eğilimi gösterene dek geniş spektrumlu antibiyotiklere devam edilmesi olmuştur. Yıllar boyu elde edilen deneyim bu yaklaşımın güvenli ve etkili olduğunu kanıtlamıştır. Bu, antibiyotiklerin nütropeni sırasında latent bir infeksiyonu kontrol altına almak için gerekli olmasına karşın, yeterli efektör hücre geri dönüşünün hastayı korumak için gerekli olduğu prensibine dayanmaktadır. Bu temel yaklaşımı etkileyebilecek değişkenler beklenen nütropeni süresi ve hastanın MNS'sinin ne kadar hızlı ve güvenilir şekilde normale döndüğünü içermektedir. Profilaktik KUF kullanımı ve hastanın kemik iliği fonksiyonunun genel durumu da antibiyotiklerin ne zaman güvenli şekilde kesilebileceğine dair kararda yardımcı olacak önemli hematolojik toparlanma belirteçleridir.

### Belgelenmiş İnfeksiyon

Belgelenmiş infeksiyonlar için, antibiyotik tedavisi süresi tanımlanan infeksiyonun etkili şekilde eradikasyonu için uygun olmalıdır. Çoğu bakteriyel kan dolaşımı infeksiyonu, yumuşak doku infeksiyonu, ve pnömoniler 10-14 günlük uygun antibiyotik tedavisi gerektirmektedir. Dolayısıyla, antibiyotik tedavisi ateşin ve nütropenin çözülmesinden sonra da sürdürülmektedir. Antibiyotik spektrumu ateş sorunu çözüldükten sonra tanımlanan infeksiyonun özgün olarak tedavi edilmesi için uygun şekilde daraltılabilir. Belirgin gastrointestinal fonksiyon bozukluğu (örn.,

bulantı, kusma, diyare, malabsorpsiyon ve ağızdan alımın bozulması) olmayan durumlarda, tam tedavi seyrini tamamlamak için oral bir antibiyotik rejimi alınabilir. Çeşitli çalışmalarda, antibiyotik sürecinin bitmesi ancak hastanın hala nötropenik ve ateşsiz olması halinde, fluorokinolon profilaksisinin güvenli olduğu gösterilmiştir [67].

#### *Düşük Riskli Hastalarda Açıklanamayan Ateş*

Belgelenmiş enfeksiyonu olmayan düşük riskli hastalarda, hem ateş hem de nötropeni çözülmesine kadar antibiyotik tedavisine devam edilmesi standart yaklaşımdır. IV antibiyotik tedavisine başlamış olan hastalarda, düşük riskli hastalar için 3 günlük tedaviden sonra ateşsiz hale geldiklerinde, klinik açıdan stabil olduklarında ve fark edilebilir enfeksiyon veya pozitif kültür sonucu sergilemediklerinde, bir adım aşağı oral siprofloksasin artı amoksisilin-klavulanat rejimi önerilmektedir [148].

Oysa, esas olarak pediyatrik hastaları içeren birkaç çalışma, kültürlerin 48 saatte negatif olması ve hastaların en az 24 saat boyunca ateşsiz kalması halinde MNS $\geq$ 500 hücre/mm<sup>3</sup>lük bir sonlanım noktasına ulaşmadan önce antibiyotik tedavisinin durdurulmasını içeren daha basit bir alternatifi desteklemiştir [25, 65, 149–150].

Mutlak fagosit sayımındaki günlük artış (kombine olarak bantlar ve olgun nötrofiller), mutlak monosit sayısı veya retikülosit fraksiyonunu içeren, bazı belirleyici hematolojik kriterler, nötropeninin düzelmesi için bir sonlanım noktası olarak değiştirilebilir [22, 25, 27, 31, 104, 151–152]. Bunun mantığı, bu belirteçler tipik olarak birkaç gün içinde MNS'nin 500 hücre/mm<sup>3</sup>e ulaşmasından önce görüldüğünden, kemik iliği toparlanmasına dair önemli kanıtlar sağlamasıdır. Özellikle profilaktik olarak KUF almakta olan hastalarda, her gün nötrofillerde bir artış beklenmesi mantıklıdır. Dolayısıyla, ampirik antibiyotik tedavisinin 3 gününden sonra ateş düşüşü gözlenen düşük riskli hastalarda, beklenen kemik iliği toparlanma kanıtı geniş spektrumlu antibiyotiklerin MNS'nin 500 hücre/mm<sup>3</sup>e ulaşmasından önce kesilmesini yönlendirebilir.

#### *Yüksek Riskli Hastalarda Açıklanamayan Ateş*

Hem ateş hem de nötropeni hâlâ sürerken antibiyotik tedavisinin erken dönemde kesilmesi yüksek riskli hastalarda kesinlikle önerilmemektedir. Bu tip olgularda, klinisyen potansiyel bir enfeksiyon kaynağı aramalı ve ampirik antifungal tedavi eklemek için klinik veya mikrobiyolojik kanıtlara dayalı olarak antibiyotik kapsamını değiştirmelidir ve/veya invazif mantar hastalığını taramak için göğüs BT'si kullanılmalıdır. Sınırlı sayıda çalışma ısrarcı kemik iliği baskılanması olan nötropenik hastaların nükseden ateş ve sepsis için yüksek risk altında olduğunu göstermiştir [153–154]. Dolayısıyla, derin ve ısrarcı miyelosupresyonu olan ve tanımlanabilir bir enfeksiyon kaynağı olmayan hastalar ilik iyileşmesi kanıtı elde edilene kadar antibiyotik tedavisine devam etmelidirler. Bazı uzmanlar 4-5 gün boyunca ateşsiz kalan açıklanamayan ateşi olan hastalarda, geriye kalan nötropeni süresi boyunca ampirik antibiyotiklerden fluorokinolon profilaksisine geri dönüş yapılabileceğini savunmaktadırlar [155]. Titiz bir günlük izlem ile birlikte, ateş düşmesi gözlenen hastalar için, bir yatan hasta antibiyotik rejiminden ayaktan hasta oral veya IV rejimlerine geçiş yapılması da kemik iliği iyileşmesi beklenen hastaların hastanede yatışının uzatılmasının makul bir alternatifi olabilir. Bu seçenekler bazı merkezlerde kullanılmasına karşın, elimizde bunların etkinliğini

ve güvenilirliğini doğrulayacak hiçbir yayınlanmış çalışma mevcut değildir.

## **VI. Antibiyotik Profilaksisi Ne zaman ve Hangi Ajanlar Kullanılarak Uygulanmalıdır?**

### **Öneriler**

25. Fluorokinolon profilaksisi uzun sürede ve derin nötropeninin (>7 gün boyunca MNS  $\leq$ 100 hücre/mm<sup>3</sup>) beklendiği yüksek riskli hastalar için düşünülmelidir (BI). Levofloksasin ve siprofloksasin en kapsamlı şekilde değerlendirilmiş ajanlardır ve levofloksasin oral mukozit ile ilgili invazif viridans grubu streptokok enfeksiyonu için risk artışı olan durumlarda tercih edilmesine karşın, bu ajanların kabaca eşdeğer olduğu kabul edilmektedir. Gram-negatif basiller arasında fluorokinolon direnci gelişiminin takibine yönelik sistematik bir strateji önerilmektedir (A-II).

26. Fluorokinolon profilaksisine gram-pozitif etkili bir ajanın eklenmesi genel olarak önerilmemektedir (A-I).

27. Antibakteriyel profilaksi 7 günün altında bir süre boyunca nötropenik kalması beklenen düşük riskli hastalar için rutin olarak önerilmemektedir (A-III).

**Kanıt Özeti** 1980'lerden beri, çalışmalar erken ateşsiz nötropeni dönemi boyunca profilaktik antibiyotikler kullanan hastalarda ateş nöbeti sıklığında ve bazı belgelenmiş enfeksiyonların prevalansında azalmalar olduğunu göstermiştir [156–157]. En güçlü kanıt, ateşli durumlarda, belgelenmiş enfeksiyonlarda ve gram-pozitif veya gram-negatif bakterilere bağlı kan dolaşımı enfeksiyonlarında düşüşlerle bir ilişki göstermiş olan fluorokinolon profilaksisi için elde edilmiştir [158–163]. Oysa, yakın zamana kadar, çalışmalar, ilaç ile ilgili yan etkilerin yanı sıra antibiyotiğe dirençli bakteri ve mantarların aşırı çoğalmaya başlaması açısından yaşanan endişe ile birleştirildiğinde, rutin kullanıma karşı çıkan tartışmayı güçlendirmiş, antibiyotik profilaksisi ile ilişkili bir sağkalım avantajı göstermede başarısız olmuştur [164–167].

Geçmişte IDSA [1], Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri ve Amerikan Kemik ve İlik Transplantasyonu Derneği (ASBMT) [168] tarafından yayınlanan kılavuzların yanı sıra, Japonya'da [169], Şili'de [170], ve Almanya'da [171] bulunan profesyonel dernekler tarafından yayınlanan kılavuzlar ateş ve nötropeni için profilaktik antibiyotiklerin rutin uygulanmasını önermemiştir. Bunun aksine, Ulusal Kapsamlı Kansere Ağ kılavuzları ve güncellenmiş ASBMT kılavuzları [172, 337], seçilmiş yüksek riskli hastalarda fluorokinolon profilaksisi için sınırlı bir rolü öne süren birkaç çalışmanın yayınlanmasından sonra, uzamış ve derin nötropenisi olması beklenen (>7 gün boyunca MNS <100 hücre/mm<sup>3</sup>) [337]) bazı yüksek riskli hastalar için antibakteriyel kemoprofilaksinin düşünülmesini içeren nitelikli bir öneride bulundu [161, 173–175].

Plasebo kontrollü olan veya hiçbir tedavi kontrollü olmayan fluorokinolon profilaksisine ilişkin 17 çalışmanın bir meta-analizi, özellikle siprofloksasin kullanıcıları başta olmak üzere, fluorokinolon alıcıları arasında [161], sırasıyla, tüm nedenlere bağlı mortalite ve enfeksiyon ile ilgili mortalitede %48 ve %62 oranlarında bir göreceli risk azalması olduğunu gösterdi (RR, 0.32; %95 GA, 0.13–0.82) [175]. Bu sağkalım avantajı önceki meta-analiz-

lerde gösterilmemiştir [158–160, 162–163]. Bu çalışmalara dahil edilen hastaların çoğunluğunda, kendilerini nötropeni sırasında enfeksiyon gelişimi açısından yüksek risk altına sokacak şekilde, tipik olarak >7 günlük nötropeni süreleri ile, hematolojik maligniteler vardı ya da bu hastalar HSCT almaktaydı.

Bucaneve ve ark. [173] yalnızca >7 gün boyunca 1000 hücre/mm<sup>3</sup>'ün altında MNS sayılarına sahip olması beklenen hastalar arasında yapılan ileriye dönük, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, levofloksasin profilaksisinin en çarpıcı şekilde gram-negatif basillerin neden olduğu enfeksiyonlar olmak üzere, belgelenmiş enfeksiyon sayısını ve ateş nöbetlerini anlamlı olarak azalttığını buldular. Bu çalışma, sağkalım yararını gösteren meta-analiz verileri ile birlikte [161], süresi >7 gün olan derin nötropeni gelişmesi beklenen yüksek riskli kanser hastalarında levofloksasin profilaksisinin önemli bir rolü olabileceğini göstermektedir. Allogeneik HSCT alıcıları ve akut lösemi için indüksiyon tedavisi alan hastalar bu yüksek riskli grubun önde gelen üyeleridir. Oysa, çalışılan hasta popülasyonlarının heterojenliği nedeniyle, hangi hasta gruplarının kesin olarak fluorokinolon profilaksisi için en uygun adaylar olduğuna dair bazı tartışmalar sürmektedir. Örneğin, Bucaneve ve ark. [173] tarafından yapılan randomize çalışma allogeneik HSCT alıcılarını içermemekle birlikte, benzer nötropeni derecelerine sahip diğer hastalarda yararlı etkileri olduğunu gösterdi. Bunun da ötesinde, otolog HSCT alıcılarının da tipik olarak hazırlama rejiminden sonra >7 gün nötropeni yaşamasına rağmen, bu hastalar ciddi bakteri enfeksiyonları için daha düşük risk taşıyor gibi görünmektedir. Bu nedenle, birçok uzman nötropenik otolog HSCT alıcıları için fluorokinolon profilaksisini önermemektedir. Bazı klinisyenler iskelet-kas sistemi toksisitesini ortaya koyan klinik öncesi hayvan çalışmaları nedeniyle, çocuklarda fluorokinolonların rutin kullanımı konusunda isteksizdirler. Kanserli olmayan çocuklarda yapılan geniş fluorokinolon kullanımını çalışmaları ciddi sorunlar tanımlamamakla birlikte, ilaçlar diğer antibiyotik sınıflarına göre daha fazla kas-iskelet sistemi yan etkileri ile ilişkilendirilebilir [176–178]. Yüksek kalitede klinik çalışmalar çocuklarda fluorokinolon profilaksisinin risk-yarar oranını değerlendirmemiştir ancak, akut lösemi için indüksiyon tedavisi veya allogeneik transplantasyon gibi çok yüksek riskli durumlarda ilaçların kullanılması makul olabilir. Levofloksasin profilaksisine ilişkin ikinci bir büyük randomize çalışmada yalnızca solid tümörleri veya lenfoması olan daha düşük riskli hastalar incelendi ve profilaksi ile kemoterapi döngüsü başına yaşanan ateşli nöbetlerde %33 oranında bir azalma görüldürken, belgelenmiş enfeksiyonlar üzerinde bir etki gözlenmedi [174]. Plasebo kolundaki düşük ateş oranı göz önünde bulundurulduğunda, tüm nedenlere bağlı mortalite üzerine herhangi bir etki olmaksızın, febril nötropenik bir nöbetin önlenmesi için her kemoterapi döngüsü başına 71'e varan sayıda hasta gerekli olacaktır [164]. Dolayısıyla, düşük riskli hasta popülasyonlarında rutin fluorokinolon kemoprofilaksisi kullanımı önerilmemektedir.

Fluorokinolona dayalı kemoprofilakside bakteriyel direnç olasılığı önemli bir sorundur [179–185]. Onkoloji hastalarında yüksek fluorokinolon kullanımı fluorokinolon dirençli *E. coli* [181] ve *C. difficile* enterokolit [186–187] enfeksiyonlarında artış ile bağdaştırılmıştır ancak, yeni meta-analizler bir ilişki olduğunu ortaya koymamıştır [161, 175]. Münferit kanser merkezleri yaygın flu-

orokinolon kullanımı ile ilişkili artan direnç oranları bildirmiştir [175, 179, 181, 183]. İki merkezde, hematolojik malignitesi olan hastalar arasında rutin fluorokinolon profilaksisinin kesilmesi enfeksiyon ile ilgili morbidite üzerine anlamlı bir etki yapmaksızın, bakteriyel direnç oranlarında ani azalmalara yol açtı [181, 183]. Oysa, bir raporda yüksek direnç oranlarının gözlemlendiği durumlarda fluorokinolon profilaksisinin kesilmesinin morbiditede bir artışa yol açtığı öne sürüldü [175].

Stafilokoklara ve mikroaerofilik viridans grubu streptokoklara, fluorokinolon profilaksisi alan hastalarda rastlandığından, bazı otoriteler profilaktik rejime bir gram-pozitif ajanın eklenmesini savunmuşlardır [159]. Penisilinler, rifampin veya makrolidler gibi, gram-pozitif organizmalara karşı artmış aktiviteye sahip antibiyotikler ve bir fluorokinolonun kombinasyonu stafilokoklara ve streptokoklara bağlı enfeksiyonları azaltabilir ve bunun yanı sıra, nötropenik ateş insidansını düşürebilir ancak bunlar enfeksiyon ile ilgili mortaliteyi etkilememektedir [159–160]. Artmış gastrointestinal bozukluk ve ani başlayan dirençli gram-pozitif enfeksiyon oranları bu yaklaşımın kullanılabilirliğini sınırlamıştır ve önerilmemektedir [159–160, 188].

Antibakteriyel kemoprofilaksilerin ne zaman başlatılıp ne zaman kesileceği sorusu sistematik olarak araştırılmamıştır. Birçok klinisyen profilaksi tedavisine sitotoksik tedavinin ilk gününde veya son kemoterapi dozunun uygulanmasından sonraki günde başlamak ve profilaksiyi nötropenik dönemin sonlanmasıyla veya, ateş gelişen hastalarda, ampirik antibiyotik tedavisine başlandığında kesmektedir.

## VII. Ampirik ve Önleyici Antifungal Tedavinin Rolü Nedir ve Hangi Antifungal Kullanılmalıdır?

### Öneriler

#### Yüksek risk

28. Ampirik antifungal tedavi ve invazif mantar enfeksiyonların için araştırma 4-7 günlük antibiyotik uygulamasından sonra ısrarcı veya nükseden ateş sergileyen ve toplam nötropeni süresinin 7 günü aşması beklenen hastalar için düşünülmelidir (A-I). Veriler halihazırda küfe karşı etkili bir profilaksi almakta olan hastalar için spesifik bir ampirik antifungal ajanın önerilmesi için yetersizdir ancak, intravenöz yolla verilen küfe karşı etkili farklı bir antifungal sınıfına geçiş düşünülmelidir (B-III).

29. Önleyici antifungal tedavi yüksek riskli nötropenik hastaların bir alt grubunda ampirik antifungal tedavinin bir alternatifi olarak kabul edilebilir. Dört ila yedi günlük geniş spektrumlu antibiyotik uygulamasından sonra ateşli, ancak klinik açıdan stabil olan, fungal enfeksiyona dair hiçbir klinik veya göğüs ve sinüs bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları göstermeyen, invazif fungal enfeksiyon bulgusu için negatif serolojik tetkik bulguları mevcut ve vücudunun herhangi bir bölgesinde mantar izole edilmeyen (*Candida* veya *Aspergillus* türleri gibi) hastalarda antifungal ajanlar kesilmiş olabilir (B-II). Eğer bu olası invazif mantar enfeksiyonu göstergelerinin herhangi biri tanımlanırsa, antifungal tedaviye başlanmalıdır.

#### Düşük Risk

30. Düşük riskli hastalarda, invazif mantar enfeksiyonu riski düşüktür, dolayısıyla rutin ampirik antifungal tedavi kullanımı

önerilmemektedir (A-III).

**Kanıt Özeti** Bu belgede, “ampirik” antifungal tedavi, çoğunlukla ampirik antibiyotik tedavinin dördüncü gününde veya sonrasında ısrarcı veya nökseden ateşi içeren, ilk olası klinik mantar enfeksiyonu kanıtıyla bir antifungal ajana başlanmasını referans almaktadır. “Önleyici” antifungal tedavi, yalnızca, serolojik test bulguları veya göğüs BT bulguları gibi, invazif mantar enfeksiyonunu düşündüren ilave bulguları olan hastaların daha hedeflenmiş, daha dar spektrumlu tedavisini referans almaktadır. Şekil 3 ısrarcı şekilde febril nötropenik olan yüksek riskli hastalarda ampirik ve önleyici antifungal tedavi kullanımı için bir tedavi yaklaşımı algoritmasını sunmaktadır.

#### Ampirik

Yoğun sitotoksik kemoterapi almış olan yüksek riskli hastalar invazif mantar enfeksiyonu riski taşımaktadırlar. Mayalar (esas olarak *Candida* türleri) ve küfler tipik olarak, nötropeni seyrinde ilk ateş olayına neden olmaktan çok, uzamış nötropenisi olan hastalarda ısrarcı veya nökseden ateş ile kendini gösteren enfeksiyonlara neden olmaktadır [189]. *Candida* türleri insanda bulunan mukozal yüzeyleri yaygın şekilde kolonize eden bir tür olduğundan, mukoza bariyerini yıkarak kan dolaşımı enfeksiyonuna neden olabilirler [190–192]. Öncelikle flukonazol ile birlikte, azol profilaksisi bazı yüksek riskli kanser hastalarında invazif *Candida* enfeksiyonlarının insidansını anlamlı olarak azaltmıştır ancak, azole dirençli suşlardan kaynaklanan ani enfeksiyonlar meydana gelebilir [193–195]. Flukonazol invazif küf enfeksiyonlarına karşı herhangi bir aktiviteye sahip olmadığından, yalnızca *Candida* profilaksisi için kullanılabilir.

Aspergilloz (en yaygın invazif küf enfeksiyonu), zigomikoz ve fuzaryaz gibi invazif küf enfeksiyonları neredeyse yalnızca 10-15 günden daha uzun süren derin nötropenisi (<100 hücre/mm<sup>3</sup>) olan yüksek riskli hastalarda meydana gelmektedir [196–197]. En büyük riski taşıyanlar, invazif küf enfeksiyonu insidansının lenfoması ve çoklu miyelomu olan hastalara göre 20 kat daha yüksek olduğu, akut miyeloid lösemi için tedavi edilen hastalardır [198]. Klinik tablo kuluçka dönemindeki enfeksiyonun erken evrelerinde özgün olmadığından, invazif mantar enfeksiyonu tanısı özellikle zordur. Ateş invazif mantar enfeksiyonunun tek belirtisi olabilir; dolayısıyla, tedaviye başlamada geç kalmanın engellenmesi için, ısrarcı veya nökseden nötropenik ateş sendromu için ampirik antifungal tedavi birkaç on yıldır standart yaklaşım olmuştur [2, 199].

Ampirik antifungal tedavi 4-7 günlük ampirik antibiyotik tedaviye rağmen ısrarcı nötropenik ateş olarak kendini gösteren “gizli” mantar enfeksiyonunun tedavisi için uygulanmaktadır [200]. Nötropenik kanser hastalarının yaklaşık %22-%34’ü bu kriterlere göre bir antifungal ilaç alacaktır ancak, yalnızca yaklaşık %4’ünde gösterilmiş bir invazif mantar enfeksiyonu bulunmaktadır [201–204]. Ateşin invazif mantar enfeksiyonu için özellikle özgün olmayan bir dolaylı belirteç olduğu göz önünde bulundurulduğunda, tek başına inatçı ateşe dayalı olarak her nötropenik hasta için ampirik antifungal tedavinin talep edilmesinin gerçek faydası sorgulanmalıdır. Ampirik antifungal ajan seçimi olası mantar patojenlerine, toksisitelere ve maliyete bağlıdır. Eğer antifungal profilaksi uygulanmamışsa, kandidemi başlangıçta en büyük endişedir. Flu-

konazol profilaksisi alan hastalar için, *Candida krusei* ve *Candida glabrata*’ya bağlı enfeksiyonlar gibi, flukonazole dirençli *Candida* enfeksiyonlarının veya invazif bir küf enfeksiyonunun gözlenmesi daha olasıdır çünkü bu ilaç küfe karşı aktiviteye sahip değildir. Amfoterisin B dezoksikolat (bir polyeen antifungal) 30 yıldan fazla süredir tercih edilen standart ampirik ajan olmuştur; oysa, birkaç çalışma lipozomal amfoterisin B, amfoterisin B koloidal dispersiyon, amfoterisin B lipid kompleksi (alternatif amfoterisin B formülasyonları), itrakonazol veya vorikonazol (küf aktivitesine sahip azoller), ve kaspofungin (ilk bulunan ekinokandin antifungal) gibi, başka antifungal ajanların rollerini tanımlamıştır [202, 204–207]. Bu alternatiflerin hiçbirinin bir etkinlik avantajı sağladığı kanıtlanmamış olmasına karşın, bunlar genel olarak orijinal ana ilaç olan amfoterisin B dezoksikolatın daha az toksik bulunmuştur. Vorikonazol lipozomal amfoterisin B ile karşılaştırıldığında sıkı istatistiksel düşük olmama (noninferiorite) ölçütünü karşılamada başarısız olmasına karşın [203], çoğu klinisyen bu ilacı güvenilir bir alternatif olarak görmektedir [208–209]. Halihazırda küfe yönelik aktif profilaksi alan hastalar için spesifik bir ampirik antifungal ajan seçiminin dayandırılacağı veriler yetersizdir ancak farklı bir antifungal sınıf ile küfe karşı etkili IV bir ajana geçiş yapılması mantıklı gibi görünmektedir. Bu öneri ani gelişen mantar enfeksiyonlarının oral yolla verildiğinde yetersiz kalabilen vorikonazol veya posakonazol serum düzeyleri ile ilgili olabileceğine dair kanıtlara dayanmaktadır [210–211]. BT’de gözle görülür değişimler olmadığında ve eğer küfe yönelik etkin azol profilaksisinin serum düzeyleri yeterli ise, küfe karşı etkili olan aynı profilaksiye devam edilmesi kabul edilebilir bir alternatif olabilir.

#### Önleyici

Mantar enfeksiyonlarının erken saptanmasındaki ilerlemeler ampirik antifungal tedavinin ısrarcı şekilde febril nötropenik hastaların tümünde zorunlu olup olmadığına dair kritik bir yeniden değerlendirmeyi başlatmıştır. Bu tip yaklaşımlar mantar antijenleri veya DNA’sı için serum testlerini ve yüksek çözünürlüklü göğüs BT’sini içermektedir [212–214]. Önleyici tedavi ile, antifungal tedavi yalnızca invazif enfeksiyon kanıtının bu testlerinin birinde ortaya koyulması durumunda verilmektedir. Çekici olmasına karşın, önleyici antifungal tedavi güncel olarak büyük ölçüde deneysel kalmaktadır ve uygulama standardı değildir.

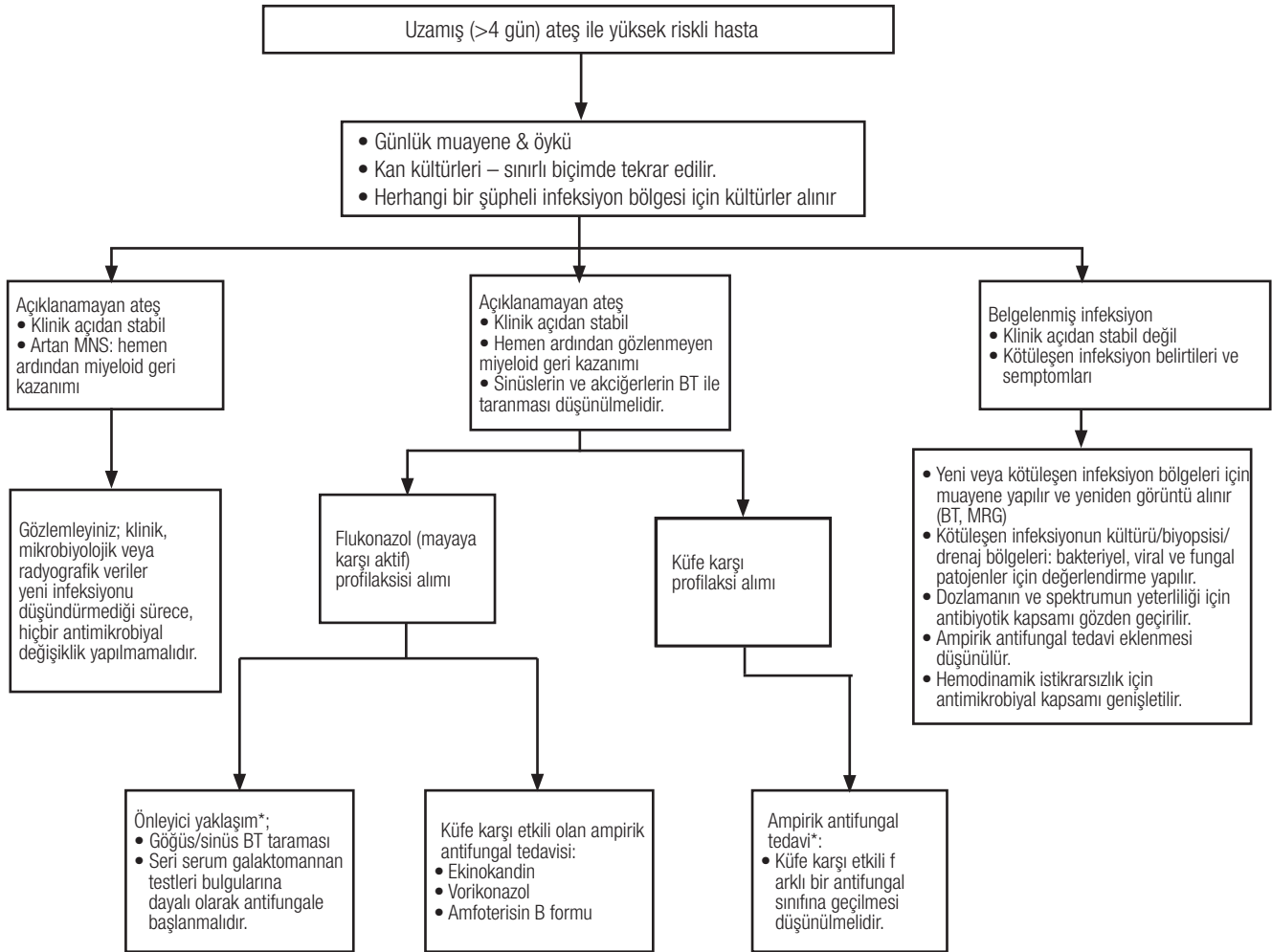
BT akciğerlerde veya sinüslerde anormalliklerin varlığını ortaya koyabilir. Bir hale belirtisi olan veya olmayan makronodüller ilk tanı sırasında göğüs BT’sinde invazif aspergilloz ile ilişkili en tipik bulgudur ve nötropeni sırasında aşıkardır [215–217]. Hale belirtisi nodül çevresinde ödemi veya kan birikimini temsil etmektedir [217]. Daha sonra gözlenen diğer belirtiler nodüler, kama şeklinde, periferik, çoklu veya kaviter lezyonları içermektedir. Hava-hilal belirtisi duyarlı değildir ve genel olarak geç ortaya çıkmaktadır [215]. Hale belirtisi bulgusuna dayalı olarak *Aspergillus*’a karşı önleyici antifungal tedaviye başlanması anlamlı iyileşmiş sağkalım ile ilişkilendirilmiştir [212–213, 218].

Serum örneği ile yapılan iki mantar tanı testi,  $\beta$ -(1-3)-D glukoz testi ve galaktomannan testi, yaygın invazif mantar enfeksiyonlarının saptanmasına yardımcı olabilir. Bu testler düşük riskli hastalar için önerilmemektedir. Tek bir serum testinin duyarlılığı aşırı derecede düşüktür ve tek bir negatif sonuç bir invazif mantar enfeksiyonu tanısının dışlanması için yeterli kabul edilmemelidir.

Bu mantar duvarı öğelerinin her biri için yapılan seri serum takibi yüksek riskli hastalarda önleyici antifungal tedavinin başlatılmasına yön vermek amacıyla kullanılabilir.

$\beta$ -(1-3)-D gluklan testi, küçük çalışmalarda bildirilen yüksek duyarlılık ve özgüllük düzeyleri ile, *Candida* türleri, *Aspergillus* türleri, *Pneumocystis* türleri ve *Fusarium* türleri (zigomiçet etkenleri veya *Cryptococcus* türleri haricinde) de dahil olmak üzere, önemli mantar patojenlerinin çoğunu saptamaktadır [219–220]. Kemoterapi alan AML veya MDS hastaları arasında,  $\beta$ -(1-3)-D gluklan testinin, kandidiyaz, fuzaryaz, trikosporoz ve aspergilloz gibi kanıtlanmış veya yüksek olası mantar enfeksiyonlarının erken saptanması için %63-%90 oranında duyarlı ve >%95 oranında spesifik olduğu bulunmuştur [219–221]. Birçok hastada, invazif mantar enfeksiyonlarının klinik semptomlarının ortaya çıkmasından önce pozitif bir test sonucu elde edildi. HSCT alıcılarında  $\beta$ -(1-3)-D gluklan testinin kullanımı ile elde edilen deneyimler sınırlıdır [222] ve daha fazla çalışma gerektirmektedir. Belirtmek gerekir ki, hemodiyaliz, serum bulanıklığı, hiperlipidemi, gözle görülür bilirubin, immünooglobülin ve albümin gibi kan ürünlerinin kullanımı, bakteriyemi ve örneklerin gazlı bezle temas etmesi teste dair yorumlarda karışıklık yaratabilir.

Galaktomannan testi yalnızca, *Aspergillus* türlerini (ve Amerika Birleşik Devletleri'nde seyrek rastlanılan bir patojen olan *Penicillium* türlerini) saptamaktadır ve *Histoplasma capsulatum*'a karşı çapraz reaktivite tarif edilmiş olmasına karşın, diğer patojenik mantarları saptamamaktadır [223]. Yüksek riskli hastalarda yapılan ileriye dönük seri halinde serum galaktomannan testlerine dair çeşitli çalışmalarda, duyarlılık farklı hasta popülasyonları arasında geniş çapta farklılık göstermiştir ve pozitif bir testin tanımlanması için kullanılan optik dansite eşik (=cutoff) değerine bağlı olmuştur [224–233]. Hematolojik maligniteleri veya HSCT'si olan hastalarda, galaktomannan duyarlılığı yalnızca %58-%65 ve özgüllüğü yalnızca %65-%95 idi [234]. Test yalnızca *Aspergillus* enfeksiyonu riski taşıyan hastalar için kullanılmalıdır. Galaktomannan testinin performansı piperasilin-tazobaktam (yalancı pozitifler) gibi  $\beta$ -laktam/ $\beta$ -laktamaz kombinasyonlarının eşzamanlı kullanımından veya küfe karşı etkili antifungal ajanların kullanımından (yalancı negatifler), olumsuz etkilenebilir [225]. İlk çalışma BAL sıvısında galaktomannan tayininin [235], BAL mantar kültürü için elde edilen yaklaşık %50 oranındaki duyarlılığa karşı, yaklaşık %80 oranında bir duyarlılık ve kusursuz özgüllük ile yararlı bir destek olabileceğini öne sürmüştür [236–237]. Kanda



**Şekil 3.** Ampirik antibiyotiklerin 4 gün uygulanmasından sonra ateş sergileyen yüksek riskli hastalar. *C. difficile*, *Clostridium difficile*; IV, intravenöz.

ve BAL sıvısında mantar saptanmasına yönelik polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) analizleri de geliştirilmekte ve test edilmektedir ancak, hiçbiri henüz satışa sunulmamıştır [233]. Aşağıda derlenen güncel kanıtlar, gelişen tanı yöntemlerinin ampirik antifungal geniş çapta kullanımına bir alternatif olarak önleyici antifungal tedaviye ihtiyaç duyan ateşli hastaların daha iyi hedef alınmasına yol açabileceğini düşündürmektedir [213].

Antifungal tedavinin başlatılması için klinik, serolojik ve BT bulgularının bir kombinasyonu kullanılarak yapılan önleyici tedavi yaklaşımı birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Maertens et al [213] tarafından 2005 yılında yapılan bir pilot çalışmada, seri serum galaktomannan testleri ve erken BT, sonuçları baskılamak-sızın, ısrarcı veya nükseden ateşe dayalı olarak aksi takdirde ampirik antifungal tedavi için dikkate alınacak 41 nötropenik hasta-da antifungal kullanımında neredeyse %78 oranında bir azalmaya yol açan (%35'ten %8'e), önleyici bir tedavi algoritmasında ileriye dönük olarak uygulandı. Daha yakın zamanda, Cordonnier ve ark. [238], randomize bir çalışmada, önleyici antifungal tedavinin seçilmiş bir yüksek riskli nötropenik hasta grubunda ampirik antifungal tedavinin güvenli bir alternatifi olduğunu gösterdi. AML indüksiyon tedavileri, konsolidasyon tedavisi ve olog transplantasyon uygulanan hastalar ve uzamış nötropeni sergileyen diğer hastalar değerlendirildi ancak allogeneik HSCT alıcıları dışlandı. Önleyici tedavi göğüs BT bulguları veya klinik semptomlar gibi invazif bir mantar enfeksiyonu ve/veya *Aspergillus* kolonizasyonu veya pozitif bir galaktomannan testi sonucu gibi mikolojik kanıt temelinde başlandı.

Toplam mortalite oranları ampirik antifungal tedaviye karşı önleyici antifungal tedaviye randomize edilen hastalar arasında farklı olmamasına rağmen, önleyici tedavi ile tedavi edilenler arasında daha fazla mantarlara bağlı ölüme doğru bir eğilim ve daha fazla invazif mantar enfeksiyonu nöbeti gözlemlendi [238]. İnvazif mantar enfeksiyonunda fark yalnızca, her merkezin kendi kararına göre uygulanan, antifungal profilaksinin verilmediği alt kümede (çalışmaya giren hastaların %55'i) görüldü. Sonuçlar arasındaki fark, antifungal profilaksi almamış olan önleyici grupta daha fazla *Candida* enfeksiyonunun meydana gelmesine bağlı bulundu [238–239]. Antifungal tedavi ampirik tedavi koluna göre önleyici kolda daha az hastaya verildi. Hebart ve arkadaşları, mayaya karşı profilaksi uygulanan hastalarda allogeneik kök hücre naklinden sonra PCR ile yönlendirilen önleyici antifungal tedavi ile ampirik antifungal tedaviyi karşılaştırdılar [214]. Araştırmacılar PCR ile yönlendirilen kolda artmış antifungal tedavi kullanımı ve azalmış 30 günlük mortalite oranları gösterdiler ancak, kanıtlanmış/yüksek olası invazif mantar enfeksiyonu veya 100 günlük sağ-kalım için hiçbir fark ortaya koymadılar. Bu ve diğer çalışmalar, mayaya karşı profilaksi alan bazı yüksek riskli febril nötropenik hastaların, denetim altında bir takip programında yer alıyorlarsa ve özgün kriterleri karşıyorlarsa, ampirik antifungal tedavinin otomatik olarak uygulanmasından muaf tutulabilecekleri fikrini desteklemektedir [213, 240–241]. Oysa, eğer bir serum mantar antijeni belirteci (galaktomannan veya 1,3-β-D-glukan), bir göğüs veya sinüs BT'si, veya özgün klinik belirtiler veya semptomlar olası bir invazif mantar enfeksiyonunu işaret ediyorsa, küfler de dahil olmak üzere, daha geniş bir mantar patojeni aralığını kapsayan antifungal tedavi ampirik koşullarda etkinliği belgelenmiş

olan geniş spektrumlu antifungallerden biri kullanılarak hızlıca uygulanmalıdır. Önleyici tedaviye ilişkin birçok önemli sorun daha fazla çalışma yapılmasını gerektirmektedir: Optimal tetikleyici (bir serum biyobelirtecine karşı klinik veya radyolojik belirtiler), hangi biyobelirtecin kullanılması gerektiği (antijen veya PCR testi), zamanlama (klinik tablonun ortaya çıkmasından önce erken dönemde veya klinik tablosunun ortaya çıkmasından sonra geç dönemde), ve hangi antifungallerin en uygun aktivite spektrumunu sağladığı. Bir başka önemli yanıtlanmamış soru halihazırda küfe karşı etkili profilaksi almakta olan hastalarda önleyici antifungal yaklaşım kullanımınıdır [242].

## VIII. Antifungal Profilaksi Ne Zaman ve Hangi Ajanlar Kullanılarak Uygulanmalıdır?

### Öneriler

#### Yüksek risk

31. *Candida* enfeksiyonlarına karşı profilaksi allogeneik HSC-Talıcıları veya akut lösemi için yoğun remisyon-indüksiyon veya kurtarma-indüksiyon kemoterapisi alanlar gibi, invazif *candida* enfeksiyonu riskinin önemli ölçüde olduğu hasta gruplarında önerilmektedir (A-I). Flukonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, mikafungin ve kaspofungin'in tümü kabul edilebilir alternatiflerdir.

32. Posakonazol ile invazif *Aspergillus* enfeksiyonlarına karşı profilaksi, profilaksi olmaksızın invazif aspergilloz riskinin önemli boyutta olduğu, akut miyeloid lösemi (AML) veya miyelodisplastik sendrom (MDS) için yoğun kemoterapi alan, seçilmiş 13 yaş üzeri hastalar için düşünülmelidir (B-I).

33. Graftlama öncesi allogeneik veya olog nakil alıcılarında *Aspergillus* enfeksiyonuna karşı profilaksinin etkili olduğu gösterilmemiştir. Oysa, geçmişte invazif aspergilloz öyküsü olan (A-III), en az 2 haftalık beklenen uzamış nötropeni dönemleri olan (C-III) veya HSCT'den hemen önce uzamış bir nötropeni dönemi sergileyen (C-III) hastalarda küfe karşı aktif bir ajan önerilmektedir.

#### Düşük Risk

34. Antifungal profilaksi beklenen nötropeni süresinin <7 gün olduğu hastalar için önerilmemektedir (A-III).

#### Kanıt Özeti

**Candida enfeksiyonu.** Flukonazol profilaksisi nötropenik hastalarda *Candida* enfeksiyonu riskinin azaltılmasında etkilidir, iyi tolere edilmektedir ve hem oral hem de IV formülasyonlar halinde mevcuttur [194, 243–249]. Kandidemi epidemiyolojisi, flukonazole daha az duyarlı olan *Candida* türlerinde (eg. *C. glabrata* ve *C. krusei*) bir artışa yol açmış olan, geniş çaplı flukonazol profilaksisi kullanımı ile değişmiştir [250]. *C. glabrata* enfeksiyonu bazı merkezlerde yaygındır. Buna göre, flukonazol profilaksisinin yalnızca invazif enfeksiyon açısından önemli bir risk altında olan hastalarla sınırlanması mantıklıdır. Profilaksiye ilişkin kontrollü çalışmalarda ve meta-analizlerde, flukonazol profilaksisinin etkili görüldüğü *Candida* enfeksiyonu eşik insidansı %6 ila %10'dur [245–247].

Bu düzeyde *Candida* enfeksiyonu oranları çoğunlukla profilaksi almayan yüksek riskli kanser hastaları arasında görülmektedir. Bunlar miyeloablative koşullama rejimleri alan, graftlama öncesi allogeneik HSCT alıcılarını; hematopoietik büyüme faktörleri ile



desteklenmeyen bazı otolog HSCT alıcılarını; ve ağır oral ve gastrointestinal mukozit ile AML için yoğun indüksiyon kemoterapisi rejimleri alan hastaları içermektedir [245, 247]. Düşük riskli hasta popülasyonları arasında, invazif kandidiyaz seyrek [245] ve genel olarak rutin flukonazol profilaksisini hak etmemektedir. Vorikonazol profilaksisinin de allogeneik kök hücre nakli yapılan hastalarda *Candida* profilaksisi için flukonazol veya itrakonazol kadar etkili olduğu kanıtlanmıştır ve vorikonazolün yüksek riskli lösemi hastalarında olası mantar enfeksiyonlarını önleyebilme özelliği ümit vermektedir [251–253].

Mikafungin veya kaspofungin ile yapılan profilaksi yüksek riskli hastalarda kandidiyazın ve invazif aspergillozun önlenmesinde etkilidir ve iyi tolere edilmektedir [248, 254]. Yüksek maliyet ve parenteral uygulama gereksinimi bu ajanların kısıtlayıcı noktalarıdır. Flukonazolün invazif aspergilloza veya diğer küflere karşı koruma sağlamayacağı vurgulanmalıdır. Amfoterisin B dezoksikolat toksisitesi, çok geniş antifungal aktivitesine karşın, bu ilacı profilaktik kullanım için daha az istenen bir ajan haline getirmektedir. Ana hedefin küfün önlenmesi olduğu, yüksek riskli hastalar için posakonazol profilaksisine dair çalışmalarda, düşük invazif kandidiyaz oranları gözlemlendi; sonuç olarak, posakonazol yüksek riskli grupta *Candida* profilaksisi için makul bir öneridir [193, 201].

*Aspergillus* enfeksiyonu. Yüksek riskli nötropenik hastalar arasında *Aspergillus* profilaksisine duyulan gereksinim hastalığa ve kemoterapi rejimine göre değişmektedir (örn., akut lösemi veya miyelodisplastik sendrom ve graftlama öncesi allogeneik HSCT için indüksiyon); etkinlik antifungal ajana göre farklılık göstermektedir (örn., itrakonazol, vorikonazol ve posakonazol) [193, 201, 247, 251, 253, 255–257].

**AML hastaları.** İndüksiyon tedavisi ile ilgili uzamış nötropeni yaşayan AML hastaları için, profilaksi başlangıçtaki invazif aspergilloz oranı en az %6 olduğunda yararlıdır [193, 201]. Bu antifungal profilaktik yarar, akut lösemi için uygulanan remisyon sonrası konsolidasyon tedavisi için belirlenmemiştir ve rutin olarak önerilmemektedir. AML için indüksiyon kemoterapisi veya ileri evre MDS için yoğun tedavi alan erişkin ve adolesan hastalar (>13 yaş) arasında, itrakonazole veya flukonazole kıyasla posakonazol profilaksisi, flukonazol alıcıları tarafından ağır olarak tartışılan bir heterojen kontrol grubuna karşı, anlamlı olarak daha az *Aspergillus* enfeksiyonu ve sağkalımda iyileşme ile, ancak daha fazla ciddi yan etki ile ilişkilendirildi [201]. Posakonazol günümüzde yalnızca oral formülasyon halinde mevcuttur ve posakonazolün oral emilimi her doz ile yüksek oranda bol yağ içerikli bir öğünün eşzamanlı alınmasına bağlıdır [211, 258]. Biyoyararlanımı değişkendir ve eğer yemekle birlikte alınmazsa, güvenilir değildir [259–260]. Aynı şekilde karaciğer tarafından metabolize edilen, vinkristin gibi vinka alkaloidleri ve siklofosamid gibi kemoterapi ajanları ile ilaç etkileşimleri, posakonazol ve akut lösemi tedavisinde kullanılan diğer küfe karşı aktif azoller ile ilişkili olası bir sorundur [261–263]. Bu etkileşimler daha iyi araştırılıncaya kadar, küfe karşı aktif triazol bazı profilaksinin vinka alkaloidleri veya yüksek dozda siklofosamid ve antrasiklin ile eşzamanlı olarak uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Oral itrakonazol *Aspergillus*'a karşı aktiviteye sahiptir ancak,

profilaktik kullanımı bir *Aspergillus*'a karşı etki gösteren klinik çalışmaların az sayıda olması nedeniyle engellenmektedir. Bir meta-analiz günde iki kez uygulanan 200 mg/lık itrakonazol oral çözelti dozlarının kullanıldığı çalışmalar ile sınırlı bir koruyucu etki gösterdi; oysa, oral çözelti kötü tolerabilite nedeniyle seyrek olarak kullanılmaktadır [249, 255]. Vorikonazol bazı merkezlerde profilaksi için kullanılmasına karşın, bugüne kadar AML veya MDS hastalarını içeren büyük randomize çalışmalar yapılmamıştır.

**Allogeneik HSCT Alıcıları.** Allogeneik HSCT'den sonra, invazif küf enfeksiyonları için 2 farklı risk dönemi bulunmaktadır: ilki nötropenik graftlama öncesi dönemdir ve ikincisi, bir hasta-da immünsupresif tedavi gerektiren, graft-versus-host hastalığının (GVHD) geliştiği, graftlama sonrası dönemdir. Bu kılavuzun odak noktası nötropeni sırasındaki ilk risk dönemidir. Flukonazol, hazırlık başlangıcından itibaren, nötropeni boyunca sürdürülmesi durumunda, transplant alımından en az 75 gün sonrasına kadar kullanıldığında, allogeneik HSCT alıcılarında etkili bir profilaktik antifungaldir. Oysa, flukonazol küfe karşı etkili değildir; HSCT popülasyonunda profilaktik etkinliği invazif kandidiyaza karşı sağladığı korumaya atfedilebilir [247]. Allogeneik HSCT alıcıları *Candida* enfeksiyonlarının yanı sıra invazif küfler için risk altında olduklarından, son nesil azoller gibi daha geniş spektrumlu antifungal ajanların daha etkili profilaksi sağlayacak olması mantıklı gibi görünmektedir.

Randomize, çift kör bir çalışma, eşzamanlı yapılandırılmış bir yoğun galaktomannan tarama takip programını kullanarak, transplantasyonun 100 gün sonrasına kadar allogeneik HSCT alıcıları için profilaksi olarak vorikonazol ile flukonazol kullanımını karşılaştırdı [251]. Bir öncül analizde, her grup benzer mantar enfeksiyonu ve mantarsız sağkalım oranları gösterdi ancak, vorikonazol alan hastalar arasında daha az *Aspergillus* enfeksiyonuna doğru bir eğilim gözlemlendi. Toksikite açısından hiçbir fark saptanmadı. Bu veriler hem flukonazolün, hem de vorikonazolün allogeneik HSCT alıcılarında uzun dönem antifungal profilaksi sağladığını düşündürmektedir.

Kısa süre önce allogeneik HSCT alıcıları arasında yapılan, vorikonazol ve itrakonazole ilişkin karşılaştırmalı, açık bir çalışmada, vorikonazol alanlar arasında çalışma ilacının daha az aksatılması ve daha az mantar enfeksiyonuna doğru bir eğilim olduğu gösterildi ancak 100 ve 180 günde benzer sağkalım oranları saptandı. İtrakonazol ile ilişkili daha fazla olumsuz gastrointestinal olay gözlemlenmedi ancak, vorikonazol ile ilişkili daha fazla görme ve karaciğer sorunları gözlemlendi [252]. Antifungal tedavi seçimini etkileyebilecek noktalar geçirilmiş *Aspergillus* enfeksiyonu öyküsünü, GVHD riskini (invazif aspergillozun önemli bir habercisi) ve maliyeti içermektedir.

Buna ek olarak, uzamış nötropeni süreleri invazif aspergilloz gelişimi ile ilişkili olduğundan, birçok uzman HSCT'den hemen önce uzunca bir nötropeni süresi sergileyen veya en az 14 günlük beklenen uzamış nötropenik dönemleri olan HSCT alıcılarında profilaksi için küfe karşı aktif bir ajan önerilecektir. Son olarak, yakın geçmişte invazif küf enfeksiyonu öyküsü olan lösemi hastalarında, küfe karşı aktif ajanların uygulanması HSCT hazırlığı sırasında yeniden aktivasyon riskini azaltıyor gibi görüldü [264–265]. Profilaksi sırasında rutin azol türü ilaç düzeyi takibi önerilmemesine karşın, küfe karşı aktif oral azollerin düşük düzeyleri bildirilmiştir [260,

266–268]. Dolayısıyla, ilaç düzeyi takibi bazı hastalarda dozlamaya ilişkin kararların alınmasında yardımcı olabilir.

Yüksek riskli hastalarda küfe karşı profilaksinin uygun süresi belirsizdir. Akut lösemi hastaları için profilaksinin kesilme tarihleri genel olarak miyeloid yeniden yapılanma ile aynı zamana denk gelmektedir. HSCT allograft transplant alıcıları nötropenik dönem boyunca ve sonrasında profilaksi almalıdırlar çünkü, transplanttan sonra en az 75 gün boyunca [269] veya immünsupresif tedavinin kesilmesine kadar [270], greftlama sonrası uzun bir süre boyunca antifungal profilaksi almaya devam eden hastalar için bir sağkalım avantajı olduğu gösterilmiştir.

## **IX. Antiviral Profilaksinin Rolü Nedir ve Hangi Virüs İnfeksiyonları Antiviral Tedavi Gerektermektedir?**

### **Öneriler**

35. Allogeneik HSCT geçiren veya lösemi için indüksiyon tedavisi alan Herpes simplex virüsü (HSV)-seropozitif hastalara asiklovir ile antiviral profilaksi uygulanmalıdır (**A-I**).

36. HSV veya varicella-zoster virüsü (VZV) enfeksiyonu için antiviral tedavi yalnızca, aktif viral hastalığa dair klinik veya laboratuvar bulgusu olduğunda endikedir (**C-III**).

37. Solunumsal virüs testleri (influenza, parainfluenza, adenovirüs, respiratuar sinsisyal virüs [RSV], ve insan metapnömovirüsü dahil) ve göğüs radyografisi üst solunum yolu semptomları (örn., nezle) ve/veya öksürüğü olan hastalar için endikedir (**B-III**).

38. İnaktive aşı ile yapılan yıllık influenza aşılması kanser için tedavi edilmekte olan tüm hastalar için önerilmektedir (**A-II**). Optimal aşılama zamanlaması belirlenmemiştir ancak, serolojik yanıtlar en iyi kemoterapi döngüleri arasında (son tedaviden >7 gün sonra) veya kemoterapinin başlamasından >2 hafta önce gözlemlenebilir (**B-III**).

39. İnfluenza virüsü enfeksiyonu, enfeksiyona yol açan suşun duyarlı olması halinde nöraminidaz inhibitörleri ile tedavi edilmelidir (**A-II**). Bir influenza teması veya salgını durumunda, influenza benzeri hastalık sergileyen nötropenik hastalar ampirik tedavi almalıdır (**C-III**).

40. Üst solunum yolu hastalığı olan nötropenik hastalarda rutin RSV enfeksiyonu tedavisi verilmemelidir (**B-III**).

### **Kanıt Özeti**

#### **Herpes Virüsleri**

Asiklovir gibi bir HSV-etkili ajan ile yapılan profilaksi tüm HSV-seropozitif otolog veya allogeneik HSCT alıcılarına [271] ve indüksiyon ya da indüksiyon tekrarı tedavisi alan akut lösemi hastalarına [272] verilmelidir. Profilaksi, daha sonra herhangi meydana gelirse, beyaz kan hücresi sayımının normale dönmesine veya mukozitin çözülmesine kadar verilmelidir. Profilaksi süresi sık nökseden HSV enfeksiyonları olan kişiler veya GVHD'si olanlar için uzatılabilir veya 1 yıla kadar VZV profilaksisi olarak sürdürülebilir [273].

Ampirik antiviral ilaç kullanımı genel olarak diğer kanserli febril nötropenik hastaların yönetiminde endike değildir. Aktif HSV veya VZV enfeksiyonunun tedavisi tüm hastalara verilmelidir.

Sitomegalovirüse ve insan herpes virüsü 6'ya bağlı enfeksiyonları içeren diğer herpes virüsü enfeksiyonları, HSCT sonrası koşul-

larda meydana gelmektedir. Oysa, nötropeni virüslerin herhangi birinin yeniden aktifleşmesi için yatkınlaştırıcı bir faktör değildir; dolayısıyla, bu 2 herpes virüsünden korunma stratejileri bu belge- de tartışılmamaktadır [274].

#### **Solunum Virüsleri**

Kanserli tüm hastalar ve onların ev ortamında temasta olduğu kişiler her yıl inaktif influenza aşısı ile gribe karşı bağışıklanmalıdır. Aşı etkinliğine dair kesin verilerin eksikliğine rağmen, inaktif influenza aşısı solid tümörler nedeniyle tedavi edilen bazı hastalarda yeterli serolojik yanıtları sağlayabilir [275–276]. Kemoterapi döngüleri almakta olan ve tedavisi son 6 ay içinde bitmiş olan hastalarda, canlı atenüe influenza aşısı formülasyonlarından kaçınılmalıdır. Oysa, kanserli hastaların aile üyeleri canlı atenüe influenza aşılması alabilirler. 2009 H1N1 pandemik suşu gibi yeni influenza suşlarının ortaya çıkabilmesi nedeniyle, her mevsim mevcut olan en güncel aşılardan beklemeyen uygulanması önemlidir [277]. Aktif olarak solid tümör ve lenfoma için tedavi edilmekte olan hastalarda influenza aşılmasının optimal zamanlaması belirlenmemiştir. İnfluenza aşılmasına verilen yanıtların en iyi şekilde kemoterapi döngüleri arasında (son tedaviden >7 gün sonra) veya kemoterapinin başlamasından >2 hafta sonra görülebilmesi mümkündür [276, 278–279]. HSCT alıcıları, genellikle, influenza aşılmasına en iyi transplantasyondan >6 ay sonra aşılama yapıldığında yanıt vermektedir. Eğer influenza ile temas söz konusu olursa, aşılama durumundan bağımsız olarak nötropenik hastalar için anti- gribal antiviraller ile (örn., oseltamivir veya zanamivir) temas sonrası 5 günlük tedavi önerilmektedir [280].

Peri-transplant dönem sırasında göğüs röntgeninde belirlenen bir pulmoner infiltrat veya nazal konjesyon ve öksürük gibi solunum şikayetleri olan hastalar nazofaringeal sürüntü ya da yıkama örneklerinin incelenmesi ile değerlendirilmelidirler. Örnek solunum virüsleri için (influenza, parainfluenza, adenovirüs, RSV ve insan metapnömovirüsünü içeren) PCR, doğrudan antijen testi veya kültür ile test edilebilir [281]. Bu solunum virüsleri ile enfekte olan nötropenik hastalar ateşsiz olabilir ve kas ağrıları, yorgunluk gibi “klasik” sistemik semptomları sergileyebilir [282]. Eğer epidemiyolojik olarak gripten şüpheleniliyorsa, test sonuçlarını beklerken bir anti-influenza ajan ile (örn., oseltamivir veya zanamivir) ampirik tedaviye başlanmalıdır. Bir grip salgını durumunda, daha fazla nozokomiyal yayılma olmasını engellemek için sıkı enfeksiyon kontrol önlemleri alınmalıdır [283]. Eğer mümkünse, enfeksiyon kontrol altına alınana kadar kemoterapinin veya HSCT hazırlama rejiminin başlatılmasının geciktirilmesi akut solunumsal viral enfeksiyonları olan hastalarda düşünülmelidir. Bazı uzmanlar belgelenmiş influenza virüs enfeksiyonunda, tanı semptomların başlamasından >48 saat sonra koyulsa bile, tedavi edilmesi gerektiğine inanmaktadırlar [284–285].

Aerosol formunda ve oral ribavirin uygulaması denenmiş olmasına karşın, parainfluenza virüse karşı etkili olduğu kanıtlanmış hiçbir antiviral ajan bulunmamaktadır [286]. Benzer şekilde, randomize çalışmalardan aerosol veya oral ribavirin ya da herhangi bir başka antiviralin RSV pnömonisine karşı etkili olduğuna dair kesin bir kanıt elde edilmemiştir. Hiçbir ajanın RSV'ye bağlı üst solunum yolu enfeksiyonunun RSV'ye bağlı pnömoniye dönüşmesini engellediği gösterilmemiştir ancak, geriye dönük bir analizde mütevazı bir etki gözlenmiştir [287]. Bazı uzmanlar de-

rin lenfositopenisi olan hastalarda RSV'ye bağlı üst solunum yolu enfeksiyonu için ribavirin kullanılmaktadır. Monoklonal antikor (palivizumab) ve RSV immünglobülini de RSV'ye bağlı üst solunum yolu enfeksiyonunun RSV'ye bağlı pnömoniye ilerlemesini engelliyor veya hafifletiyor gibi görünmemektedir [288]. Adenovirüs enfeksiyonu için etkinliği kanıtlanmış bir tedavi bulunmamaktadır ancak, bazı uzmanlar klinik açıdan anlamlı adenovirüs hastalığı için sidofovir veya ribavirin kullanacaktır [289].

## X. Ateşin Ve Nötropenin Tedavisinde Hematopoitik Büyüme Faktörlerinin (G-Csf Veya Gm-Csf) Rolü Nedir?

### Öneriler

41. Miyeloid koloni uyarıcı faktörlerin (KUF'ler; hematopoitik büyüme faktörleri olarak da anılır) profilaktik kullanımı ateş ve nötropeni riskinin  $\geq 20\%$  olması beklenen hastalarda düşünülmelidir (A-II).

42. KUF'ler ortaya çıkmış ateşin ve nötropenin tedavisi için genel olarak önerilmemektedir (B-II).

**Kanıt Özeti** Çeşitli çalışmalarda, profilaktik miyeloid KUF kullanımının nötropeni ateş insidansını azalttığı gösterildi ve meta-analizlerde, profilaktik miyeloid KUF kullanımı enfeksiyon ile ilgili mortalitede ve tüm nedenlere bağlı mortalitede azalmalar ile ilişkilendirildi [290–291]. Çok güvenilir kanıta dayalı kılavuzlar profilaktik KUF'lerden sağlanan klinik yararların, doz azaltımının çoğunlukla uygun olduğu olguları içeren, tedavinin semptomatik veya palyatif olduğu durumlar dışında, bir kemoterapi rejimi ile ilişkili nötropeni ateş riski  $\geq 20\%$  olduğunda, arttığını göstermiştir [292–294]. Oysa, yüksek maliyetleri nedeniyle, KUF profilaksisinin,  $20\%$ 'lik ateş ve nötropeni riski eşik değerinde olan hastalara geniş çapta verildiğinde, tüm sağlık bakım pazarlarında maliyet-etkin olup olmadığı belirsizdir [295–297]. Eğer toplumsal maliyetleri değerlendirilirse, ateşin ve nötropenin ekonomik etkisi daha görünür hale gelmektedir ve KUF'lerin daha büyük maliyet tasarrufu yararları sağladığı gözlenebilir [297]. Birincil profilaksi – birçok solid tümör için ilk tedavi döngüsünde korunma amaçlı KUF'lerin kullanımı – ateş ve nötropeni insidansını azaltıyor gibi görünmekte ve muhtemelen en yüksek maliyet-etkinliğe sahiptir. KUF profilaksisi yaşlı hastalar için veya geçmişte ateş ve nötropeni, kötü beslenme ve performans durumu, hiçbir antibiyotik profilaksisi uygulanmamış olması, komorbid tıbbi durumlar veya başka modifiye edici hastalık özellikleri gibi ilave risk faktörlerinin varlığı nötropeni sırasında önemli bir ateş ve/veya ağır enfeksiyon riskini düşürdüğünde, özellikle değerlendirilmelidir [298–300]. Eğer risk  $\leq 10\%$  ise, yarar düşüktür ve KUF'ler genel olarak önerilmemektedir. Eğer verilecekse, KUF tedavisi kemoterapi tamamlandıktan hemen sonra başlatılmalıdır.

Miyeloid KUF'ler oluşmuş ateşin ve nötropenin tedavisi için antibiyotiklere destek olarak önerilmemektedir. Nötropeni geçen gün sayısı, ateş süresi ve hastanede kalış süresi bazı rando-mize çalışmalarda minimal düzeyde (ancak istatistiksel açıdan anlamlı olarak) azalmış olmasına karşın, bu düşüşlerin gerçek klinik yararı ikna edici değildir [301–304]. Çalışmaların hiçbiri terapötik KUF'ler ile ilişkili bir sağkalım yararı göstermemiştir.

KUF'ler ile ilişkili maliyet ve yan etkilerin yanı sıra tutarlı klinik veri eksikliği göz önünde bulundurulduğunda, ateş ve nötropeni başlangıcında G-KUF veya GM-KUF eklenmesi genel olarak Panel tarafından desteklenmemektedir.

## XI. Nötropenik Hastalarda Kateter İle İlgili Enfeksiyonların Tanısı Ve Yönetimi Nasıl Yapılır?

### Öneriler

43. SVK'den ve bir venden eşzamanlı olarak alınan örnekler üzerinde yapılan kalitatif kan kültürlerinde pozitifliğe kadar geçen ayırt edici zamanın  $>120$  dakika olması orta hat ile ilişkili bir kan dolaşımı enfeksiyonunu düşündürmektedir (CLABSI, central line-associated blood stream infection) (A-II).

44. *S. aureus*, *P. aeruginosa*, mantarlar veya mikobakterlerden kaynaklanan CLABSI için, en az 14 gün boyunca uygulanan sistemik antimikrobiyal tedaviye ilave olarak kateterin çıkartılması önerilmektedir (A-II). Kateterin çıkartılması, ayrıca, tünel enfeksiyonu veya port cep bölgesi enfeksiyonu, septik tromboz, endokardit, hemodinamik istikrarsızlık gösteren sepsis veya uygun antibiyotikler ile 72 saatten fazla uygulanan tedaviye rağmen ısrarcı olan kan domlaşımı enfeksiyonu için de önerilmektedir (A-II).

45. Koagülaz-negatif stafilkoklardan kaynaklanan belgelenmiş CLABSI için, kateter antibiyotik kilit tedavisi ile birlikte veya antibiyotik kilit tedavisi olmaksızın uygulanan sistemik tedavi kullanılarak yerinde bırakılabilir (B-III).

46. Uzamış tedavi (4-6 hafta) uygun antimikrobialeri almış olan bir hastada derin doku enfeksiyonu, endokardit, septik tromboz (A-II) veya kateterin çıkartılmasından  $>72$  saat sonra meydana gelen ısrarcı bakteriyemi veya fungemi varlığı ile tanımlanan, komplike CLABSI için önerilmektedir (*S. aureus* için A-II, diğer patojenler için C-III).

47. SVK'nin takılması sırasında el hijyeni, maksimum steril bariyer önlemleri ve klorheksidin ile cilt antisepsisi tüm SVK takma işlemleri için önerilmektedir (A-I).

**Kanıt Özeti** Gastrointestinal kanala ek olarak SVK, nötropenik hasta popülasyonunda kan dolaşımı enfeksiyonlarının önemli bir kaynağıdır [7, 305–306]. Kateterin yuvası/lümeni başlıca CLABSI kaynağı ve kolonizasyon bölgesidir [307]. Buna göre, CLABSI en yaygın şekilde, koagülaz-negatif stafilkoklar, *S. aureus* ve *Candida* türleri de dahil olmak üzere deri ve mukozada kolonize olan bakterilerden kaynaklanmaktadır. Daha az yaygın organizmalar arasında *Bacillus* türleri, *Corynebacterium JK*, enterokoklar (VRE de dahil), hızlı çoğalan mikobakterler ve fermentasyon yapmayan gram-negatif basiller yer almaktadır [308].

CLABSI tanısı için yararlı bir tanı aracı kateterden ve periferik venden eşzamanlı olarak alınan örnekler üzerinde yapılan kan kültürü PZF'sidir. Testin mantığı, kateter bakteriyemi kaynağı olduğunda, organizma konsantrasyonunun hızla pozitif bir kültüre yol açacak şekilde, yuvada/lümeninde aşırı derecede yüksek olacak olmasıdır. Çalışmalar eşzamanlı olarak alınan periferik ven kan kültürüne göre en az 120 dakika daha erken pozitif hale gelen bir SVK kan kültürünün, kateterin muhtemelen enfeksiyon kaynağı olduğunu gösterdiğini öne sürmüştür [305, 309–318].

Dolayısıyla, antibiyotik uygulamasından önce ve ateş ile nötro-peniye ilişkin ilk değerlendirme sırasında, kan kültür setleri için örnekler eşzamanlı olarak her kateter lümeninden ve bir periferik venden alınmalıdır. Antibiyotik tedavisine başlandıktan sonra, PZF güvenilir olmayabilir.

Kateterin çıkartılması çoğu CLABSI'de düşünülmektedir. Karar büyük ölçüde izole edilen organizmaya(lara) dayanmaktadır. Örneğin, koagülaz-negatif stafilokoklar ile oluşan bakteriyemi nötropenik hastalar arasında yaygın olmasına karşın, bu patojen düşük virülansa sahiptir; tedavi çoğunlukla kateterin çıkartılmasını gerektirmemektedir ve genelde infekte kateter lümeninden(lerinden) verilen vankomisin ile tedavi sağlanabilir. Bunun aksine, *S. aureus*, gram-negatif basiller (*P. aeruginosa* gibi) veya *Candida* türleri ile oluşan CLABSI tipik olarak, en uygun sonuçlar için sistemik antimikrobiyal tedavi yanında kateterin çıkartılmasını gerektirmektedir [319–323]. Bazı hastalarda, kateterin çıkartılması trombositopeni, nötropeni sırasında reimplantasyon ile ilişkili sorunlar veya başka damar giriş bölgelerinin olmaması nedeniyle mümkün değildir. Kateterin çıkartılmaması gereken olgularda, özellikle *S. aureus* ve gram-negatif basillerle bakteriyemi durumunda, antimikrobiyal sistemik IV tedavinin uzatılması akıllıca olmaktadır. Anekdot niteliğinde veriler antibiyotik kilit tedavisinin uzun dönemde kateterlerin bazılarının kurtarılmasında yararlı olabileceğini düşündürmektedir [324–328]. Oysa, antibiyotik kilit tedavisi gibi stratejiler halen araştırılmaktadır ve kurtarma tedavisi için veya profilaksi için henüz rutin olarak önerilemez.

Sistemik antimikrobiyal tedavi süresi, kateterin çıkartılıp çıkartılmaması, 48-72 saat içinde antimikrobiyal tedaviye verilen yanıt (ateşin ve bakteriyeminin ortadan kalkması) ve infeksiyonun komplike (derin doku infeksiyonu, septik tromboz veya endokardit) [308] olup olmaması gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Genelde, koagülaz-negatif stafilokoklar dışındaki organizmalar için, 14 günlük bir sistemik antimikrobiyal tedavi süresi, kateter çıkartılırsa, hasta 72 saat içinde antimikrobiyal tedaviye yanıt verirse ve CLABSI derin doku infeksiyonu komplikasyonu göstermezse, nötropenik hastada yeterlidir [308]. Oysa, yeni bir çalışma kanserli hastalarda (nötropenik hastalar da dahil) *S. aureus* CLABSI'sinin daha kısa tedavi seyirleri ile ilişkili artmış komplikasyon insidansı nedeniyle 2 haftadan daha uzun süren bir antimikrobiyal tedaviyi gerektirebileceğini öne sürmektedir [329]. Yaygın veya derin infeksiyon ile komplike, herhangi bir patojene bağlı CLABSI 4-6 haftalık antimikrobiyal tedavi gerektirmektedir [308]. Transtorasik ekokardiyogram kapakçık değerlendirmesi için tek yöntem olabilir çünkü transözofageal ekokardiyogram nötropeni ve eşzamanlı trombositopeni çözülene kadar ertelenebilir.

Kateterin takılması sırasında klorheksidin ile cilt antiseptisi, el hijyeni, maksimum steril bariyer önlemleri ve antimikrobiyal kateterlerin kateter ile ilgili kan dolaşımı infeksiyonlarının önlenmesinde yararlı olduğu gösterilmiştir [330]. Kateterin yönetimine ve uzun süre kullanılan kateter ile ilgili kan dolaşımı infeksiyonları için uygulanacak antimikrobiyal tedavi süresine ilişkin daha fazla ayrıntı damar içi kateter ile ilgili infeksiyonların yönetimine dair IDSA kılavuzunda açıklanmıştır [308].

## **XII. Febril Nötropenik Hastaların Tedavisinde Hangi Çevresel Önlem-**

### **ler Alınmalıdır?**

#### **Öneriler**

48. El hijyeni hastanede infeksiyon bulaşmasının önlenmesinin etkili yoludur (A-II).

49. Standart bariyer önlemleri tüm hastalar için alınmalıdır ve bazı belirtileri veya semptomları sergileyen hastalar için infeksiyona özgün izolasyon kullanılmalıdır (A-III).

50. HSCT alıcıları özel (yani, tek hastanın bulunduğu) odalara yerleştirilmelidir (B-III). Allogeneik HSCT alıcıları >12 hava değişimi/saat'in ve yüksek etkili partiküllü hava (HEPA) filtrasyonunun olduğu odalara yerleştirilmelidir (A-III).

51. Yatan nötropenik hastaların odalarında bitkilere ve kuru veya taze çiçeklere izin verilmemelidir (B-III).

52. Sağlık bakım çalışanlarını hastalıklarını veya maruziyetlerini bildirme konusunda desteklemek için, hastanede çalışmadan muaf tutma sözleşmeleri hazırlanmalıdır (A-II).

#### **◆ El Hijyeni**

El hijyeni hastane kaynaklı infeksiyonların önlenmesinde etkili yoldur [331]. Sağlık çalışanları da dahil olmak üzere, tüm bireyler nötropenik (ve tüm diğer) hastaların odalarına girmeden önce ve bu odalardan çıktıktan sonra ellerini sterilize etmelidirler.

#### ***İzolasyon ve Bariyer Önlemleri***

Nötropenik hastaların rutin bakımı sırasında, hiçbir özgün koruyucu kıyafet (örn., önlük, eldiven ve maske) gerekmemektedir. Oysa, hastanede yatan diğer hastalar ile olduğu gibi, vücut sıvıları ile temasın olası olduğu durumlarda, standart bariyer önlemleri alınmalıdır [332]. HSCT alıcıları dışındaki, nötropenik hastaların tekli hasta odalarına yerleştirilmesine gerek bulunmamaktadır. HSCT alıcıları özel (yani, tekil hasta) odalara yerleştirilmelidir.

#### **◆ Yemek**

Nötropenisi olan hastalara tipik olarak "nötropenik bir diyet" verilmektedir. Bu çoğunlukla iyi pişmiş gıdalardan oluşmaktadır. Hazır hafif et öğünlerinden kaçınılmalıdır. İçindeki malzemelerin tazeliği ve hazırlama yolu doğrulanabildiği sürece, iyi temizlenmiş, pişmemiş çiğ meyveler ve sebzelerin yanı sıra evden veya restorandan getirilen pişmiş yemekler kabul edilebilir [333]. Küçük, randomize bir çalışmada, pişmiş ve pişmemiş gıda diyetleri karşılaştırıldı; çiğ meyve ve sebzelere kaçınmak bariz infeksiyonu veya ölümü engellemedi [189].

#### **◆ Odanın Havalandırılması**

Nötropenisi olan çoğu hasta için özgün bir oda havalandırması gerekmemektedir. Oysa, tüm HSCT alıcıları >12 hava değişimi/saat'lik [333] hava değişimine ve HEPA filtrasyonuna sahip odalara yerleştirilmelidir. Hasta odalarındaki hava basıncı, koridorlar, tuvaletler ve bekleme odası gibi bağlantı alanlarına karşı itici (pozitif) olmalıdır.

#### **◆ Hastanın Deri ve Ağız Bakımı**

Hastalar kanser tedavisi veya komplikasyonu için gerçekleştirilen bir hastanede yatış boyunca, deri bütünlüğünün korunması amacıyla duş almalı veya banyo yapmalıdırlar. Nötropeni sırasındaki deri bakımı ayrıca, infeksiyon giriş noktaları olması mümkün olan deri bölgelerinin günlük olarak incelenmesini

İçermelidir (örn., perineum ve damar giriş bölgeleri). Hastalar iyi perineal hijyen sağlamalıdır; bunu kolaylaştırmak için, hastaneler, barsak hareketinden sonra nazik ancak kapsamlı perineal temizlik ve idrara çıkmadan sonra perineumun iyice kurutulması önerilerini içeren, perineal bakım protokolleri geliştirmelidirler. Kadınlar, kontaminasyonu engellemek için, tuvaleti kullandıktan sonra perineyi önden arkaya doğru silmelidirler. Menstrüasyon kanaması olan immüne yetmezlikli hastalar, aşındırıcı olabilecek tamponları kullanmamalıdır. Nötropeni olan hastalar için, rektal termometreler, lavmanlar, fitiller ve rektal incelemeler kontrendikedir [333].

Hastalara ve bakıcılarına nötropeni sırasında iyi ağız ve diş hijyenini nasıl koruyacakları öğretilmelidir. Devam eden mukoziti olanlar için, ağız steril su, normal salin veya sodyum bikarbonat çözeltileri ile günde 4-6 kez çalkalanmasını içermektedir. Hastalar sıradan, yumuşak diş fırçaları ile dişlerini günde en az 2 kez fırçalamalıdır. Eğer bu tolere edilemezse, çok yumuşak bir diş fırçası veya toothette (yani, üzerinde köpük bulunan bir çubuk silgeç) kullanılabilir ancak, doktorlar bu toothette'in daha az diş kalıntısı temizlediğinin farkında olmalıdırlar. Diş macunu kullanımı isteğe bağlıdır. Eğer travmasız olarak yapılabilirse, günlük diş ipi temizliği yapılabilir.

Mekanik travma ve oral mukoza enfeksiyonu riskini azaltmak için, sabitlenmiş ortodontik araçlar ve diş telleri mukozit çözüne kadar nötropeni sırasında kullanılmamalıdır.

#### ◆ Bitkiler ve Hayvanlar

Hastanede yatan nötropenik hastaların odalarında bitkilere ve kurutulmuş veya taze çiçeklere izin verilmemelidir çünkü, *Aspergillus* ve *Fusarium* türleri de dahil olmak üzere çeşitli küfler saksıdaki dekorasyon bitkilerinin toprağından (örn., kaktüs), kurutulmuş çiçek tanzimlerinin yüzeylerinden ve taze çiçeklerden izole edilmiştir [333].

Evcil hayvan tedavisi için hastaneye getirilmiş olabilecek evcil hayvanların nötropeni olan hastaların bulunduğu servislere girmesine izin verilmemelidir.

#### ◆ Sağlık Çalışanları ve Ziyaretçiler

Kanserli hastalara aşı ile önenebilir hastalıkların bulaşmasının engellenmesi için, yıllık influenza, kızamık, kabakulak, rubella ve suçiçeği aşılması da (eğer endikeyse) dahil olmak üzere, sağlık çalışanlarının ve ziyaretçilerin aşılması önerilmektedir [334].

Güncel olarak hava, damlacık ve doğrudan temas ile bulaşabilen enfeksiyonların semptomlarını gösteren (örn., VZV enfeksiyonu, enfeksiyöz gastroenterit, dudak veya parmaklardaki HSV lezyonları ve üst solunum yolu enfeksiyonları) sağlık çalışanları veya ziyaretçiler, uygun bariyer (örn., maske ve eldiven) koruması uygulanana kadar, hasta bakımında rol almamalı veya hastaları ziyaret etmemelidir. Sağlık çalışanlarının hastalıklarını veya temaslarını bildirmeleri için cesaretlendirilmesi amacıyla işten muaf tutma sözleşmeleri hazırlanmalıdır.

#### ◆ Enfeksiyon Kontrol Sürveyansı

Epidemiyolojik enfeksiyon kümelerinin olmadığı durumlarda, enfeksiyonu kontrolü yapan personel, ortamın veya ekipmanın veya cihazların rutin bakteriyel sürveyans kültürlerini yapmama-

lıdır [332]. İnvazif küf enfeksiyonları açısından yüksek risk altında olan hastaların (HSCT alıcıları veya lösemi hastaları gibi) bakımını üstlenen kanser merkezleri aspergilloz olgu sayısını rutin olarak takip etmelidir. Herhangi bir 6 aylık dönem boyunca aspergilloz atak oranında en az 2 kat artış ortamın incelenmesi, enfeksiyon kontrol tekniğinde ve prosedürlerinde görülebilecek kırılmalar için ekibin izlenmesi ve havalandırma sisteminin denetimi için harekete geçirmelidir.

VRE ve MRSA gibi sorunlu patojenlere yönelik rutin taramanın rolü hala belirsizdir. Birçok uzman bu yaklaşımı yüksek riskli hastalar için önermektedir [332, 335].

## PERFORMANS ÖLÇÜTLERİ

1. Ateş ve nötropeni sergileyen tüm hastalarda risk düzeyi (yüksek veya düşük) değerlendirilmiş, anamnez ve fizik muayene tamamlanmış, kültürler ve radyolojik testler yapılmış ve hemen (yani, başvurudan sonraki 2 saat içinde) geniş spektrumlu ampirik antibiyotikler ile tedaviye başlanmış olmalıdır. Nötrofiller başta olmak üzere efektör hücrelerin yokluğunda, inflamasyon belirtileri ve semptomlar eksik olabileceğinden ve invazif bakteri enfeksiyonlarının hızlı ilerlemesi gözlenebileceğinden, antibiyotikler bu durumda hayat kurtarıcı bir önlemdir. Oysa, enfeksiyonun olası bölgesini ve nedenini belirleyecek klinik ve laboratuvar verilerinin toplanması antibiyotiklere başvurmadan önce kritik önem taşımaktadır.

2. Antimikrobiyal değişiklikleri veya birinci basamak ampirik antibiyotik rejimine antimikrobiyal eklemek diğer açılardan stabil olan bir hastada, klinik, radyolojik veya mikrobiyolojik kanıtlara dayandırılmalı, tek başına ateşin ısrarcı olmasına dayandırılmamalıdır. Ampirik antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ateş ile geçen 4-7 günden sonra ampirik antifungal tedaviye başlanmasının gerekmesi bir istisna oluşturmaktadır.

3. Kısa bir nötropeni süresi sergilemesi (<7 gün) beklenen düşük riskli hastalar antibiyotik profilaksisi gerektirmemektedir.

#### Açıklamalar

Bu belgenin doğruluk açısından incelenmesinde görev alan Jill Kestel'e ve kılavuzun ilk taslaklarının kapsamlı şekilde incelenmesini gerçekleştiren Dr. Ronald Feld, Dr. Phillip Pizzo ve Dr. Monica Slavin'e teşekkür ederiz.

Kılavuz hastalar veya özel klinik durumlar açısından hekim kanaatinin yerini almayı amaçlamamaktadır. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, her hastanın bireysel koşulları ışığında doktor tarafından yapılacak uygulamaya ilişkin nihai tespit ile, bu kılavuza bağlılığın isteğe bağlı olduğunu kabul etmektedir.

**Maddi destek.** Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği tarafından sağlanmıştır.

**Potansiyel çıkar çatışmaları.** A.G.F. "Kanser Hastalarında Enfeksiyonların Önlenmesi ve Tedavisi" için Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı Kılavuzu için danışman panelinin bir üyesidir; Merck, Pfizer, Enzon, Astellas, ve Chimerix'ten araştırma desteği almıştır; ve Enzon'da danışmanlık yapmıştır. M.J.B. Roche Laboratories, ViroPharma, Vical, Novartis, ve Arrow Therapeutics'ten araştırma desteği almıştır; ViroPharma, Roche Laboratories, Novartis, ve AiCuris'te danışmanlık yapmıştır; ve Roche ve Pfizer'de ders vermiştir. I.I.R. Cubist, Schering-Plough, Versicor, Enzon, Astellas Pharma US, Pfizer, Cook, ve Wyeth'ten burs almıştır; Merck, Pfizer, ve Cook konuşmacı bürosunda görev almıştır; ve eş-buluşçu olarak Cook, Akorn, American Medical Systems, Horizon Medical Products, ve Tyrx için patentler ile ilgili imtiyazlar almıştır. J.I.I. Astellas, Enzon, Pfizer, Schering-Plough (now Merck),

ve Cubist'ten hizmet karşılığı ücret almıştır ve Enzo'da danışmanlık yapmaktadır. J.H.Y. Schering-Plough, Astellas Pharma, ve Pfizer konuşmacı bürosunda görev almıştır; Merck ve Schering-Plough'da danışmanlık yapmıştır; ve Schering-Plough, Astellas Pharma, Pfizer, Merck, ve ViroPharma için klinik çalışmalar yürütmüştür. J.R.W. Merck, Pfizer, Astellas, ve Schering-Plough'dan hizmet karşılığı ücret almıştır ve Pfizer, Merck, Astellas, Basilea, ve Nektar'da danışmanlık yapmıştır. K.V.R. Astellas'ta danışmanlık yapmıştır ve Cubist, Astellas, ve Merck'ten araştırma bursları almıştır. E.J.B. Merck-Frosst, Pfizer, Astellas, ve Schering-Plough'dan hizmet karşılığı ücret almıştır ve Pfizer, Merck-Frosst, Astellas, Amgen, ve Wyeth'te danışmanlık yapmıştır. Diğer tüm yazarlar için: çıkar çatışması yoktur.

#### Kaynaklar

- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. **2002** guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* **2002**; 34:730–51.
- Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* **2004**; 39(Suppl 1):S32–7.
- Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* **1966**; 64:328–40.
- Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, et al. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood* **2006**; 107:4628–35.
- Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* **2004**; 39(Suppl 1):S25–31.
- Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* **1999**; 29:490–4.
- Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, et al. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* **2003**; 36:1103–10.
- Cattaneo C, Quaresmini G, Casari S, et al. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* among patients with hematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution. *J Antimicrob Chemother* **2008**; 61:721–8.
- Oliveira AL, de Souza M, Carvalho-Dias VM, et al. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram-negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* **2007**; 39:775–81.
- Chen CY, Tang JL, Hsueh PR, et al. Trends and antimicrobial resistance of pathogens causing bloodstream infections among febrile neutropenic adults with hematological malignancy. *J Formos Med Assoc* **2004**; 103:526–32.
- Johnson MP, Ramphal R. Beta-lactam-resistant *Enterobacter bacteremia* in febrile neutropenic patients receiving monotherapy. *J Infect Dis* **1990**; 162:981–3.
- 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.
- Aubron C, Poirel L, Fortineau N, et al. Nosocomial spread of *Pseudomonas aeruginosa* isolates expressing the metallo-beta-lactamase VIM-2 in a hematology unit of a French hospital. *Microb Drug Resist* **2005**; 11:254–9.
- Morris PG, Hassan T, McNamara M, et al. Emergence of MRSA in positive blood cultures from patients with febrile neutropenia—a cause for concern. *Support Care Cancer* **2008**; 16:1085–8.
- Weinstock DM, Conlon M, Iovino C, et al. Colonization, bloodstream infection, and mortality caused by vancomycin-resistant enterococcus early after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant* **2007**; 13:615–21.
- Carratala J, Roson B, Fernandez-Sevilla A, et al. Bacteremic pneumonia in and neutropenic patients with cancer: causes, empirical antibiotic therapy, and outcome. *Arch Intern Med* **1998**; 158:868–72.
- Zuckermann J, Moreira LB, Stoll P, et al. Compliance with a critical pathway for the management of febrile neutropenia and impact on clinical outcomes. *Ann Hematol* **2008**; 87:139–45.
- Field MJ, Lohr KN. Institute of Medicine Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines, Clinical practice guidelines: directions for a new program. Washington, DC: National Academy Press, **1990**; 8.
- Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The periodic health examination. *Can Med Assoc J* **1979**; 121:1193–254.
- Gardembas-Pain M, Desablens B, Sensebe L, et al. Home treatment of febrile neutropenia: an empirical oral antibiotic regimen. *Ann Oncol* **1991**; 2:485–7.
- Malik IA, Abbas Z, Karim M. Randomised comparison of oral ofloxacin alone with combination of parenteral antibiotics in neutropenic febrile patients. *Lancet* **1992**; 339:1092–6.
- 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.
- 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.
- Hidalgo M, Hornedo J, Lumbreras C, et al. Outpatient therapy with oral ofloxacin for patients with low risk neutropenia and fever: a prospective, randomized clinical trial. *Cancer* **1999**; 85:213–9.
- 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.
- Kern WV, Cometta A, De Bock R, et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* **1999**; 341:312–8.
- Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, et al. “Low-risk” prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* **2000**; 18:1012–9.
- 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.
29. Mullen CA, Petropoulos D, Roberts WM, et al. Outpatient treatment of fever and neutropenia for low risk pediatric cancer patients. *Cancer* **1999**; 86:126–34.
  30. Paganini HR, Sarkis CM, De Martino MG, et al. Oral administration of cefixime to lower risk febrile neutropenic children with cancer. *Cancer* **2000**; 88:2848–52.
  31. 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.
  32. Rolston KV. New trends in patient management: risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* **1999**; 29:515–21.
  33. Shenep JL, Flynn PM, Baker DK, et al. Oral cefixime is similar to continued intravenous antibiotics in the empirical treatment of febrile neutropenic children with cancer. *Clin Infect Dis* **2001**; 32:36–43.
  34. 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.
  35. Elting LS, Lu C, Escalante CP, et al. Outcomes and cost of outpatient or inpatient management of 712 patients with febrile neutropenia. *J Clin Oncol* **2008**; 26:606–11.
  36. Rolston KV, Manzullo EF, Elting LS, et al. Once daily, oral, outpatient quinolone monotherapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia: a pilot study of 40 patients based on validated riskprediction rules. *Cancer* **2006**; 106:2489–94.
  37. Rubenstein EB, Rolston K, Benjamin RS, et al. Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer* **1993**; 71:3640–6.
  38. Velasco E, Costa MA, Martins CA, et al. Randomized trial comparing oral ciprofloxacin plus penicillin V with amikacin plus carbenicillin or ceftazidime for empirical treatment of febrile neutropenic cancer patients. *Am J Clin Oncol* **1995**; 18:429–35.
  39. Petrilli AS, Dantas LS, Campos MC, et al. Oral ciprofloxacin vs. intravenous ceftriaxone administered in an outpatient setting for fever and neutropenia in low-risk pediatric oncology patients: randomized prospective trial. *Med Pediatr Oncol* **2000**; 34:87–91.
  40. Innes HE, Smith DB, O'Reilly SM, et al. Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer: a prospective randomised controlled single centre study. *Br J Cancer* **2003**; 89:43–9.
  41. Kamana M, Escalante C, Mullen CA, et al. Bacterial infections in lowrisk, febrile neutropenic patients. *Cancer* **2005**; 104:423–6.
  42. Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, et al. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *J Clin Oncol* **2006**; 24:4129–34.
  43. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* **2000**; 18:3038–51.
  44. Klastersky J, Amey L, Maertens J, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* **2007**; 30(Suppl 1): S51–9.
  45. Kern WV. Risk assessment and treatment of low-risk patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* **2006**; 42:533–40.
  46. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, et al. The medical course of cancer patients with fever neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med* **1988**; 148:2561–8.
  47. Mermel LA, Maki DG. Detection of bacteremia in adults: consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Ann Intern Med* **1993**; 119:270–2.
  48. Gaur AH, Flynn PM, Heine DJ, et al. Diagnosis of catheter-related bloodstream infections among pediatric oncology patients lacking a peripheral culture, using differential time to detection. *Pediatr Infect Dis J* **2005**; 24:445–9.
  49. Lee A, Mirrett S, Reller LB, et al. Detection of bloodstream infections in adults: how many blood cultures are needed? *J Clin Microbiol* **2007**; 45:3546–8.
  50. Cockerill FR 3rd, Wilson JW, Vetter EA, et al. Optimal testing parameters for blood cultures. *Clin Infect Dis* **2004**; 38:1724–30.
  51. DesJardin JA, Falagas ME, Ruthazer R, et al. Clinical utility of blood cultures drawn from indwelling central venous catheters in hospitalized patients with cancer. *Ann Intern Med* **1999**; 131:641–7.
  52. Weinstein MP. Current blood culture methods and systems: clinical concepts, technology, and interpretation of results. *Clin Infect Dis* **1996**; 23:40–6.
  53. 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.
  54. Allen U, Smith CR, Prober CG. The value of skin biopsies in febrile, neutropenic, immunocompromised children. *Am J Dis Child* **1986**; 140:459–61.
  55. von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, et al. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2004**; 23:539–44.
  56. Persson L, Soderquist B, Engervall P, et al. Assessment of systemic inflammation markers to differentiate a stable from a deteriorating clinical course in patients with febrile neutropenia. *Eur J Haematol* **2005**; 74:297–303.
  57. von Lilienfeld-Toal M, Schneider A, Orlopp K, et al. Change of procalcitonin predicts clinical outcome of febrile episodes in patients with hematological malignancies. *Support Care Cancer* **2006**; 14:1241–5.
  58. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, et al. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* **1982**; 72:101–11.
  59. Schimpff SC. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. *Am J Med* **1986**; 80:13–20.
  60. Antoniadou A, Giamarellou H. Fever of unknown origin in febrile leukopenia. *Infect Dis Clin North Am* **2007**; 21:1055–90.
  61. Spanik S, Krupova I, Trupl J, et al. Bacteremia due to multiresistant gram-negative bacilli in neutropenic cancer patients: a case-controlled study. *J Infect Chemother* **1999**; 5:180–84.
  62. Falcone M, Micozzi A, Pompeo ME, et al. Methicillin-resistant staphylococcal bacteremia in patients with hematologic malignancies: clinical and microbiological retrospective comparative analysis of *S. haemolyticus*, *S. epidermidis* and *S.*

- aureus*. J Chemother 2004; 16: 540–8.
63. Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, et al. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. Clin Infect Dis 2006; 43:447–59.
  64. Glasmacher A, von Lilienfeld-Toal M, Schulte S, et al. An evidencebased evaluation of important aspects of empirical antibiotic therapy in febrile neutropenic patients. Clin Microbiol Infect 2005; 11(Suppl 5):17–23.
  65. Cherif H, Bjorkholm M, Engervall P, et al. A prospective, randomized study comparing cefepime and imipenem-cilastatin in the empirical treatment of febrile neutropenia in patients treated for haematological malignancies. Scand J Infect Dis 2004; 36:593–600.
  66. Escalante CP, Weiser MA, Manzullo E, et al. Outcomes of treatment pathways in outpatient treatment of low risk febrile neutropenic cancer patients. Support Care Cancer 2004; 12:657–62.
  67. Raad II, Escalante C, Hachem RY, et al. Treatment of febrile neutropenic patients with cancer who require hospitalization: a prospective randomized study comparing imipenem and cefepime. Cancer 2003; 98:1039–47.
  68. 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.
  69. Biron P, Fuhrmann C, Cure H, et al. Cefepime versus imipenemcilastatin as empirical monotherapy in 400 febrile patients with short duration neutropenia. CEMIC (Study Group of Infectious Diseases in Cancer). J Antimicrob Chemother 1998; 42:511–8.
  70. Freifeld AG, Walsh T, Marshall D, et al. Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: a randomized comparison of ceftazidime versus imipenem. J Clin Oncol 1995; 13:165–76.
  71. Mustafa MM, Carlson L, Tkaczewski I, et al. Comparative study of cefepime versus ceftazidime in the empiric treatment of pediatric cancer patients with fever and neutropenia. Pediatr Infect Dis J 2001; 20:362–9.
  72. Corapcioglu F, Sarper N, Zengin E. Monotherapy with piperacillin/ tazobactam versus cefepime as empirical therapy for febrile neutropenia in pediatric cancer patients: a randomized comparison. Pediatr Hematol Oncol 2006; 23:177–86.
  73. Oguz A, Karadeniz C, Citak EC, et al. Experience with cefepime versus meropenem as empiric monotherapy for neutropenia and fever in pediatric patients with solid tumors. Pediatr Hematol Oncol 2006; 23:245–53.
  74. Ramphal R. Is monotherapy for febrile neutropenia still a viable alternative? Clin Infect Dis 1999; 29:508–14.
  75. Raad II, Abi-Said D, Rolston KV, et al. How should imipenemcilastatin be used in the treatment of fever and infection in neutropenic cancer patients? Cancer 1998; 82:2449–58.
  76. Ramphal R, Gucalp R, Rotstein C, et al. Clinical experience with single agent and combination regimens in the management of infection in the febrile neutropenic patient. Am J Med 1996; 100: 83S–89S.
  77. 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.
  78. Owens RC, Owens CA, Holloway WJ. Reduction in vancomycin consumption in patients with fever and neutropenia. Clin Infect Dis 2000; 31:291.
  79. Vandercam B, Gerain J, Humblet Y, et al. Meropenem versus ceftazidime as empirical monotherapy for febrile neutropenic cancer patients. Ann Hematol 2000; 79:152–7.
  80. 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.
  81. Winston DJ, Ho WG, Bruckner DA, et al. 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.
  82. 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. The Intercontinental Antimicrobial Study Group. Ann Intern Med 1994; 120:834–44.
  83. 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.
  84. Lindblad 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.
  85. 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.
  86. Bohme A, Shah PM, Stille W, et al. Piperacillin/tazobactam versus cefepime as initial empirical antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients: a prospective randomized pilot study. Eur J Med Res 1998; 3:324–30.
  87. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, et al. A multicenter, doubleblind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. Clin Infect Dis 2001; 33:1295–301.
  88. 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.
  89. Ozyilkcan 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.
  90. Akova M, Akan H, Kortzen V, et al. Comparison of meropenem with amikacin plus ceftazidime in the empirical treatment of febrile neutropenia: a prospective randomised multicentre trial in patients without previous prophylactic antibiotics. Meropenem Study Group of Turkey. Int J Antimicrob Agents 1999; 13:15–9.
  91. Yamamura D, Gucalp 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.
  92. 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. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto Infection Program. *Antimicrob Agents Chemother* **1996**; 40:1108–15.
93. Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, et al. Beta-lactam versus betalactamaminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropaenia. *Cochrane Database Syst Rev* **2003**: CD003038.
  94. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms producing extended-spectrum beta-lactamases: implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* **2001**; 39:2206–12.
  95. Kang CI, Kim SH, Park WB, et al. Bloodstream infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: risk factors for mortality and treatment outcome, with special emphasis on antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* **2004**; 48:4574–81.
  96. Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Comparative activity and spectrum of broad-spectrum beta-lactams (cefepime, ceftazidime, ceftriaxone, piperacillin/tazobactam) tested against 12,295 staphylococci and streptococci: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (North America: 2001–2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* **2003**; 47:435–40.
  97. Yahav D, Paul M, Fraser A, et al. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* **2007**; 7:338–48.
  98. Nguyen TD, Williams B, Trang E. Cefepime therapy all-cause mortality. *Clin Infect Dis* **2009**; 49:641–2.
  99. Gomez L, Quintana S, Garau J. Mortality associated with cefepime therapy among neutropenic patients. *Clin Infect Dis* **2009**; 49:987.
  100. Toye B, Krajden S, Fuksa M, et al. Carbapenem resistance in Canada. *CMAJ* **2009**; 180:1225–6.
  101. Chemaly RE, Hanmod SS, Jiang Y, et al. Tigecycline use in cancer patients with serious infections: a report on 110 cases from a single institution. *Medicine (Baltimore)* **2009**; 88:211–20.
  102. No authors listed. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. *J Infect Dis* **1991**; 163:951–8.
  103. Paul M, Borok S, Fraser A, et al. Empirical antibiotics against gram-positive infections for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* **2005**; 55:436–44.
  104. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KV, et al. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* **1997**; 25:247–59.
  105. Razonable RR, Litzow MR, Khaliq Y, et al. Bacteremia due to viridans group *Streptococci* with diminished susceptibility to levofloxacin among neutropenic patients receiving levofloxacin prophylaxis. *Clin Infect Dis* **2002**; 34:1469–74.
  106. Nucci M, Landau M, Silveira F, et al. Application of the IDSA guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients: impact on reducing the use of glycopeptides. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2001**; 22:651–3.
  107. Mehta S, Johnson J, Venezia R, et al. Emergence of linezolid-resistant enterococci in a neutropenic patient. *J Hosp Infect* **2006**; 62:125–7.
  108. Verma N, Clarke RW, Bolton-Maggs PH, et al. Gut overgrowth of vancomycin-resistant enterococci (VRE) results in linezolid-resistant mutation in a child with severe congenital neutropenia: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol* **2007**; 29:557–60.
  109. Aksoy DY, Unal S. New antimicrobial agents for the treatment of gram-positive bacterial infections. *Clin Microbiol Infect* **2008**; 14:411–20.
  110. Rice LB. Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria. *Am J Infect Control* **2006**; 34:S11–9; discussion, S64–S73.
  111. Whitener CJ, Park SY, Browne FA, et al. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* in the absence of vancomycin exposure. *Clin Infect Dis* **2004**; 38:1049–55.
  112. Cunha BA. Antimicrobial therapy of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*, vancomycin-resistant enterococci, and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Med Clin North Am* **2006**; 90:1165–82.
  113. Bruckner L, Gigliotti F. Viridans group streptococcal infections among children with cancer and the importance of emerging antibiotic resistance. *Semin Pediatr Infect Dis* **2006**; 17:153–60.
  114. 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.
  115. Gruson D, Hilbert G, Pigneux A, et al. Severe infection caused by *Stomatococcus mucilaginosus* in a neutropenic patient: case report and review of the literature. *Hematol Cell Ther* **1998**; 40:167–9.
  116. Kumashi P, Girgawy E, Tarrand JJ, et al. e bacteremia in patients with cancer: disease characteristics and outcomes in the era of escalating drug resistance (1998–2002). *Medicine (Baltimore)* **2005**; 84: 303–312.
  117. DiazGranados CA, Jernigan JA. Impact of vancomycin resistance on mortality among patients with neutropenia and enterococcal bloodstream infection. *J Infect Dis* **2005**; 191:588–95.
  118. Koc Y, Snyderman DR, Schenkein DS, et al. Vancomycin-resistant enterococcal infections in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* **1998**; 22:207–9.
  119. Vergis EN, Hayden MK, Chow JW, et al. Determinants of vancomycin resistance and mortality rates in enterococcal bacteremia. a prospective multicenter study. *Ann Intern Med* **2001**; 135:484–92.
  120. Johnson PR, Yin JA, Tooth JA. High dose intravenous ciprofloxacin in febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* **1990**; 26(Suppl F):101–7.
  121. Winston DJ, Lazarus HM, Beveridge RA, et al. Randomized, doubleblind, multicenter trial comparing cinafloxacin with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients. *Clin Infect Dis* **2001**; 32:381–90.
  122. 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 tumors. The European Organization for Research on Treatment of Cancer International Antimicrobial Therapy Cooperative

- Group. Antimicrob Agents Chemother 1991; 35:873–8.
123. 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.
  124. Bodey GP, Fainstein V, Elting LS, et al. Beta-lactam regimens for the febrile neutropenic patient. *Cancer* 1990; 65:9–16.
  125. Freifeld A, Sankaranarayanan J, Ullrich F, et al. Clinical practice patterns of managing low-risk adult febrile neutropenia during cancer chemotherapy in the USA. *Support Care Cancer* 2008; 16:181–91.
  126. Cornely OA, Wicke T, Seifert H, et al. Once-daily oral levofloxacin monotherapy versus piperacillin/tazobactam three times a day: a randomized controlled multicenter trial in patients with febrile neutropenia. *Int J Hematol* 2004; 79:74–8.
  127. Burgess DS, Hall RG, Hardin TC. In vitro evaluation of the activity of two doses of levofloxacin alone and in combination with other agents against *Pseudomonas aeruginosa*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 46:131–7.
  128. Garrison MW. Pharmacodynamic assessment of the activity of highdose (750 mg) levofloxacin, ciprofloxacin, and gatifloxacin against clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 54:51–6.
  129. Cometta A, Kern WV, De Bock R, et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis* 2003; 37:382–9.
  130. Gil L, Styczynski J, Komarnicki M. Infectious complication in 314 patients after high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation: risk factors analysis and outcome. *Infection* 2007; 35:421–7.
  131. Wade JC, Glasmacher A. Vancomycin does not benefit persistently febrile neutropenic people with cancer. *Cancer Treat Rev* 2004; 30:119–26.
  132. No authors listed. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance. Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep* 1995; 44:1–13.
  133. Ligova A, Matuska M, Mrazkova P, et al. *Clostridium difficile* associated diarrhoea—problem of oncological patient? [in German]. *Klin Onkol* 2009; 22:108–16.
  134. Cloutier RL. Neutropenic enterocolitis. *Emerg Med Clin North Am* 2009; 27:415–22.
  135. Ullery BW, Pieracci FM, Rodney JR, et al. Neutropenic enterocolitis. *Surg Infect (Larchmt)* 2009; 10:307–14.
  136. Kang CI, Kim SH, Park WB, et al. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:760–6.
  137. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118:146–55.
  138. Lodise TP Jr., Patel N, Kwa A, et al. Predictors of 30-day mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: impact of delayed appropriate antibiotic selection. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:3510–5.
  139. Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, et al. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD003344.
  140. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in and gram-negative bacteremia? A metaanalysis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:519–7.
  141. No authors listed. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and health-care-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388–416.
  142. Kollef MH. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000; 31(Suppl 4):S131–8.
  143. Jaksic B, Martinelli G, Perez-Oteyza J, et al. Efficacy and safety of linezolid compared with vancomycin in a randomized, double-blind study of febrile neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2006; 42:597–607.
  144. Faguer S, Kamar N, Fillola G, et al. Linezolid-related pancytopenia in organ-transplant patients: report of two cases. *Infection* 2007; 35:275–7.
  145. Levy MJ, Norton ID, Clain JE, et al. Prospective study of bacteremia and complications with EUS FNA of rectal and perirectal lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:684–9.
  146. Gorschluter M, Mey U, Strehl J, et al. Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. *Eur J Haematol* 2005; 75:1–13.
  147. Cronin CG, O'Connor M, Lohan DG, et al. Imaging of the gastrointestinal complications of systemic chemotherapy. *Clin Radiol* 2009; 64:724–33.
  148. Marra CA, Frighetto L, Quaiá CB, et al. A new ciprofloxacin stepdown program in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a clinical and economic analysis. *Pharmacotherapy* 2000; 20:931–40.
  149. Hodgson-Viden H, Grundy PE, Robinson JL. Early discontinuation of intravenous antimicrobial therapy in pediatric oncology patients with febrile neutropenia. *BMC Pediatr* 2005; 5:10.
  150. Lehrnbecher T, Stanescu A, Kuhl J. Short courses of intravenous empirical antibiotic treatment in selected febrile neutropenic children with cancer. *Infection* 2002; 30:17–21.
  151. Graziutti ML, Dong L, Miceli MH, et al. Recovery from neutropenia can be predicted by the immature reticulocyte fraction several days before neutrophil recovery in autologous stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37:403–9.
  152. Molina JR, Sanchez-Garcia J, Torres A, et al. Reticulocyte maturation parameters are reliable early predictors of hematopoietic engraftment after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13:172–82.
  153. Pizzo PA. Approach to the patient with prolonged granulocytopenia. *Recent Results Cancer Res* 1993; 132:57–65.
  154. Gill S, Carney D, Ritchie D, et al. The frequency, manifestations, and duration of prolonged cytopenias after first-line fludarabine combination chemotherapy. *Ann Oncol* 2010; 21:331–4.
  155. Horowitz HW, Holmgren D, Seiter K. Stepdown single agent antibiotic therapy for the management of the high risk neutropenic adult with hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma* 1996; 23:159–63.
  156. Bodey GP. The treatment of febrile neutropenia: from the Dark Ages to the present. *Support Care Cancer* 1997; 5:351–7.
  157. Bow EJ. Management of the febrile neutropenic cancer patient: lessons from 40 years of study. *Clin Microbiol Infect*

- 2005; 11(Suppl 5):24–9.
158. Cruciani M, Rampazzo R, Malena M, et al. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* **1996**; 23:795–805.
  159. Cruciani M, Malena M, Bosco O, et al. Reappraisal with meta-analysis of the addition of gram-positive prophylaxis to fluoroquinolone in neutropenic patients. *J Clin Oncol* **2003**; 21:4127–37.
  160. Rotstein C, Mandell LA, Goldberg N. Fluoroquinolone prophylaxis for profoundly neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *Opin Oncol* **1997**; 4:2–7.
  161. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* **2005**; 142:979–95.
  162. Engels EA, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol* **1998**; 16:1179–87.
  163. van de Wetering MD, de Witte MA, Kremer LC, et al. Efficacy of oral prophylactic antibiotics in neutropenic afebrile oncology patients: a systematic review of randomised controlled trials. *Eur J Cancer* **2005**; 41:1372–82.
  164. Baden LR. Prophylactic antimicrobial agents and the importance of fitness. *N Engl J Med* **2005**; 353:1052–4.
  165. van Belkum A, Vos MC. Prophylactic application of fluoroquinolones for selective decontamination of the gut: friend or foe. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2005**; 24:109–10.
  166. Almyroudis NG, Segal BH. Antibacterial prophylaxis in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* **2006**; 354:90–4; author reply, 90–94.
  167. Pasqualotto AC, Rosa DD, Machado AL. Antibacterial prophylaxis in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* **2006**; 354:90–4; author reply, 90–94.
  168. Dykewicz CA. Summary of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* **2001**; 33:139–44.
  169. Masaoka T. Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan: executive summary. *Clin Infect Dis* **2004**; 39(Suppl 1):S49–52.
  170. Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, et al. Consensus: Rational approach towards the patient with cancer, fever and neutropenia [in Spanish]. *Rev Chilena Infectol* **2005**; 22(Suppl 2):S79–113.
  171. Link H, Bohme A, Cornely OA, et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients—guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG/German Cancer Society). *Ann Hematol* **2003**; 82(Suppl 2):S105–17.
  172. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* **2009**; 15:1143–238.
  173. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* **2005**; 353:977–87.
  174. Cullen M, Steven N, Billingham L, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* **2005**; 353:988–98.
  175. Leibovici L, Paul M, Cullen M, et al. Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients: new evidence, practical decisions. *Cancer* **2006**; 107:1743–51.
  176. Noel GJ, Bradley JS, Kauffman RE, et al. Comparative safety profile of levofloxacin in 2523 children with a focus on four specific musculoskeletal disorders. *Pediatr Infect Dis J* **2007**; 26:879–91.
  177. Richard DA, Nousia-Arvanitakis S, Sollich V, et al. Oral ciprofloxacin vs. intravenous ceftazidime plus tobramycin in pediatric cystic fibrosis patients: comparison of antipseudomonas efficacy and assessment of safety with ultrasonography and magnetic resonance imaging. Cystic Fibrosis Study Group. *Pediatr Infect Dis J* **1997**; 16:572–8.
  178. Hampel B, Hullmann R, Schmidt H. Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use—safety report. *Pediatr Infect Dis J* **1997**; 16:127–9; discussion, 60–62.
  179. Reuter S, Kern WV, Sigge A, et al. Impact of fluoroquinolone prophylaxis on reduced infection-related mortality among patients with neutropenia and hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* **2005**; 40:1087–93.
  180. Ito JI, Tegtmeier BR, O'Donnell MR. Antibacterial prophylaxis in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* **2006**; 354:90–4; author reply, 90–94.
  181. Kern WV, Klose K, Jellen-Ritter AS, et al. Fluoroquinolone resistance of *Escherichia coli* at a cancer center: epidemiologic evolution effects of discontinuing prophylactic fluoroquinolone use in neutropenic patients with leukemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2005**; 24: 111–8.
  182. Gomez L, Garau J, Estrada C, et al. Ciprofloxacin prophylaxis in patients with acute leukemia and granulocytopenia in an area with a high prevalence of ciprofloxacin and resistant *Escherichia coli*. *Cancer* **2003**; 97:419–24.
  183. Martino R, Subira M, Altes A, et al. Effect of discontinuing prophylaxis with norfloxacin in patients with hematologic malignancies and severe neutropenia. A matched case-control study of the effect on infectious morbidity. *Acta Haematol* **1998**; 99:206–11.
  184. Gasink LB, Fishman NO, Weiner MG, et al. Fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: assessment of risk factors and clinical impact. *Am J Med* **2006**; 119(526):e19–25.
  185. Kaye KS, Kanafani ZA, Dodds AE, et al. Differential effects of levofloxacin and ciprofloxacin on the risk for isolation of quinoloneresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* **2006**; 50:2192–6.
  186. Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, et al. A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2005**; 26:273–80.
  187. Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* **2005**; 41:1254–60.
  188. Reduction of fever and streptococcal bacteremia in granulocytopenic patients with cancer. A trial of oral penicillin V or placebo combined with pefloxacin. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *AMA* **1994**; 272:1183–9.
  189. Gardner A, Mattiuzzi G, Faderl S, et al. Randomized comparison of cooked and noncooked diets in patients undergoing

- remission induction therapy for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2008; 26:5684–8.
190. Bow EJ, Loewen R, Cheang MS, et al. Cytotoxic therapy-induced D-xylose malabsorption and invasive infection during remission-induction therapy for acute myeloid leukemia in adults. *J Clin Oncol* 1997; 15:2254–61.
  191. Blijlevens NM, Donnelly JP, de Pauw BE. Impaired gut function as risk factor for invasive candidiasis in neutropenic patients. *Br J Haematol* 2002; 117:259–64.
  192. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis* 2001; 33:1959–67.
  193. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007; 356:335–47.
  194. Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A, et al. Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A metaanalysis of 16 randomized, controlled trials. *Cancer* 2000; 89:1611–25.
  195. Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, et al. Systematic review and meta-analysis of antifungal agents for preventing fungal infections in liver transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25:549–61.
  196. Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, et al. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1984; 100:345–51.
  197. Portugal RD, Garnica M, Nucci M. Index to predict invasive mold infection in high-risk neutropenic patients based on the area over the neutrophil curve. *J Clin Oncol* 2009; 27:3849–54.
  198. Pagano L, Cairn M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM- 2004 study. *Haematologica* 2006; 91:1068–75.
  199. de Pauw BE, Rubin RH. Empiric versus preemptive therapy in the management of febrile neutropenia in the patient being treated for hematologic malignancy. *Transpl Infect Dis* 2006; 8:1–2.
  200. DeGregorio MW, Lee WM, Linker CA, et al. Fungal infections in patients with acute leukemia. *Am J Med* 1982; 73:543–8.
  201. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 356:348–59.
  202. 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; 340:764–771.
  203. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346:225–34.
  204. Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351:1391–402.
  205. Wingard JR, White MH, Anaissie E, et al. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. L Amph/ABLC Collaborative Study Group. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1155–63.
  206. 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.
  207. 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.
  208. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347:408–15.
  209. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in nonneutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2005; 366:1435–42.
  210. Trifilio S, Singhal S, Williams S, et al. Breakthrough fungal infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients on prophylactic voriconazole. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 451–6.
  211. Krishna G, Martinho M, Chandrasekar P, et al. Pharmacokinetics of oral posaconazole in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients with graft-versus-host disease. *Pharmacotherapy* 2007; 27:1627–1636.
  212. Caillot D, Casanovas O, Bernard A, et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997; 15:139–47.
  213. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1242–50.
  214. Hebart H, Klingspor L, Klingebiel T, et al. A prospective randomized controlled trial comparing PCR-based and empirical treatment with liposomal amphotericin B in patients after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2009; 43:553–61.
  215. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol* 2001; 19:253–9.
  216. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis* 2007; 44:373–9.
  217. Kuhlman JE, Fishman EK, Siegelman SS. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: characteristic findings on CT, the CT halo sign, the role of CT in early diagnosis. *Radiology* 1985; 157: 611–4.
  218. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann J-W, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis* 2007; 44:373–9.
  219. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis* 2004; 39:199–205.
  220. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, et al. Multi-center clinical evaluation of the (1–3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis* 2005; 41:654–9.

221. Senn L, Robinson JO, Schmidt S, et al. 1,3-Beta-D-glucan antigenemia for early diagnosis of invasive fungal infections in neutropenic - patients with acute leukemia. *Clin Infect Dis* **2008**; 46:878–85.
222. Segal BH, Almyroudis NG, Battiwalla M, et al. Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and in stem cell transplant recipients in the era of newer broad-spectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts. *Clin Infect Dis* **2007**; 44:402–9.
223. Wheat LJ, Hackett E, Durkin M, et al. Histoplasmosis-associated cross-reactivity in the BioRad Platelia *Aspergillus* enzyme immunoassay. *Clin Vaccine Immunol* **2007**; 14:638–40.
224. Wheat LJ. Rapid diagnosis of invasive aspergillosis by antigen detection. *Transpl Infect Dis* **2003**; 5:158–66.
225. Mennink-Kersten MA, Donnelly JP, Verweij PE. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* **2004**; 4:349–57.
226. Maertens J, Van Eldere J, Verhaegen J, et al. Use of circulating galactomannan screening for early diagnosis of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients. *J Infect Dis* **2002**; 186:1297–306.
227. Herbrecht R, Letscher-Bru V, Oprea C, et al. *Aspergillus* galactomannan detection in the diagnosis of invasive aspergillosis in cancer patients. *J Clin Oncol* **2002**; 20:1898–906.
228. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, et al. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood* **2001**; 97:1604–10.
229. Sulahian A, Boutboul F, Ribaud P, et al. Value of antigen detection using an enzyme immunoassay in the diagnosis and prediction of invasive aspergillosis in two adult and pediatric hematology units during a 4-year prospective study. *Cancer* **2001**; 91:311–8.
230. Pinel C, Fricker-Hidalgo H, Lebeau B, et al. Detection of circulating *Aspergillus fumigatus* galactomannan: value and limits of the Platelia test for diagnosing invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* **2003**; 41:2184–6.
231. Marr KA, Laverdiere M, Gugel A, et al. Antifungal therapy decreases sensitivity of the *Aspergillus* galactomannan enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis* **2005**; 40:1762–9.
232. Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, et al. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis* **2004**; 190:641–9.
233. Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* **2005**; 5:609–22.
234. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* **2006**; 42:1417–727.
235. Guo YL, Chen YQ, Wang K, et al. Accuracy of bronchoalveolar lavage galactomannan in diagnosing invasive aspergillosis: a bivariate metaanalysis and systematic review. *Chest* **2010**; 138:817–24.
236. Clancy CJ, Jaber RA, Leather HL, et al. Bronchoalveolar lavage galactomannan in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis among solid-organ transplant recipients. *J Clin Microbiol* **2007**; 45: 1759–65.
237. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* **2008**; 177:27–34.
238. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* **2009**; 48:1042–51.
239. Marr KA, Leisenring W, Bow E. Empirical versus preemptive antifungal therapy for fever during neutropenia. *Clin Infect Dis* **2009**; 49:1138–9; author reply, 39–40.
240. Weisser M, Rausch C, Droll A, et al. Galactomannan does not precede major signs on a pulmonary computerized tomographic scan suggestive of invasive aspergillosis in patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis* **2005**; 41:1143–9.
241. Aguilar-Guisado M, Espigado I, Cordero E, et al. Empirical antifungal therapy in selected patients with persistent febrile neutropenia. *Bone Marrow Transplant* **2009**; 45:159–64.
242. de Pauw BE, Donnelly JP. Timely intervention for invasive fungal disease: should the road now lead to the laboratory instead of the pharmacy? *Clin Infect Dis* **2009**; 48:1052–4.
243. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* **1992**; 326:845–51.
244. Slavin MA, Osborne B, Adams R, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation—a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis* **1995**; 171:1545–52.
245. Rotstein C, Bow EJ, Laverdiere M, et al. Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients: benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. The Canadian Fluconazole Prophylaxis Study Group. *Clin Infect Dis* **1999**; 28:331–40.
246. Bow EJ, Laverdiere M, Lussier N, et al. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta analysis of randomized-controlled clinical trials. *Cancer* **2002**; 94:3230–46.
247. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* **2007**; 25:5471–89.
248. van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* **2004**; 39:1407–16.
249. Vardakas KZ, Michalopoulos A, Falagas ME. Fluconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Haematol* **2005**; 131:22–8.
250. Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, et al. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer* **2008**; 112:2493–9.
251. Wingard J, Carter CL, Walsh TJ, et al. Results of a randomized, double-blind trial of fluconazole (FLU) vs. voriconazole (VORI) for the prevention of invasive fungal infections (IFI) in 600 allogenic blood and marrow transplant (BMT) patients [abstract #163]. *Blood* **2007**; 110:55a.
252. Marks DI, Kibbler C, Pagliuca A, et al. Voriconazole (VOR)

- vs itraconazole (ITR) for primary prophylaxis of invasive fungal infection (IFI) in allogeneic hematopoietic cell transplant (HCT) recipients [abstract M-1249a]. In: Program and abstracts of the 49th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, 2009.
253. Vehreschild JJ, Bohme A, Buchheidt D, et al. A double-blind trial on prophylactic voriconazole (VRC) or placebo during induction chemotherapy for acute myelogenous leukaemia (AML). *J Infect* 2007; 55:445–9.
  254. Mattiuzzi GN, Alvarado G, Giles FJ, et al. Open-label, randomized comparison of itraconazole versus caspofungin for prophylaxis in patients with hematologic malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:143–7.
  255. Glasmacher A, Prentice A, Gorschluter M, et al. Itraconazole prevents invasive fungal infections in neutropenic patients treated for hematologic malignancies: evidence from a meta-analysis of 3,597 patients. *J Clin Oncol* 2003; 21:4615–26.
  256. Marr KA, Crippa F, Leisenring W, et al. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood* 2004; 103:1527–33.
  257. Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med* 2003; 138:705–13.
  258. Lipp HP. Antifungal agents—clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Mycoses* 2008; 51(Suppl 1):7–18.
  259. Lebeaux D, Lanternier F, Elie C, et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole: a monocentric study in 54 adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:5224–9.
  260. Thompson GR 3rd, Rinaldi MG, Pennick G, et al. Posaconazole therapeutic drug monitoring: a reference laboratory experience. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:2223–4.
  261. Marr KA, Leisenring W, Crippa F, et al. Cyclophosphamide metabolism is affected by azole antifungals. *Blood* 2004; 103:1557–9.
  262. Chen S, Wu D, Sun A, et al. Itraconazole-enhanced vindesine neurotoxicity in adult acute lymphoblastic leukaemia. *Am J Hematol* 2007; 82:942.
  263. Mantadakis E, Amoiridis G, Kondi A, et al. Possible increase of the neurotoxicity of vincristine by the concurrent use of posaconazole in a young adult with leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29:130.
  264. Karp JE, Burch PA, Merz WG. An approach to intensive antileukemia therapy in patients with previous invasive aspergillosis. *Am J Med* 1988; 85:203–6.
  265. Cordonnier C, Maury S, Pautas C, et al. Secondary antifungal prophylaxis with voriconazole to adhere to scheduled treatment in leukemic patients and stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33:943–8.
  266. Miyakis S, van Hal SJ, Ray J, et al. Voriconazole concentrations and outcome of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Infect* 2009; 16:927–33.
  267. Poirier JM, Berlioz F, Isnard F, et al. Marked intra- and interpatient variability of itraconazole steady state plasma concentrations. *Therapie* 1996; 51:163–7.
  268. Pascual A, Calandra T, Bolay S, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* 2008; 46:201–11.
  269. Marr KA, Seidel K, Slavin MA, et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000; 96:2055–61.
  270. Trifilio S, Verma A, Mehta J. Antimicrobial prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients: heterogeneity of current clinical practice. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33:735–9.
  271. Saral R, Burns WH, Laskin OL, et al. Acyclovir prophylaxis of herpes simplex virus infections. *N Engl J Med* 1981; 305:63–7.
  272. Saral R, Ambinder RF, Burns WH, et al. Acyclovir prophylaxis against herpes simplex virus infection in patients with leukemia. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Intern Med* 1983; 99:773–6.
  273. Boeckh M, Kim HW, Flowers ME, et al. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation—a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood* 2006; 107:1800–5.
  274. Limaye AP, Huang ML, Leisenring W, et al. Cytomegalovirus (CMV) DNA load in plasma for the diagnosis of CMV disease before engraftment in hematopoietic stem-cell transplant recipients. *J Infect Dis* 2001; 183:377–82.
  275. Nordoy T, Aaberge IS, Husebekk A, et al. Cancer patients undergoing chemotherapy show adequate serological response to vaccinations against influenza virus and *Streptococcus pneumoniae*. *Med Oncol* 2002; 19:71–8.
  276. Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:493–504.
  277. Pollyea DA, Brown JM, Horning SJ. Utility of influenza vaccination for oncology patients. *J Clin Oncol* 2010; 28:2481–90.
  278. Ortals DW, Liebhaber H, Presant CA, et al. Influenza immunization of adult patients with malignant diseases. *Ann Intern Med* 1977; 87:552–7.
  279. Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, et al. Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *Br J Cancer* 2000; 82:1261–5.
  280. Vu D, Peck AJ, Nichols WG, et al. Safety and tolerability of oseltamivir prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients: a retrospective case-control study. *Clin Infect Dis* 2007; 45:187–93.
  281. Martino R, Ramila E, Rabella N, et al. Respiratory virus infections in adults with hematologic malignancies: a prospective study. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1–8.
  282. Peck AJ, Englund JA, Kuypers J, et al. Respiratory virus infection among hematopoietic cell transplant recipients: evidence for asymptomatic parainfluenza virus infection. *Blood* 2007; 110:1681–8.
  283. Weinstock DM, Eagan J, Malak SA, et al. Control of influenza A on a bone marrow transplant unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21:730–2.
  284. Chemaly RF, Torres HA, Aguilera EA, et al. Neuraminidase inhibitors improve outcome of patients with leukemia and influenza: an observational study. *Clin Infect Dis* 2007; 44:964–7.

285. Nichols WG, Guthrie KA, Corey L, et al. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. *Clin Infect Dis* **2004**; 39:1300–6.
286. Nichols WG, Corey L, Gooley T, et al. Parainfluenza virus infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, response to antiviral therapy, and effect on transplant outcome. *Blood* **2001**; 98: 573–8.
287. Small TN, Casson A, Malak SF, et al. Respiratory syncytial virus infection following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transpl* **2002**; 29:321–7.
288. de Fontbrune FS, Robin M, Porcher R, et al. Palivizumab treatment of respiratory syncytial virus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* **2007**; 45:1019–24.
289. Symeonidis N, Jakubowski A, Pierre-Louis S, et al. Invasive adenoviral infections in T-cell-depleted allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: high mortality in the era of cidofovir. *Transpl Infect Dis* **2007**; 9:108–13.
290. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* **2007**; 25:3158–67.
291. Pinto L, Liu Z, Doan Q, et al. Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* **2007**; 23:2283–95.
292. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* **2006**; 42:2433–53.
293. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* **2006**; 24:3187–205.
294. National Cancer Center Network (NCCN). Myeloid growth factors: NCCN practice guidelines. **2009**: v.1.2009.
295. Timmer-Bonte JN, Adang EM, Smit HJ, et al. Cost-effectiveness of adding granulocyte colony-stimulating factor to primary prophylaxis with antibiotics in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* **2006**; 24:2991–7.
296. Timmer-Bonte JN, Adang EM, Termeer E, et al. Modeling the cost effectiveness of secondary febrile neutropenia prophylaxis during standard-dose chemotherapy. *J Clin Oncol* **2008**; 26:290–6.
297. Adams JR, Angelotta C, Bennett CL. When the risk of febrile neutropenia is 20%, prophylactic colony-stimulating factor use is clinically effective, but is it cost-effective? *J Clin Oncol* **2006**; 24:2975–7.
298. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* **2006**; 106:2258–66.
299. Wingard JR, Elmongy M. Strategies for minimizing complications of neutropenia: prophylactic myeloid growth factors or antibiotics. *Crit Rev Oncol Hematol* **2009**; 72:144–54.
300. Lyman GH, Shayne M. Granulocyte colony-stimulating factors: finding the right indication. *Curr Opin Oncol* **2007**; 19:299–307.
301. Maher DW, Lieschke GJ, Green M, et al. Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. A double-blind, placebocontrolled trial. *Ann Intern Med* **1994**; 121:492–501.
302. Vellenga E, Uyl-de Groot CA, de Wit R, et al. Randomized placebocontrolled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy-related febrile neutropenia. *J Clin Oncol* **1996**; 14:619–627.
303. Garcia-Carbonero R, Mayordomo JI, Tornamira MV, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst* **2001**; 93:31–8.
304. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* **2005**; 23:4198–214.
305. Raad I, Hanna HA, Alakech B, et al. Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann Intern Med* **2004**; 140:18–25.
306. Maki DG, Kluger DM, Crnich CJ. The risk of bloodstream infection in adults with different intravascular devices: a systematic review of 200 published prospective studies. *Mayo Clin Proc* **2006**; 81:1159–71.
307. Raad I, Costerton W, Sabharwal U, et al. Ultrastructural analysis of indwelling vascular catheters: a quantitative relationship between luminal colonization and duration of placement. *J Infect Dis* **1993**; 168:400–7.
308. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **2009**; 49:1–45.
309. Seifert H, Cornely O, Seggewiss K, et al. Bloodstream infection in neutropenic cancer patients related to short-term nontunneled catheters determined by quantitative blood cultures, differential time to positivity, and molecular epidemiological typing with pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol* **2003**; 41:118–23.
310. Chatzinikolaou I, Hanna H, Hachem R, et al. Differential quantitative blood cultures for the diagnosis of catheter-related bloodstream infections associated with short- and long-term catheters: a prospective study. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2004**; 50:167–72.
311. Douard MC, Clementi E, Arlet G, et al. Negative catheter-tip culture and diagnosis of catheter-related bacteremia. *Nutrition* **1994**; 10:397–404.
312. Capdevila JA, Planes AM, Palomar M, et al. Value of differential quantitative blood cultures in the diagnosis of catheter-related sepsis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **1992**; 11:403–7.
313. Douard MC, Arlet G, Longuet P, et al. Diagnosis of venous access port-related infections. *Clin Infect Dis* **1999**; 29:1197–202.
314. Flynn PM, Shenep JL, Barrett FF. Differential quantitation with a commercial blood culture tube for diagnosis of catheter-related infection. *J Clin Microbiol* **1988**; 26:1045–6.
315. Raucher HS, Hyatt AC, Barzilai A, et al. Quantitative blood cultures in the evaluation of septicemia in children with Broviac catheters. *J Pediatr* **1984**; 104:29–33.
316. Safdar N, Fine JP, Maki DG. Meta-analysis: methods for diagnosing intravascular device-related bloodstream infection. *Ann Intern Med* **2005**; 142:451–66.
317. Blot F, Schmidt E, Nitenberg G, et al. Earlier positivity of

- centralvenous-versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol* **1998**; 36:105–9.
318. Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, et al. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *Lancet* **1999**; 354:1071–7.
  319. Fowler VG Jr., Sanders LL, Sexton DJ, et al. Outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia according to compliance with recommendations of infectious diseases specialists: experience with 244 patients. *Clin Infect Dis* **1998**; 27:478–86.
  320. Dugdale DC, Ramsey PG. *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients with Hickman catheters. *Am J Med* **1990**; 89:137–41.
  321. Hanna H, Afif C, Alakech B, et al. Central venous catheter-related bacteremia due to gram-negative bacilli: significance of catheter removal in preventing relapse. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2004**; 25:646–9.
  322. Nguyen MH, Peacock JE Jr., Tanner DC, et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch Intern Med* **1995**; 155: 2429–35.
  323. Raad I, Hanna H, Boktour M, et al. Management of central venous catheters in patients with cancer and candidemia. *Clin Infect Dis* **2004**; 38:1119–27.
  324. Benoit JL, Carandang G, Sitrin M, et al. Intraluminal antibiotic treatment of central venous catheter infections in patients receiving parenteral nutrition at home. *Clin Infect Dis* **1995**; 21:1286–8.
  325. Johnson DC, Johnson FL, Goldman S. Preliminary results treating persistent central venous catheter infections with the antibiotic lock technique in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* **1994**; 13:930–1.
  326. Krzywda EA, Andris DA, Edmiston CE Jr., et al. Treatment of Hickman catheter sepsis using antibiotic lock technique. *Infect Control Hosp Epidemiol* **1995**; 16:596–8.
  327. Messing B, Peitra-Cohen S, Debure A, et al. Antibiotic-lock technique: a new approach to optimal therapy for catheter-related sepsis in home-parenteral nutrition patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* **1988**; 12:185–9.
  328. Raad I, Buzaid A, Rhyne J, et al. Minocycline and ethylene-diaminetetraacetate for the prevention of recurrent vascular catheter infections. *Clin Infect Dis* **1997**; 25:149–51.
  329. Ghanem GA, Boktour M, Warneke C, et al. Catheter-related *Staphylococcus aureus* bacteremia in cancer patients: high rate of complications with therapeutic implications. *Medicine (Baltimore)* **2007**; 86:54–60.
  330. Raad II, Hohn DC, Gilbreath BJ, et al. Prevention of central venous catheter-related infections by using maximal sterile barrier precautions during insertion. *Infect Control Hosp Epidemiol* **1994**; 15:231–8.
  331. Boyce JM, Pittet D. Guideline for hand hygiene in health-care settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* **2002**; 51:1–45; quiz, CE1–4.
  332. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al. 2007 Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am J Infect Control* **2007**; 35:S65–164.
  333. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR Recomm Rep* **2000**; 49:1–125, CE1–7.
  334. Immunization of health-care workers: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep* **1997**; 46:1–42.
  335. Yokoe DS, Mermel LA, Anderson DJ, et al. A compendium of strategies to prevent healthcare-associated infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2008**; 29(Suppl 1):S12–21.
  336. U.S. Food and Drug Administration. (2009). “Information for Healthcare Professionals: Cefepime (marketed as Maxipime).” Retrieved June 21, 2009, from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm167254.htm>.
  337. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). (2009). “Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections v.2.” Retrieved August, 2009, from ([http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#supportive](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#supportive)).





VOR 1111 (Nisan 2100)