

Çocuk Kanser Hastalarında Febril Nötropeni Tedavisinde Yenilikler

New Approaches in Treatment of Pediatric Cancer Patients with Febrile Neutropenia: Review

Zümrüt ŞAHBUDAK BAL,^a
Deniz YILMAZ KARAPINAR,^b
Fadıl VARDAR^a

^aEnfeksiyon Hastalıkları BD,
^bHematoloji BD,
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 01.06.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 16.12.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:
Zümrüt ŞAHBUDAK BAL
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları BD, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
z.sahbudak@gmail.com

ÖZET Enfeksiyon, kanser hastalarında morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Nötropenik olgularda ateş enfeksiyonların ilk ve tek bulgusu olabilir. Febril nötropeni; absolu nötrofil sayısı (ANS)'nin $<500/\text{mm}^3$ veya 48 saat içinde $<500/\text{mm}^3$ olması beklenen çocuk kanser olgularında ateşin oral ölçümde $>38,3^\circ\text{C}$ bulunması, $\geq 38^\circ\text{C}$ bir saatten uzun süre devam etmesi veya 12 saat içinde iki kez $\geq 38^\circ\text{C}$ ölçümü olarak tanımlanır. Nötropenin süresi ve mutlak nötrofil sayısı enfeksiyon riskini etkileyen önemli faktörlerdir. Nötropenik dönemde ateş yüksekliği ile acil servise başvuran hastanın en kısa sürede ilk değerlendirmesi yapıldıktan sonra zaman kaybetmeden hastaneye yatırılarak antibiyotik tedavisinin başlanması gereklidir. Febril nötropenili çocuklarda başvuru bulgularına, birincil hastalığa, nötropenin öngörülen süresi ve eşlik eden diğer tıbbi sorunlara göre düşük ve yüksek risk grupları belirlenir. Düşük risk grubunda yer alan hastalar sık takiplere çağrılarak hastaneye yatırılmadan veya tedavi hastanede başlatıldıktan sonra ayakta tedavi edilebilirler. Yüksek risk grubundakilere antimikrobiyal tedavide geniş spektrumlu ve antipsödomonal etkili tek antibiyotik seçilmelidir, klinik olarak stabil olmayan, dirençli enfeksiyon düşünülen ve dirençli patojenlerin sık görüldüğü merkezlerde tedaviye iki antibiyotikle başlanabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda antipsödomonal etkinliği olan antibiyotiklerin tek başına ve aminoglikozidlerle birlikte kullanımı arasında tedavi başarısı, mortalite açısından fark bulunmadığı ancak yan etki sıklığının ve maliyetin aminoglikozid kombinasyonlarıyla arttığı bildirilmektedir. Uygun antibiyotik tedavisine rağmen 4 günden uzun süreli ateş yüksekliğinde mantar enfeksiyonu düşünülerek buna yönelik tetkikler yapıp ampirik antifungal tedavi başlanması önerilmektedir. Febril nötropenide pre-emptif tedavi ile ilgili çocuklarda yeterli veri yoktur. Bu yazıda, çocukluk çağında febril nötropenide tedavideki yenilikler güncel literatür bilgileri göz önünde bulundurularak derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ateş; nötropeni; çocuk; tedavi

ABSTRACT Infection is the major cause of morbidity and mortality in patients having cancer. Fever may be the only and first manifestation of infection in neutropenic patients. Febrile neutropenia is described in pediatric cancer patients having absolute neutrophil count (ANC) $<500/\text{mm}^3$ or an ANC that is expected to decrease to $<500/\text{mm}^3$ in 48 hours and single oral temperature $>38,3^\circ\text{C}$ or a temperature $\geq 38^\circ\text{C}$ for longer than one hour or two elevations $>38^\circ\text{C}$ during twelve hours. Duration of neutropenia and absolute neutrophil count are important factors affecting infection risk. After admission at the emergency service patient must be evaluated and hospitalized for antibiotherapy without loss of time. Patients with fever and neutropenia can be divided into high- and low-risk categories based upon presenting signs and symptoms, underlying cancer, type of therapy, the anticipated length of neutropenia, and medical comorbidities. In children with low-risk febrile neutropenia, initial or step-down outpatient therapy can be managed if the infrastructure is in place to ensure careful monitoring and follow up. Initial therapy with a broad spectrum antipseudomonal monotherapy is recommended for high risk febrile neutropenic patients, combination therapy can be used in patients who are clinically unstable, when a resistant infection is suspected, or for centers with a high rate of resistant pathogens. In recent studies the monotherapy with antipseudomonal broad spectrum antibiotherapy was found effective as aminoglycoside-containing combination treatment and no significant difference was found in success of treatment and mortality also adverse effects were more common and cost of treatment was higher in combination therapy. Despite appropriate antibiotherapy if fever persists longer than 4 days, patients must be investigated for fungal infection and empirical antifungal therapy must be initiated. There is no sufficient data about pre-emptive antifungal therapy in children with febrile neutropenia. Treatment of fever in children with chemotherapy induced neutropenia have been reviewed with current literature knowledge.

Key Words: Fever; neutropenia; child; therapy

Febril nötropenide tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen enfeksiyonlar, en önemli morbidite ve mortalite nedenidir.^{1,2} Nötropenik olgularda enflamasyon bulgularının daha silik olması nedeniyle ateş, altta yatan ciddi enfeksiyonun tek bulgusu olabilir.² Febril nötropeni çocuk kanser hastalarında absolü nötrofil sayısı (ANS)'nın $<500/\text{mm}^3$ veya 48 saat içinde $<500/\text{mm}^3$ olması beklenen olgularda ateşin oral ölçümde $>38,3^\circ\text{C}$ bulunması veya $\geq 38^\circ\text{C}$ 'nin bir saatten uzun süre devam etmesi olarak tanımlanır.^{2,3} ANS'nin $<100/\text{mm}^3$ olması ağır nötropeni, 7 günden uzun süreli olması uzamış nötropeni olarak tanımlanır.⁴ Febril nötropeni atağı kemoterapiye bağlı veya kemik iliği transplantı (KİT) sonrası nötropeni gelişen çocuk hastaların yaklaşık 1/3'ünde görülür.⁴ Febril nötropeni, çocuk kanser hastalarının en önemli acilidir. Kan, varsa kateter, idrar ve gaita kültürü alındıktan sonra antipsödomonal etkili ve geniş spektrumlu bir antibiyotik damar yolundan başlanmalıdır.^{7,8}

RİSK GRUPLARI

Febril nötropeni ile takip edilen hastalar düşük ve yüksek risk grubu olarak ikiye ayrılmaktadır. 2010'da Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Topluluğu (AEHT)'nin nötropenik olgularda antimikrobiyal kullanımıyla ilgili yayımladığı bildiride, yüksek riskli hastalar aşağıda tanımlanmıştır.²

- Ağır nötropeni ($\text{ANS} < 100/\text{mm}^3$)
- Karaciğer veya böbrek yetmezliği bulguları (aminotransferazlar $>$ normalin 5 katı, kreatinin klirensi $< 30 \text{ mL/dk}$)
- Eşlik eden diğer tıbbi sorunlar (hemodinamik instabilite, oral ya da gastrointestinal sistemde mukozit; yutma güçlüğü veya diyareye neden olan, yeni başlangıçlı nörolojik bulgu veya mental durum değişikliği, kateter enfeksiyonu (tünel enfeksiyonlarında risk daha belirgin), akciğerde yeni infiltrasyon, hipoksemi veya altta yatan kronik hastalık varlığı).

Yüksek risk grubu için diğer risk faktörleri; primer tanının akut miyeloblastik lösemi (AML), kemik iliği tutulumu, önceki kemoterapi protokolü, relaps veya ikincil tümörler, C-reaktif protein

$>90 \text{ mg/L}$, trombosit sayısı $<20\ 000$, mutlak monosit sayısı <100 olarak tanımlanmıştır.¹

Düşük risk grubu olarak; nötropenin 7 gün içinde düzelmesi beklenen, eşlik eden tıbbi sorunu olmayan, karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal sınırlarda olan ve solid tümörlü olgular olarak tanımlanmıştır.²

ETİYOLOJİ

Enfeksiyon etkeni, febril nötropeni ataklarının %10-45'inde saptanır.^{1,4,9-11} Bakteriyemi kanıtlanmış enfeksiyonlar arasında en sık görülendir, diğer sık enfeksiyon türleri üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu (SYE), idrar yolu enfeksiyonu, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonudur.¹ Bakteriyel enfeksiyonlarda son yıllarda profilaktik antibiyotik kullanım sıklığının ve kateter kullanımının artması ile gram (+) etkenler daha sık görülmektedir.^{1,12} En sık gram (+) etkenler; koagülaz(-) stafilokoklar, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus* özellikle metisilin dirençli *S.aureus* (MRSA)'tur.¹² Gram(-) aerob bakterilerden *Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri, *Pseudomonas*, *Acinetobacter* en sık etkenlerdir.¹² Febril nötropenili çocuk olgularda invaziv bakteriyel enfeksiyonların %75'ten fazlasında 6 etken sorumludur, bu etkenler; *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aureginosa*, koagülaz (-) stafilokoklar, *S.aureus* ve *S.viridans*'dır.¹³⁻¹⁵ Yüksek riskli hastalarda en sık üretilen etkenler *E. coli*, *S. aureus* ve *P. aureginosa*'dır.¹⁶

Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve süresi arttıkça mantar enfeksiyonları daha sık görülmektedir. Antifungal profilaksi kullanımı öncesi en sık etkenler *Candida* türleri iken, sıklık küf mantarlarına kaymış durumdadır, bu durum daha çok kök hücre ve kemik iliği nakil hastalarında geçerlidir.² Diğer mantar türleri arasında *Aspergillus*, *Phycomycetes*, *Cryptococcus* türleri yer almaktadır.¹⁷ En sık viral etkenler arasında *herpes simpleks virüs*, *Varisella-zoster virüs* ve solunum virüsleri yer alır.¹⁸ Torres ve ark., 193 çocukta 331 febril nötropeni atağını incelemişler, atakların %57'sinde solunum virüslerini etken olarak saptamışlardır.¹⁹ Ancak 1/3 olguda bakteriyel enfeksiyonların viral

enfeksiyonlara eşlik ettiği görülmüştür. Etkenler sırasıyla *Respiratuvar sinsityal virüs (RSV)*, *Rhinovirus*, *Parainfluenza* ve *İnfluenza A*'dır.

ÖYKÜ, KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI

Enfeksiyon, febril nötropenide mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni ve acilidir. Enfeksiyon bulguları immünkompetan olgulardaki gibi uyarıcı olmadığından ateş en önemli bulgudur. Nötropenik dönemde ateşle başvuran her olguda dikkatli fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri en kısa sürede tamamlanmalıdır. Öykü, fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri aşağıda tanımlanmıştır (Tablo 1).

Ateş yüksekliği ile gelen her olgudan kan kültürleri; kateterin her lümeninden ve periferden alınmalıdır.²⁰ Kateterden alınan kanda 3 kat fazla mikroorganizma üremesi veya kateterden alınan kanda otomatik sistemde 2 saat önce üreme saptanması kateter enfeksiyonu tanısı koydurur. Yeterli miktarda kan alınarak kan kültüründe üreme oranları yükseltilebilir.²⁰ Kan kültürü ile birlikte

idrar kültürü de alınmalıdır. İdrar kültürünün çocuklarda rutinde alınması tartışmalıdır, ateş odağı bulunamayan çocuklarda idrar yolu enfeksiyonu tanısı açısından yararlı olmakla birlikte çocuklarda idrar alımındaki zorluklar nedeniyle tedavide gecikmeler ve yanlış pozitiflikler nedeniyle kafa karıştırıcı olabilmektedir.²⁰

Akciğer grafisi solunum bulguları varlığında istenmelidir.²⁰ Asemptomatik olgularda pnömoni sıklığı %5 ve altında bildirilmiştir, bu nedenle rutinde önerilmemektedir.²⁰ Nötropenik olgularda akciğer filmi bulgularının tam olarak görülmeyebileceği bilinmelidir. Gastrointestinal sistem bulguları olan olgular ultrasonografi ve gerekli hallerde bilgisayarlı tomografi (BT) ile değerlendirilir. Hiçbir odağa ait bulgusu olmayan hastalarda ≥ 5 gün febril nötropeni mevcutsa torakal ve batın BT çekilmelidir. Bilinç değişikliği olan ve meninks irritasyon bulguları olan olgulara lomber ponksiyon yapılmalı, trombositopenisi olan olgulara öncesinde trombosit transfüzyonu yapılmalıdır. İshalli olgulardan *Clostridium difficile* için örnek, kültür ve viral hücre kültürü gönderilmelidir.

TEDAVİ

ANTİBAKTERİYEL TEDAVİ

Düşük riskli olarak tanımlanan çocuk kanser hastalarında febril nötropeni tedavisi ayaktan veya hastanede başlatılıp devamı ayakta verilebilir.²⁰ Oral tedavide florokinolon, florokinolon ve amoksisilin- klavunat kombinasyonu, sefiksime kullanılabilir. Ayaktan tedavi ile hastanın hayat kalitesi artar, maliyette düşme sağlanır, tedavi başarısı oranları benzerdir, ancak hasta seçimi, ailenin doktorla iş birliği içinde olması ve hasta uyumu tedavi başarısında belirleyicidir.²⁰

Yüksek risk grubundaki nötropenik olgular, acil serviste yapılan ilk değerlendirmesi sonrası en kısa zamanda hastaneye yatırılmalı ve damar yolundan uygun ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Ampirik tedavide kullanılacak antibiyotiğe karar verirken dikkat edilmesi gereken noktalar; hastanede saptanan en sık bakteri etkenleri, antibiyotik duyarlılık paternleri, hastanın bilinen ilaç allerjisi öyküsü, önceki kemoterapi rejimi, hastanın

TABLO 1: Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Topluluğu 2010 yılı febril nötropenili olguya yaklaşım önerileri.²

1. Öyküde dikkat edilmesi gerekenler
Yeni enfeksiyon odağı
Antimikrobiyal profilaksi kullanımı
Enfeksiyona maruziyet
Daha önce kanıtlanmış enfeksiyon etkeni
Enfeksiyon dışında ateş yüksekliğine neden olabilecek nedenler
Alta yatan kronik hastalık öyküsü (DM, geçirilmiş cerrahi)
Santral venöz kateter, port kateter
Önceki kemoterapi, kemoterapide kullanılan ajanlar, kemoterapinin evresi
2. Fizik muayene
Cilt (özellikle katlantı yerleri, tırnak yatakları, kateter giriş yeri ve tüneli, varsa kemik iliği ve lomber ponksiyon girişim yerleri)
Sinüsler
Orofarinks özellikle diş etleri
Akciğer, karın bölgesi
Perine bölgesi, perianal ve labial bölgede mukozit
3. Laboratuvar incelemeleri ve görüntüleme
Tam kan sayımı
Elektrolitler, üre, kreatinin
Transaminazlar, total bilirubin
Kan kültürleri (kateter, perifer)
Enfeksiyon şüphesi olan bölgelere görüntüleme

kullandığı profilaktik antibiyotikler, dirençli bir bakteri ile kolonizasyon durumudur.

Ampirik tedavide bakterisidal özellikle *P. aeruginosa*'ya karşı etkili ve en az yan etkiye sahip bir antibiyotik seçilmelidir. Antipsödomonal etkili beta-laktam antibiyotikler ve karbapenemler ile tekli tedavinin hemodinamik instabilitesi olmayan, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu, pnömoni veya kateter enfeksiyonu düşünülmeyen olgularda ikili tedavi kadar etkin olduğu bildirilmektedir.^{1,2,20-25} Beta-laktam ve Beta-laktam+aminoglikozid ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda eşit mortalite oranları, daha düşük tedavi başarısızlık oranı, daha az yan etki ve buna bağlı olarak morbiditede azalma saptanmıştır.²¹ Başlangıç tedavisinde seçilebilecek antibiyotikler ve pediatrik dozları Tablo 2'de verilmiştir. AEHT başlangıç tedavisinde seftazidimi önermekle birlikte, gram (-) bakterilere etkinliğinin azalması ve *S. viridans*'a etkisinin az olması nedeniyle önermeyen çalışmalar da vardır.^{1,2,20,25} Ciddi beta-laktam antibiyotik allerjisi olan olgularda aztreonam kullanılabilir ancak *S. viridans* etkinliği azdır.¹

Beta-laktam antibiyotiklerin febril nötropeni tedavisinde etkinlik ve yan etkilerinin karşılaştırıldığı bir derlemede sefepim kullanılan olgularda mortalitenin daha yüksek olduğu, piperasilin-tazobaktam kullanılan olgularda mortalitenin diğer tüm beta-laktamlara göre düşük olduğu gösterilmiştir. Karbapenemlerin, diğer beta-laktam antibi-

yotiklerle karşılaştırıldığında mortaliteyi azalttığı ve yan etki sıklığının düşük olduğu görülmüştür. *C. difficile*'e bağlı ishal sıklığı daha yüksektir.^{20,26}

Zengin ve ark.nın akut lösemi tanılı 42 çocuk hastanın 72 febril nötropeni atağını incelediği ampirik tedavide, piperasilin-tazobaktam ve piperasilin-tazobaktam ve aminoglikozid kombinasyonlarının karşılaştırıldığı serisinde tedavi başarısı, tedavi başarısızlık oranları ve tedavi süreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.²⁷ Pereira ve ark.nın 57 çocuk hastanın 125 febril nötropeni atağını incelediği çalışmada, ampirik tedavide sefepim tekli tedavisi, seftriakson-amikasin kombinasyonu kadar etkili bulunmuştur, her iki grupta da major yan etki görülmemiştir.²⁸ Manji ve ark.nın antipsödomonal etkili penisilinler ile sefalosporinlerin ve aminoglikozidlerle kombinasyonunun etkinliğini karşılaştıran 41 çalışmayı kapsayan derlemesinde, antipsödomonal penisilin ve sefalosporinlerin monoterapide kullanımının karşılaştırmasında enfeksiyona bağlı mortalite, tedavi başarısızlık oranları, yan etki sıklığı ve ikincil enfeksiyon sıklığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır, ateş süresi antipsödomonal sefalosporin grubunda anlamlı uzun bulunmuştur.²⁹ Antipsödomonal penisilin ve sefalosporinlerin aminoglikozidlerle kombinasyonunun karşılaştırmasında enfeksiyona bağlı mortalite, ateş süresi, ikincil enfeksiyon ve yan etki sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur, tekrarlayan enfeksiyon sıklığı antipsödomonal penisilin ve aminoglikozid kombinasyonunda anlamlı daha sık bulunmuştur. Üçüncü kuşak sefalosporinler ve 4. kuşak sefalosporinlerin aminoglikozidli veya tek başına tedavide enfeksiyona bağlı mortalite, yan etki sıklığı, ateş süresi, ikincil enfeksiyonlar açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Karaman ve ark.nın 55 çocuk hastanın 102 febril nötropeni atağını inceledikleri çalışmada piperasilin-tazobaktam ve sefaperazon-sulbaktam tedavi başarıları benzer oranda bulunmuştur.³⁰ Demir ve ark.nın 128 çocuk hastanın 208 febril nötropeni atağını içeren sefaperazon-sulbaktam ve karbapenemleri karşılaştırdıkları çalışmada etkinlik açısından fark bulunmamıştır.³¹ Erbey ve ark.nın 24 çocuk hastayı inceledikleri çalışmada merope-

TABLO 2: Febril nötropenili olgularda başlangıç tedavisinde seçilebilecek antibiyotikler ve pediatrik dozları.²

Sefepim	50 mg/kg/doz, 3 doz (mak. doz: 2 g/doz)
Seftazidim	50 mg/kg/doz, 3 doz (mak. doz: 2 g/doz)
Meropenem	≥ 3 ay SSS enfeksiyonu dışı enfeksiyonlarda 20 mg/kg/doz, 3 doz (mak. doz: 1 g/doz) SSSenfeksiyonlarında 40 mg/kg/doz, 3 doz (mak. doz: 2 g/doz)
Piperasilin-tazobaktam	<9 ay: 80 mg/kg/doz Piperasilin, 3 doz >9 ay ve <40 kg: 100 mg/kg/doz, 3 doz Piperasilin ≥ 40 kg: 3 g Piperasilin/doz, 4 doz (mak. doz: 16 g/gün)
Vankomisin	45-60 mg/kg/gün, 3-4 doz
Metronidazol	10 mg/kg/doz, 3 doz (mak. doz: 4 g/gün)

nem ile tekli tedavi febril nötropeni tedavisinde etkili bulunmuştur.³² Öztoprak ve ark.nın 120 febril nötropeni atağını inceledikleri çalışmada piperasilin-tazobaktam ve karbapenemlerin tedavi başarısı benzer oranlarda bulunmuştur, antibiyotik değişikliği piperasilin-tazobaktam verilen grupta daha fazla yapılırken tedaviye glikopeptid, karbapenem verilen grupta daha yüksek oranda eklenmiştir, mantar enfeksiyonu sıklığı piperasilin-tazobaktam ile tedavi edilen grupta daha sık bulunmuştur.³³ Yıldırım ve ark.nın 87 febril nötropeni atağını inceledikleri çalışmada, piperasilin-tazobaktam ve karbapenemler arasında tedavi etkinliği açısından farklılık bulunmamıştır.³⁴ Çorapçıoğlu ve ark.nın 27 çocuk hastanın 50 febril nötropeni atağını incelediği serisinde, piperasilin-tazobaktam ile sefepim arasında ateş ve nötropeni süresi, maliyet açısından anlamlı fark bulunmamıştır.³⁵ Chuang ve ark.nın 95 çocuk hastanın 120 febril nötropeni atağında sefepim ve seftazidimi karşılaştırdıkları serisinde her iki ilacın etkinliği açısından anlamlı fark bulunmamıştır.³⁶ Uygun ve ark.nın piperasilin-tazobaktam ve sefepimi karşılaştırdıkları çalışmada, piperasilin-tazobaktam, sefepim kadar etkili bulunmuştur.²² Ichikawa ve ark.nın piperasilin tazobaktam ve 4. kuşak sefalosporini (sefopran) karşılaştırdıkları çalışmada ateş süresi, tedavi başarısı ve enfeksiyona bağlı mortalite açısından anlamlı fark yoktur, her iki grupta da major yan etki görülmemiştir.³⁷

Febril nötropeni tedavisinde antipsödomonal beta-laktamlar, karbapenemler ve antipsödomonal sefalosporinler arasında tedavi etkinliği benzerdir ve tekli tedavinin aminoglikozidlerle kombinasyon tedavisi kadar etkili olduğu görülmüştür. Aminoglikozidlerle kombinasyon tedavisi ile yan etki sıklığı ve maliyet artarken tedavi başarı oranları benzerdir. Sonuç olarak, çocuk kanser hastalarında febril nötropeni başlangıç tedavisinde antipsödomonal etkili beta-laktam, antipsödomonal etkili sefalosporin veya karbapenemlerle tekli tedavi başlanması önerilmektedir (1A, uygulanması kuvvetle önerilir, kuvvetli kanıtlarla desteklenmiş).²⁰

Karın ağrısı ve rektal kanaması olan olgularda anaerop etkili metronidazol, MRSA şüphesi olan

TABLO 3: AEHT'nin ampirik tedavide vankomisin eklenmesini önerdiği durumlar.²

Hipotansiyon, hemodinamik instabilite
Radyolojik olarak kanıtlanmış pnömoni
Klinik olarak santral venöz kateter enfeksiyon şüphesi
Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonu
Bilinen MRSA ve penisilin ve sefalosporin dirençli pnömokok kolonizasyonu
Vankomisin tedavisinin ampirik tedaviye eklenebileceği diğer durumlar; belirgin mukozit, afebril dönemde kinolon profilaksisi, penisilin dirençli streptokok türleri ile enfeksiyon öyküsü, α -hemolitik streptokok enfeksiyon riskini arttıran kemoterapi rejimi (Sitarabin)

durumlarda vankomisin eklenir (Tablo 3).² Başlangıç tedavisine vankomisin eklendiği durumlarda kan kültürü antibiyogramına göre duyarlı olmayan mikroorganizmalarla enfeksiyon halinde vankomisin tedavisi kesilebilir.^{2,20} Başlangıç tedavisinde glikopeptid eklenmesinin tedavi başarısını arttırmadığı ancak yan etki sıklığında artışa neden olduğu bildirilmektedir.²⁰

ANTİFUNGAL TEDAVİ

Uygun antibiyotik tedavisine rağmen 4 günden uzun süreli ateş yüksekliğinde mantar enfeksiyonu düşünülerek buna yönelik tetkikler yapıp ampirik antifungal tedavi başlanır.^{1,2} Preemptif tedavi; serum mantar belirteçlerinde (galaktomannan, β -1(3)-D glukoz testi) pozitiflik, radyolojik olarak mantar enfeksiyonunu destekleyen ve klinik olarak mantar enfeksiyonu düşündürülen bulgu varlığında antifungal tedavi başlanmasıdır. Son dönemde ampirik ve pre-emptif tedaviyi karşılaştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır, pre-emptif tedavi ile gereksiz antifungal kullanımının ve antifungal ilaçlara bağlı yan etkilerin azaltılması amaçlanmaktadır. Nötropenik hastaların yaklaşık %22-34'üne antifungal tedavi verilirken bunların sadece %4'ünde invaziv fungal enfeksiyon görülür.³⁸⁻⁴⁰ Cordonnier ve ark.nın erişkin hastalarda ampirik ve pre-emptif tedaviyi karşılaştırdıkları serisinde, sağkalım oranları sırasıyla %95,1 ve %97,3 bulunmuştur, çalışma grubunda toplam 11 ölüm gözlenmiş olup, invaziv fungal enfeksiyonlara bağlı 3 ölüm de pre-emptif gruptaki hastalarda gerçekleşmiştir.⁴¹ Her iki grup sağkalım oranları açısından karşılaştırıldığında ista-

tistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ampirik antifungal tedavi başlanan grupta antifungal kullanımı, antifungal ilaç kullanımına bağlı maliyet istatistiksel olarak yüksek bulunurken, kreatinin klerensinde azalma ampirik grupta daha sıktır, ancak istatistiksel anlamlılık yoktur. Pagano ve ark.nın hematolojik maligniteli 397 hastalık serisinde, ampirik antifungal başlanan grupta invaziv fungal enfeksiyon sıklığı ve buna bağlı ölüm oranları istatistiksel anlamlı düşüktür.⁴² Goldberg ve ark.nın 30 çalışmayı inceledikleri derlemesinde, 6 çalışmada ampirik antifungal kullanımı ile tedavisiz/plasebo grubu karşılaştırılmış, mortalitede anlamlı farklılık yokken invaziv fungal enfeksiyon sıklığı ampirik tedavi başlanan grupta anlamlı olarak düşüktür.⁴³ Lipozomal amfoterisin B ve diğer amfoterisin B türleri karşılaştırıldığında invaziv fungal enfeksiyon sıklığı ve buna bağlı mortalite lipozomal amfoterisin B verilen grupta anlamlı düşüktür, azol türevleri ile amfoterisin B'nin karşılaştırıldığı 8 çalışmanın verilerinde mortalite azol grubunda daha düşüktür. Vorikonazol ve amfoterisin B etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, vorikonazol grubunda mortalite daha yüksektir, istatistiksel anlamlı fark yoktur. Bir erişkin ve 1 pediatrik yaş grubunda yapılan çalışmalarda kaspofungin ve lipozomal amfoterisin B karşılaştırılmış, mortalitede anlamlı fark yokken kaspofungin grubunda yan etki sıklığı ve tedavinin sonlandırılmasına neden olan yan etki sıklığı anlamlı düşüktür. Çocuk kanser hastalarında ampirik ve pre-emptif tedaviyi karşılaştıran yeterli çalışma yoktur.

Antifungal tedaviye başlamadan önce, toraks ve sinüs BT, fungal seroloji ve klinik şüphe olan lezyonlardan biyopsi yapılmalıdır.² En sık etkenler *Candida* ve *Aspergillus* türleridir, uzayan ateş yüksekliklerinde *Aspergillus* türleri daha sıktır.¹ Flukonazol profilaksisi almayanlarda ampirik tedavide ilk tercih flukonazoldür. Azol profilaksisi alanlarda, invaziv *Candida* enfeksiyonlarında azalma bildirilmiştir.^{2,44,45}

Küf mantarları (en sık *Aspergillus*, *Zygomycetes*, *Fusarium*) yüksek risk grubundakilerde özellikle 10-15 günden uzun süreli ciddi nötropeni ($<100/\text{mm}^3$) olan olgularda daha sık görülmektedir.²

Azol profilaksisi alanlarda azol dirençli *Candida* türleri (*C. krusei*, *C. glabrata*), küf mantarları ile enfeksiyon riski artmaktadır, bu gruba ampirik tedavide ilk tercih antifungal amfoterisin B'dir.^{1,2} Özellikle çocukluk yaş grubunda klasik amfoterisin B tedavisinin nefrotoksisite gibi yan etkileri daha sık olduğu için lipid kompleks amfoterisin B, azol türevleri (itrokonazol, vorikonazol) ve ekino-kandinler (kaspofungin) tercih edilir, bu antifungallerle amfoterisin B ile benzer etkinlik, daha az yan etki bildirilmektedir.² Ancak vorikonazolün maya mantarlarına etkisinin az olması nedeniyle ilk tercih değil, güvenli bir alternatif olduğu bildirilmektedir.^{2, 46}

"4th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL4)" bildirisinde lösemi ve allojenik KİT hastalarında geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinden 96 saat sonra devam eden ateş yüksekliğinde ampirik antifungal tedavi başlanması önerilmektedir, ilk tercih lipozomal amfoterisin B ve kaspofungindir. Pre-emptif tedavi ile ilgili çocuklarda yeterli veri yoktur.⁴⁷ İnvaziv fungal enfeksiyonlara yönelik tanıda kan kültürü, >1 galaktomannan testi pozitifliği, toraks BT'de bulgu varlığında buna yönelik görüntüleme önerilmektedir. Yapılan tetkiklerde bulgu yoksa küf mantarlarına yönelik profilaksiye devam edilmesi veya ampirik olarak küf mantarlarına karşı etkili antifungal tedavi başlanması, kültürde üreme saptanırsa antifungal duyarlılığa göre antifungal ilaç başlanması, galaktomannan testinde birden fazla pozitiflik saptanıp toraks BT'de bulgu yoksa pre-emptif antifungal tedavi başlanması veya küf mantarlarına yönelik profilaksi alanlarda yine küf mantarlarına karşı etkili başka bir ilaçla değiştirilmesi önerilir. Toraks BT'de bulgu varsa küf mantarlarına etkili antifungal ilaç başlanması ve invaziv yöntemler açısından değerlendirilmesi önerilmektedir.

İnvaziv aspergillozis tedavisinde lipid kompleks amfoterisin B (BII), lipozomal amfoterisin B (BI), vorikonazol(AI) intravenöz (iv) tedavisi, dirençli enfeksiyonlarda kombinasyon tedavisi (CIII) önerilmektedir. Santral sinir sistemi tutulumunda vorikonazol tercih edilir, böbrek fonksiyonlarında bozukluk varsa oral vorikonazol

kullanılmalıdır. İnvaziv *Candida* enfeksiyonlarında ve kandidemide lipid kompleks amfoterisin B (CII), kaspofungin (BII), flukonazol (BII), lipozomal amfoterisin B (BII), mikafungin (BII) ve vorikonazol (BII) önerilmektedir. Mukormikoz tedavisinde lipid kompleks amfoterisin B (BII), lipozomal amfoterisin B (BII), posakonazol (CIII) ve kombinasyon tedavisi (CIII) önerilir, santral sinir sistemi tutulumunda ve böbrek fonksiyonlarında bozulma varsa lipozomal amfoterisin B tercih edilir. Sistemik mantar enfeksiyonlarda etkenlere göre tedaviye seçilecek ilaçlar Tablo 4'te, antifungal ilaçların önerilen pediatrik dozları Tablo 5'te verilmiştir.

Allojeneik KİT hastalarında nötropenik fazda birincil profilakside flukonazol, itrokanazol, lipozomal amfoterisin B ve vorikonazol önerilmektedir, lipozomal amfoterisin B ve mikafungin de kullanılabilir. KİT hastalarında engrafman sonrası greft versus host hastalığı (GVHH) gelişmediyse antifungal profilaksiye immün yanıt oluşuncaya kadar devam edilmesi, GVHH gelişen hastalarda maya ve küf mantarlarına karşı etkili posakonazol, itrakonazol ve vorikonazol önerilmektedir. Lösemi hastalarında birincil profilakside itrakonazol, flukonazol, lipozomal amfoterisin-B ve >12 yaş çocuklarda posakonazol birincil profilakside kullanılabilir.

"European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease(ESCMID)" 2010 *Candida* kılavuzunda, kandidemide ve invaziv *Candida* enfeksiyonlarında santral venöz kateter varsa çıkarılması, lokal epidemiyolojik faktörlerin değerlendirilmesi, flusitozin ile kombinasyon tedavisi ve tüm hastaların göz tutulumu açısından muayenesi önerilirken, flukonazol ve amfoterisin B kombinasyonunun tedavi etkinliğini arttırmadığı bildirilmektedir. Ampirik tedavide lipozomal amfoterisin B (AI), kaspofungin (AI), flukonazol (BI), amfoterisin B deoksikolat (BI), mikafungin (BII) ve lipid kompleks amfoterisin B(CII) önerilmektedir.⁴⁸

Uzamış febril nötropenili olgularda mantar enfeksiyonlarına yönelik sinüs ve toraks BT çekilmelidir.² Toraks BT'de halo işareti olsun/olmasın makronodüller varsa *Aspergillus* enfeksiyonunun erken bulgusudur, halo işareti nodül etrafındaki

TABLO 4: Sistemik mantar enfeksiyonlarında etkenlere göre tedavide ilk tercih antifungaller ve kanıt düzeyleri.⁴⁷

a) İnvaziv Aspergillozis tedavisinde ilk tercih antifungal ilaçlar	
Antifungal ilaç	Kanıt düzeyi
Amfoterisin B lipid kompleks	B II
Lipozomal amfoterisin B	BI ¹
Vorikonazol (IV)	AI1
Kombinasyon tedavisi	C III
b) Kandidemi/ İnvaziv Kandidiyazis tedavisinde ilk tercih antifungal ilaçlar	
Antifungal ilaç	Kanıt düzeyi
Amfoterisin B lipid kompleks	C II
Kaspofungin	B II
Flukonazol	B II
Lipozomal amfoterisin B	B II
Mikafungin	B II
Vorikonazol	B II
c) Mukormikoz tedavisinde ilk tercih antifungal ilaçlar	
Antifungal ilaç	Kanıt düzeyi
Amfoterisin B lipid kompleks	B II
Lipozomal amfoterisin B	B II
Posakonazol	C III
Kombinasyon	C III

¹Santral sinir sistemi enfeksiyonlarında vorikonazol (IV), böbrek yetmezliğinde oral vorikonazol tercih edilir.

TABLO 5: Antifungal ilaçların pediatrik dozları.⁴²

Flukonazol	8-12 mg/kg/gün iv/po
İtrokanazol	5 mg /kg/gün
Posakonazol	800 mg /gün >12 yaş çocuklarda
Vorikonazol	<13 yaş 14 mg/kg/gün >12 yaş 400 mg/gün
Kaspofungin	1. gün 70 mg/m ² /gün, devam tedavisi 50 mg/m ² /gün
Mikafungin	2-4 mg/kg iv
Lipozomal Amfoterisin B	3-5 mg/kg/gün iv
Amfoterisin B Lipid Kompleks	5 mg/kg/gün iv

ödem veya kan birikimine bağlı görülür.^{2,49-52} Daha geç bulgular arasında nodüler, periferik, multipl kaviter lezyonlar yer alır ve genellikle kemik iliğinde düzelme olduktan sonra belirir.⁵ Toraks BT'de halo işareti saptanan nötropenik olgulara pre-emptif antifungal tedavi başlanarak yaşam süresinde uzama sağlandığı bildirilmektedir.⁵¹

Kan belirteçleri arasında β-1(1-3)- D glukon testi *Candida* türleri, *Aspergillus* türleri ve *Fusarium* (*Zigomycetes* ve *Cryptococcus* türleri hariç) türleri

için özellikle AML ve MDS hastalarında %90'lara varan duyarlılık ve >%95 özgünlük bildirilmektedir.⁵³⁻⁵⁵ *Streptococcus pneumoniae* ve *P.aureginosa* ile çapraz reaksiyon verebilir. Antibiyotik kullanımı; sefepim, piperasilin-tazobaktam ve meropenem ile tedavi yanlış pozitifliğe neden olabilir. Çocuk hastalarda kullanımı ile bilgiler yetersizdir.

Galaktomannan testi *Aspergillus* türleri ve *Penicillium* türlerinde tarama amaçlı kullanılır, ancak β -1(1-3)-D glukoz testine göre düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir.² Beta-laktam ve laktamaz inhibitörü (Piperasilin-tazobaktam vb.) antibiyotik kullanımı, *Penicillium marneffe* ve *Cryptococcus neoformans* ile çapraz reaksiyon ve çocukluk çağında süt bazlı beslenme ve bifidium yanlış pozitifliğe, antifungal profilaksi yanlış negatifliğe neden olabilir.^{2,47} Castagnola ve ark.nın invaziv fungal enfeksiyon açısından riskli 119 çocuk hastanın 195 febril nötropeni atağında galaktomannan testinin sırasıyla yalancı pozitiflik, yalancı negatiflik, gerçek negatiflik, özgüllük ve duyarlılık oranları %1,5, %8, %87, 0,32 (%95 GA 0,14-0,55), 0,98 (%95 GA 0,95-1,00) bulunmuştur.⁵⁶ Pfeiffer ve ark.nın 27 çalışmalık derlemesinde, duyarlılık 0,76 (%95 GA 0,62-0,87), özgünlük 0,86 (%95 GA 0,68-0,95) bulunmuştur.⁵⁷ Çocuklarda galaktomannan için önerilen cutt-off değeri 0,5'tir. Beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda ve bronkoalveolar lavaj (BAL)'da galaktomannan invaziv *aspergillozis* tanısında yardımcıdır, BOS'ta ve BAL'da cut-off değerleri sırasıyla 0,5 ve 1,0'dir.

Kültürde mantar üremesi saptanan olgularda mutlaka antifungal duyarlılık çalışılmalı ve buna göre tedavi planlanmalıdır, her mantar türünde ve her antifungal için minimal inhibisyon konsantrasyonu (MİK) değeri farklıdır, bu değerlere 'Mycooses Online' adlı internet sitesinden ulaşılabilmektedir.

ANTİVİRAL TEDAVİ

KİT yapılan ve ALL indüksiyon tedavisi verilen hastalar herpes virüsler açısından seropozitifse tedavi süresince asiklovir profilaksisi verilmelidir.³ Solunum bulguları olan olgular respiratuvar virüsler açısından taranmalı, yıllık influenza aşılı yapılmalıdır. İnfluenza aşılama serolojik yanıt en iyi son kemoterapiden 7 gün sonra veya bir sonraki kemoterapiden 14 gün önce aşı yapılırsa elde edilir.³ Klinik olarak influenzadan şüphe ediliyorsa buna yönelik testler sonuçlanıncaya kadar ampirik olarak oseltamavir veya zanamavir tedavisi başlanmalıdır.

ÜLKEMİZDE FEBRİL NÖTROPENİDE SUT UYGULAMALARI

Febril nötropenide ampirik antibiyotik kullanımında standart doz ve sürelerinin aşılması durumunda ilaç direnç gelişimi, ilaç toksisitelerinin ortaya çıkması ve hastalığın kontrol altına alınmaması ve ciddi farmoekonomik kayıplar oluşması nedeniyle bu doz ve sürelerin aşılması durumunda 'Endikasyon ve Güvenlik Formu'nun Enfeksiyon

TABLO 6: Febril nötropenide kullanılan başlıca ilaçların standart dozları.

Amikasin: 1x1 g	Amfoterisin B Lipid Kompleksi: 5 mg/kg/g iv
İmipenem: 4x500 mg	Amfoterisin B Kolloidal Dispersiyon: 1-6 mg/kg/g iv
Meropenem: 3x1 g	Lipozomal Amfoterisin B: 1-5 mg/kg/g iv
Metronizadol: 4x500 mg	Flukonazol: 1x400 mg
Pipirasalin-Tazobaktam: 4x4,5 g	İtrakonazol: 1x100-400 mg/g oral ya da 200-400 mg/g iv
Sulbaktam-Ampisilin: 4x1,5 g	Kaspofungin: İlk gün 70 mg yüklemeyi takiben 50 mg/g
Sefepim: 2x2 g	Vorikonazol: İlk gün 2x6 mg/kg iv yükleme takiben 2x4 mg/kg iv ya da 2x200 mg oral idame
Seftazidim: 3x2 g	Asiklovir: 3x6,2 mg/kg (zonazosterde 3x10 mg/kg)
Teikoplanin: 1x12 mg/kg yüklemeyi takiben 1x6 mg/kg/g idame	Gansiklovir: 2x5 mg/kg (idame 1x5)
Vankomisin: 2x1 g	Valasiklovir: VZV için 3x1 g, HSV için 2x500 mg oral
Amfoterisin B: 1-1,2 mg/kg iv	Valgansiklovir: 2x900 mg (idame 1x900)
Sefoperazon/Sulbaktam: 2x2 g	

Hastalıkları Uzmanı tarafından onaylanması gerekmektedir, aksi takdirde ilaç geri ödemesi Sosyal Güvenlik Kurumu tarafından yapılmamaktadır. Febril nötropeniye kullanılan başlıca ilaçların standart dozları Tablo 6'da verilmiştir.

Sonuç olarak febril nötropeni, solid ve hematolojik malignitelerde hâlen en önemli mor-

bidite ve mortalite nedenidir. Erken tanı ve tedavi hayat kurtarıcıdır. Erişkinlerde çok sayıda çalışma yapılırken febril nötropeni tedavisi ile ilgili çocuk çalışmaları ve çocuk kılavuzları yetersizdir. Çocuk kanser hastalarında febril nötropeni tedavisinde yapılacak daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Palazzi DL. The use of antimicrobial agents in children with fever during chemotherapy-induced neutropenia: the importance of risk stratification. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(10): 887-90.
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011;52(4):e56-93.
- Koh AY, Pizzo PA. Infectious complications in pediatric cancer patients. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p.1190.
- Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Fioredda F, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2007; 45(10):1296-304.
- Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64(2):328-40.
- Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982;72(1):101-11.
- Sarıbeyoğlu Tuğrul E, Akçay A. [Febrile neutropenia in pediatric hematology and oncology: descriptions and management]. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2009;5(1):120-30.
- Kebudi R. [Diagnosis and treatment of febrile neutropenia in children & studies conducted in Turkey]. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2009;5(4):145-56
- Badiei Z, Khalesi M, Alami MH, Kianifar HR, Banihashem A, Farhangi H, et al. Risk factors associated with life-threatening infections in children with febrile neutropenia: a data mining approach. *J Pediatr Hematol Oncol* 2011; 33(1):e9-e12.
- Bakhshi S, Padmanjali KS, Arya LS. Infections in childhood acute lymphoblastic leukemia: an analysis of 222 febrile neutropenic episodes. *Pediatr Hematol Oncol* 2008;25(5): 385-92.
- Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30(Suppl 1):S51-9.
- El-Mahallawy HA, El-Wakil M, Moneer MM, Shalaby L. Antibiotic resistance is associated with longer bacteremic episodes and worse outcome in febrile neutropenic children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(2):283-8.
- Santolaya ME, Farfán MJ, De La Maza V, Coaña M, Santelices F, Alvarez AM, et al. Diagnosis of bacteremia in febrile neutropenic episodes in children with cancer: microbiologic and molecular approach. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(11):957-61.
- Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31(9):623-9.
- Meckler G, Lindemulder S. Fever and neutropenia in pediatric patients with cancer. *Emerg Med Clin North Am* 2009;27(3):525-44.
- Santolaya ME, Alvarez AM, Aviles CL, Becker A, King A, Mosso C, et al. Predictors of severe sepsis not clinically apparent during the first twenty-four hours of hospitalization in children with cancer, neutropenia, and fever: a prospective, multicenter trial. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27(6):538-43.
- Pizzo PA, Walsh TJ. Fungal infections in the pediatric cancer patient. *Semin Oncol* 1990; 17(3 Suppl 6):6-9.
- Fisher BT, Alexander S, Dvorak CC, Zaoutis TE, Zerr DM, Sung L. Epidemiology and potential preventative measures for viral infections in children with malignancy and those undergoing hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(1):11-5.
- Torres JP, Labraña Y, Ibañez C, Kasaneva P, Farfán MJ, De la Maza V, et al. Frequency and clinical outcome of respiratory viral infections and mixed viral-bacterial infections in children with cancer, fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(9):889-93.
- Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and/or Undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol* 2012;30(35):4427-38.
- Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD003038.
- Uygun V, Karasu GT, Ogunc D, Yesilipek A, Hazar V. Piperacillin/tazobactam versus cefepime for the empirical treatment of pediatric cancer patients with neutropenia and fever: a randomized and open-label study. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53(4):610-4.
- Simon A, Lehrnbecher T, Bode U, Groll AH, Tramsen L, Wieland R, et al. Piperacillin-tazobactam in pediatric cancer patients younger than 25 months: a retrospective multicenter survey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26(11):801-6.
- 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(3):177-86.
- Viscoli C, Cometta A, Kern WV, Bock R, Paesmans M, Crokaert F, et al. Piperacillin-tazobactam monotherapy in high-risk febrile and neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect* 2006;12(3):212-6.
- Paul M, Yahav D, Bivas A, Fraser A, Leibovici L. Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(11):CD005197.
- Zengin E, Sarper N, Kılıç SC. Piperacillin/tazobactam monotherapy versus piperacillin/tazobactam plus amikacin as initial empirical therapy for febrile neutropenia in children with acute leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2011; 28(4):311-20.
- Pereira CA, Petrilli AS, Carlesse FA, Luisi FA, da Silva KV, de Martino Lee ML. Cefepime monotherapy is as effective as ceftriaxone plus amikacin in pediatric patients with cancer and high-risk febrile neutropenia in a randomized comparison. *J Microbiol Immunol Infect* 2009;42(2):141-7.

29. Manji A, Lehrnbecher T, Dupuis LL, Beyene J, Sung L. A meta-analysis of anti-pseudomonal penicillins and cephalosporins in pediatric patients with fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(4):353-8.
30. Karaman S, Vural S, Yildirmak Y, Emecen M, Erdem E, Kebudi R. Comparison of piperacillin tazobactam and cefoperazone sulbactam monotherapy in treatment of febrile neutropenia. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58(4):579-83.
31. Demir HA, Kutluk T, Ceyhan M, Yağcı-Küpeli B, Akyüz C, Cengiz B, et al. Comparison of sulbactam-cefoperazone with carbapenems as empirical monotherapy for febrile neutropenic children with lymphoma and solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol* 2011;28(4):299-310.
32. Erbey F, Bayram I, Yilmaz S, Tanyeli A. Meropenem monotherapy as an empirical treatment of febrile neutropenia in childhood cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010;11(1):123-6.
33. Oztoprak N, Piskin N, Aydemir H, Celebi G, Akduman D, Keskin AS, et al. Piperacillin-tazobactam versus carbapenem therapy with and without amikacin as empirical treatment of febrile neutropenia in cancer patients: results of an open randomized trial at a university hospital. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40(8):761-7.
34. Yildirim I, Aytaç S, Ceyhan M, Cetin M, Tuncer M, Cengiz AB, et al. Piperacillin/tazobactam plus amikacin versus carbapenem monotherapy as empirical treatment of febrile neutropenia in childhood hematological malignancies. *Pediatr Hematol Oncol* 2008;25(4):291-9.
35. Chuang YY, Hung IJ, Yang CP, Jaing TH, Lin TY, Huang YC. Cefepime versus ceftazidime as empiric monotherapy for fever and neutropenia in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(3):203-9.
36. Ichikawa M, Suzuki D, Ohshima J, Cho Y, Kaneda M, Iguchi A, et al. Piperacillin/tazobactam versus ceftazidime for the empirical treatment of pediatric cancer patients with febrile neutropenia. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(7):1159-62.
37. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356(4):348-59.
38. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, 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(10):764-71.
39. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004;351(14):1391-402.
40. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, Vekhoff A, Farhat H, Suarez F, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2009;48(8):1042-51.
41. Pagano L, Caira M, Nosari A, Cattaneo C, Fanci R, Bonini A, et al. The use and efficacy of empirical versus pre-emptive therapy in the management of fungal infections: the HEMA e-Chart Project. *Haematologica* 2011;96(9):1366-70.
42. Goldberg E, Gafter-Gvili A, Robenshtok E, Leibovici L, Paul M. Empirical antifungal therapy for patients with neutropenia and persistent fever: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2008;44(15):2192-203.
43. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007;356(4):335-47.
44. Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A, Hamaki T, Suguro M, Arai C, et al. Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. *Cancer* 2000;89(7):1611-25.
45. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, et al.; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346(4):225-34.
46. Castagnola E, Cesaro S, Dalle J, Engelhard D, Hope W, Lehrnbecher T, et al. ECIL 4-Pediatric Group Considerations for Fungal Diseases and Antifungal Treatment in Children. Presented at: 4th European Conference on Infections in Leukaemia. Geneva, Switzerland, 8-10 Sep 2011. p.59.
47. Hope WW, Castagnola E, Groll AH, Roilides E, Akova M, Arendrup MC, et al; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(7):38-52.
48. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, Couaillier JF, Durand C, Cuisenier B, et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997;15(1):139-47.
49. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, Casasnovas O, Denning DW, Mannone L, 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(1):253-9.
50. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, Stark P, Durand C, Lortholary O, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis* 2007;44(3):373-9.
51. Kuhlman JE, Fishman EK, Siegelman SS. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: characteristic findings on CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis. *Radiology* 1985;157(3):611-4.
52. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, Kantarjian H, Saeki F, Ridge RJ, 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(2):199-205.
53. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, Vazquez J, Pappas PG, Saeki F, 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(5):654-9.
54. Senn L, Robinson JO, Schmidt S, Knaup M, Asahi N, Satomura 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(6):878-85.
55. Castagnola E, Furfaro E, Caviglia I, Licciardello M, Faraci M, Fioredda F, et al. Performance of the galactomannan antigen detection test in the diagnosis of invasive aspergillosis in children with cancer or undergoing haemopoietic stem cell transplantation. *Clin Microbiol Infect* 2010;16(8):1197-203.
56. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006;42(10):1417-27.