

# 急性白血病人化學治療後之嗜中性球低下併發燒的回溯性研究

裴松南 王銘崇 黃英彥<sup>1</sup> 馬銘君 郭景元

高雄長庚醫院 內科部血液腫瘤科 長庚大學

<sup>1</sup>高雄長庚醫院 放射腫瘤科 長庚大學

## 摘要

嗜中性球低下併發燒是癌症病人在化學治療後最重要的併發症，需即時的給予廣效性抗生素治療。我們針對急性白血病人在接受化學治療後發生嗜中性球低下併發燒作回溯性研究，分析其感染部位、培養結果及對抗生素的反應。在13個月中共發生87次事件，常見感染的地方有口腔黏膜（40%）、不明部位（33%）及腸胃道（15%）。主要使用的抗生素為 piperacillin, ceftazidime 和 cefepime 併用或不併用 aminoglycoside，三天內可退燒的比例依序為 41%、35%、33%，並無統計學上的差別(p=0.80)。在87次發燒中有32次培養結果為陽性，陽性率為36.8%，培養出的菌種依次為革蘭氏陰性菌65.6%，革蘭氏陽性菌21.9%，黴菌9.4%；單一致病菌最多的是大腸桿菌有11次（34.4%）。因感染而死亡的病例有三例（3.4%），其中兩例為血行黴菌感染。我們的研究顯示急性白血病人化學治療後發生嗜中性球低下併發燒最常見的感染部位為口腔黏膜，感染菌種以革蘭氏陰性菌為主，對於目前常用的三種經驗性抗生素治療的成效在統計上沒有顯著差異。

關鍵詞：嗜中性球低下併發燒 ( Febrile neutropenia )

急性白血病 ( Acute leukemia )

化學治療 ( Chemotherapy )

台灣 ( Taiwan )

## 引言

嗜中性球低下併發燒是血液科癌症病患在接受化學治療後常見的併發症。傳統上，經驗性使用廣效性靜脈注射抗生素是主要的治療方式，但近年來依危險分級 ( risk-based ) 的治療方針已成

新的趨勢<sup>1</sup>，針對病人的年齡、全身性疾病、不同的癌症及嗜中性球低下的程度及時間分成高或低危險群而給予靜脈或口服抗生素。急性白血病是被歸在嗜中性球低下程度嚴重及低下時間長的高危險群，如何給予適當的抗生素，是很重要的課題。

在1960至1970年代此類感染的致病菌大多為革蘭氏陰性菌，尤其是綠膿桿菌是主要的菌種<sup>2</sup>，這樣的結果使往後的治療準則皆以可治療綠膿桿菌的抗生素為主要選擇。在歐美，這三十年來革蘭氏陽性菌有逐漸增多的趨勢，這可能和口服fluoroquinolone的預防性投與及高劑量化療所引起的黏膜炎(mucositis)有關<sup>2</sup>。台灣的研究則顯示此類感染仍以革蘭氏陰性菌為主<sup>3-5</sup>，不過相關文獻並不多，且均是中北部的資料，南台灣尚無相關的報告。

Piperacillin 合併amikacin 使用是本院血液腫瘤科十年來對嗜中性球低下併發燒使用最多的經驗性抗生素。近年來各國對於此類感染訂出的治療準則中還包含了第三、四代cephalosporin 及carbapenem 類抗生素<sup>1,15</sup>，這樣新的組合是否改變了治療成效在台灣尚未被報告過。本研究主要針對急性白血病病人在接受化學治療後發生嗜中性球低下併發燒，分析其感染部位、培養結果及對各種經驗性抗生素治療的反應做整理。

## 材料與方法

從2003年8月至2004年8月止，由十八歲以上的住院病人中，找出急性白血病的病人，從病歷中做回溯性研究。納入條件為：化學治療引起的嗜中性球低下併發燒(febrile neutropenia)；定義嗜中性球低下為嗜中性球數目 $< 500/\text{cmm}$ ；發燒為耳溫大於 $38^{\circ}\text{C}$ 超過1小時或單次 $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ ；且發燒當時的嗜中性球已低於 $500/\text{cmm}$ 或於24小時內低於 $500/\text{cmm}$ 。排除條件為：壹、非化學治療引起的嗜中性球低下併發燒；貳、輸血相關的發燒。

治療效果的評估：壹、使用抗生素後72小時內退燒(耳溫不超過 $37.5^{\circ}\text{C}$ )且之後72小時未再發燒定義為臨床有效(clinical response)；貳、治療失敗(treatment failure)定義為未在72小時內退燒、更換抗生素或死亡。

臨床懷疑的感染源(infection focus)：依照臨床照顧醫師於發燒三天內在病歷上所記載的可能感染部位。

背景：對於化學治療後的嗜中性球低下，並無預防性抗生素的投與。對此類病人每天至少量

表一：化學治療後嗜中性球低下併發燒病人的臨床資料  
(37個病人、87次事件)

	中位數 (範圍)
年齡	37 (18-66)
性別 (男:女)	17:20
疾病 (AML:ALL:APL:biphenotype leukemia)	26:7:3:1
G-CSF 使用 (無:有)	40:47
中央靜脈導管 (PortA:PICC:nil)	62:5:20
發燒天數	4 (1 to >30)
嗜中性球最低點	0 (0-300)
嗜中性球低下天數	17 (5 to >30)
發燒時嗜中性球數目	20 (0 to 1500)
發燒前嗜中性球低下天數	4 (-1 to 24)
化療種類 (不含 cytarabine : 標準劑量 cytarabine : 高劑量 cytarabine) <sup>**</sup>	18:19:50

縮寫：ALL: acute lymphoblastic leukemia; AML: acute myeloid leukemia; APL: acute promyelocytic leukemia; PICC: peripheral inserted central catheter

<sup>\*\*</sup>標準劑量 cytarabine :  $100\text{mg}/\text{m}^2$ ，高劑量 cytarabine :  $\geq 1\text{gm}/\text{m}^2$

兩次耳溫，而在體溫升高的病人，其感染評估包括了每天的病史詢問、身體檢查、每週至少二至三次的全血球計數、肝腎功能、胸部X光及血液培養，並針對可能的感染源做進一步的檢查，同時投與經驗性抗生素，包括piperacillin, ceftazidime, cefepime 及 carbapenem 類併用或不併用 aminoglycoside。而本院在本研究期間並無進行自體或異體骨髓移植。

各相關因素之臨床治療有效率的比較採用卡方檢定 (Chi-square)，統計軟體為 SPSS 12.0。

## 結果

共37個接受治療的白血病病患在此13個月內發生87次嗜中性球低下併發燒，基本資料如表一，其中以急性骨髓性白血病病例最多，佔了70.3%；平均發燒的時間為4天；嗜中性球的最低點為零，嗜中性球低下的時間從5天到大於30天，中間值為17天；而有中心靜脈導管(包括Port-A及peripheral inserted central catheter)放置的病人佔了7成7的比率。

临床上懷疑的感染源如表二所示，有33% (29/87) 找不到感染源，而找得到感染源最多的是

表二：嗜中性球低下併發燒的感染部位與治療效果

感染部位	發生次數 (比率)	臨床有效次數	有效比率
不明部位	29 (33.3%)	11	37.9%
口腔黏膜感染	35 (40.2%)	13	36.1%
腸炎	13 (14.9%)	3	23.1%
肺炎	7 (8.0%)	0	0%
蜂窩性組織炎	6 (6.9%)	3	50.0%
靜脈導管感染	5 (5.7%)	2	40.0%
肛門周圍感染	3 (3.4%)	1	33.3%
泌尿道感染	1 (1.1%)	1	100%

共有七次事件有超過一處的感染源

表三：各種抗生素組合能達到臨床上有效的比例

抗生素組合	事件次數 (比例)	有效次數 (比例)
Piperacillin + aminoglycoside*	41 (47%)	17 (41%)
Ceftazidime ± aminoglycoside*	26 (30%)	9 (35%)
Cefepime ± aminoglycoside*	12 (14%)	4 (33%)
Carbapenem	1 (1%)	1 (100%)
Glycopeptide <sup>#</sup> + anti G(-) antibiotics	6 (7%)	2 (33%)
Total	87 (100%)	33 (38%)

\*aminoglycoside: amikacin or gentamicin

<sup>#</sup>glycopeptide: vancomycin or teicoplanin

口腔內黏膜感染，有35例(40%)，其次是腸炎13例(15%)，超過一個疑似感染源的則有7例(8%)。各感染部位對抗生素治療的效果並無差別。

使用最多的經驗性抗生素為piperacillin加上aminoglycoside共41次，佔了47%；其次為ceftazidime ± aminoglycoside用了26次，佔了30%的比例；而cefepime ± aminoglycoside也用了12次，佔14%。可以在3天之內退燒而達到臨床有效(clinical response)的，在全部87次中有33次(38%)。比較piperacillin-base, ceftazidime-base, 及cefepime-base的組合，有效的比例依序為41%、35%及33%，並無統計學上的差別(p=0.80)。詳如表三。

分析治療效果的影響因素，詳如表四。年齡、疾病、有無菌血症、有無中央靜脈導管放置、有無使用G-CSF等均無統計學上的意義。嗜中性球低至小於100/cmm的病人相較大於100/cmm的病人也沒有較差的臨床反應。關於化療藥物的影響，基於骨髓性白血病佔多數且高劑量cytarabine會造成黏膜傷害的考慮，分成不含

cytarabine，標準劑量cytarabine(100mg/m<sup>2</sup>)及高劑量cytarabine(≥1gm/m<sup>2</sup>)三組來分析，其中以高劑量cytarabine佔了57%(50/87)，標準劑量cytarabine佔21.8%(19/87)，不含cytarabine組佔20.7%(18/87)；不過各組發生感染的部位沒有差別(資料未顯示)，對經驗性抗生素臨床有效(clinical response)的比例也無統計學上的意義(p=0.99)。

在87次嗜中性球低下併發燒中，產生嚴重併發症的有六次，佔了6.9%。這些嚴重併發症包括了休克兩例、不明原因心室頻脈(ventricular tachycardia)一例及死亡三例，而感染相關的致死率(mortality)則為3.4%(3/87)，詳細資料如表五。

微生物培養陽性的有32次(36.8%)，包括30次血液培養，一次食道組織培養及一次支氣管沖洗液培養。革蘭氏陰性菌佔65.6%(21/32)，革蘭氏陽性菌21.9%(7/32)，黴菌9.4%(3/32)，厭氧菌3.0%(1/87)；單一菌種分析上，最多的病原菌為大腸桿菌(*Escherichia coli*)，佔了11例(34.4%)，包括一次ESBL(extended-spectrum

表四：各種因素和臨床治療有效的關係

	次數	有效次數	有效比率	p 值
年齡				0.17
< 50	70	29	41.4%	
≥ 50	17	4	23.5%	
疾病				0.14
AML	66	26	39.4%	
ALL	14	6	42.9%	
APL	6	0	0%	
Biphenotypic	1	1	100%	
G-CSF 使用				0.71
無	40	16	40.0%	
有	47	17	36.2%	
菌血症				0.27
無	57	24	42.1%	
有	30	9	30%	
中央靜脈導管				0.45
無	20	6	30.0%	
Port A	62	24	38.7%	
PICC	5	3	60.0%	
嗜中性球低點				0.72
≤ 100	85	32	37.6	
> 100	2	1	50%	
化療種類				0.99
不含AraC	18	7	38.9%	
標準劑量AraC	19	7	36.8%	
高劑量AraC	50	19	38.0%	

aminoglycoside: amikacin or gentamicin  
 †glycopeptide: vancomycin or teicoplanin

表五：六次有嚴重併發症的詳細資料

性別	嚴重併發症	感染部位	致病菌	白血病	化療藥物	抗生素	敏感試驗
1 男	休克	不明	<i>Escherichia coli</i>	AML, CR	HD AraC	CAZ, AN	有效
2 女	休克	肺炎	不明	AML, CR	HD AraC	CAZ, AN then CAZ, Teico	不明
3 男	心律不整*	腸胃炎	<i>Escherichia coli</i>	AML, CR	HD AraC	PIP, AN then IMP, Teico	PIP 無效 AN 有效
4 女	死亡	不明	<i>Aeromonas hydrophilia</i>	APL, NR	Mito, VP16, Dexan	PIP, AN	有效
5 男	死亡	不明	<i>Candida tropicalis</i>	AML, ID	Ida, AraC	CAZ, AN, Teico	無效
6 女	死亡	不明	<i>Candida tropicalis</i>	AML, CR	HD AraC	PIP, AN then Mepem, Teico	無效

\*心室頻脈(VT)，無電解質不平衡

縮寫：AML: acute myeloid leukemia; APL; acute promyelocytic leukemia; AN: amikacin; AraC: cytarabine; CAZ: ceftazidime; CR: complete remission; Dexan: dexamethasone; HD: high dose; ID: initial diagnosis; Ida: Idarubicin; IMP: imipenem; Mito: mitoxantrone; Mepem: meropenem; NR: Non-remission; PIP: piperacillin; Teico: teicoplanin; VP16: etoposide

beta-lactaminase) 菌種；而革蘭氏陽性菌中，以金黃色葡萄球菌為多，發生了3次，包括一次 ORSA (oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*)。黴菌感染中有兩例為 *Candida tropicalis* 菌血症，兩例均死亡，另一例為食道侵入性白色念珠菌感染，經 fluconazole 治療後痊癒。詳細資料如表六。

就菌種及臨床有效比率來分析，革蘭氏陰性菌感染的臨床有效率為42.9% (9/21)，革蘭氏陽性菌的臨床有效率為0% (0/7)，沒有培養結果的臨床有效率為43.6% (24/55)。革蘭氏陽性菌感染的治療效果是比較差的，這有趨近統計學上的意義 (p=0.08)。但這幾次感染並未發生嚴重的併發症如休克、器官衰竭或死亡。另外革蘭氏陽性菌血症和中央靜脈導管的放置與否並無統計學上相關(資料未顯示)。

利用32次陽性培養的抗生素敏感試驗結果與臨床反應做比較，結果如表七，所給予的抗生素是無效的11次中，全部不能在三天內退燒；而使用的抗生素是有效的21次中，只有9次可以退燒，其他12次皆失敗，甚至於有三次有嚴重的併發症包括了休克、心室頻脈及死亡各一，這三例所使用的抗生素及菌種列於表五之第1,3,4位病人。

## 討論

嗜中性球低下併發燒 (febrile neutropenia) 是急性白血病人接受化學治療後最主要的併發

症，在1970年代綠膿桿菌是此類感染的主要致病菌<sup>2</sup>，故抗綠膿桿菌的 $\beta$ -lactam類藥物便成爲主流治療。大部分的臨床試驗發現各種抗綠膿桿菌的抗生素選擇組合都有相似的治療效果<sup>7,8,9,10,14</sup>，我們的研究也顯示piperacillin-base、ceftazidime-base及cefepime-base的組合有相似的臨床治療效果。但Elting等人的報告則顯示退燒速度會有不同<sup>6</sup>；imipenem明顯會比cef-

tazidime有較短的發燒天數(5天vs7天)；他們並推測降階治療(step-down care)可能可以縮短住院天數，減少病人痛苦及降低醫療支出。

在1990年代後，歐洲的綠膿桿菌菌血症(bacteremia)的比例即明顯下降<sup>11,12</sup>；我們的研究在30次菌血症中只有一次爲綠膿桿菌，也符合這項觀察。而fluoroquinolone的預防性給藥可能使血液培養的革蘭氏陽性菌種增加<sup>1</sup>，本院並無使用fluoroquinolone預防性給藥的策略，在32次培養中大多數(65.6%)爲革蘭氏陰性菌，和國外研究一致。同時感染兩種細菌的情形(polymicrobial infection)在國外有逐漸增加的情形<sup>13</sup>，在本研究中則未見到。

在台灣相關的研究中，台北榮總對癌症病人的嗜中性球低下併發燒用cefepime和ceftazidime做隨機試驗，顯示兩種藥的效果相同<sup>14</sup>。台大小兒科在1994年至1995年統計了70次合併菌血症的病例<sup>3</sup>，主要菌種爲克白氏肺炎球菌(27.8%)和綠膿桿菌(7.6%)；他們在1999年對同一族群病人的研究則顯示在38次菌血症中最常見致病菌變成綠膿桿菌(20%)<sup>4</sup>。而台大陳等人也在1996至2001年間統計了血液科住院病人發生嗜中性球低下併發燒合併菌血症共738次<sup>5</sup>，革蘭氏陰性菌佔了57%，革蘭氏陽性菌32%，而主要致病菌爲大腸桿菌(13%)和克白氏肺炎球菌(12%)；大腸桿菌對ciprofloxacin抗藥性的比例在後兩年上升到五成以上。相對而言，我們的大腸桿菌比例明顯較高(35% vs 13%)但對ciprofloxacin抗藥性則只有27%(表六)，克白氏肺炎球菌和綠膿桿菌相對少見(<10%)，與其他醫院的報告不同；這可能與樣本數不足以及地域不同有關。

黴菌也是此類感染的菌種之一，本研究有3次的黴菌感染都是candida species，其中一次是食道組織培養長白色念珠菌，在fluconazole治療後感染得到控制(發燒9天)；另外兩次是C.

表六：陽性培養之菌種分布

革蘭氏陰性菌	21 (65.6%)
<i>Escherichia coli</i>	11 (IESBL) <sup>†</sup>
<i>Aeromonas sobria</i>	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2
<i>Aeromonas hydrophilia</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<i>Neisseria species</i>	1
<i>Acinetobacter species</i>	1 <sup>‡</sup>
<i>Alcaligenes xylosoxidens</i>	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1
革蘭氏陽性菌	7 (21.9%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (1ORSA) <sup>*</sup>
<i>Viridans group streptococci</i>	2
<i>Coagulase-negative staphylococci</i>	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1
厭氧菌	1 (3.0%)
<i>Bacteroides species</i>	1
黴菌	3 (9.3%)
<i>Candida albicans</i>	1 <sup>▲</sup>
<i>Candida tropicalis</i>	2 <sup>#</sup>
Total	32 (100%)

包括30次血液培養、1次肺支氣管液培養<sup>‡</sup>及1次食道組織培養<sup>▲</sup>

本研究中未出現多菌種感染

<sup>†</sup>對ciprofloxacin有抗藥性的有3次，佔27%

<sup>#</sup>兩位皆死亡

<sup>\*</sup>ORSA：oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*

表七：在32次陽性培養的抗生素敏感試驗臨床反應之比較

	臨床上有效(次數)	臨床上無效(次數)	總次數
抗生素敏感試驗有效	9	12 <sup>*</sup>	21
抗生素敏感試驗無效	0	11	11

<sup>\*</sup>包含3次嚴重併發症(休克、心律不整、死亡)

*tropicalis* 菌血症，兩位病人皆未來得及使用抗黴菌藥就死亡，從發燒到死亡均不到一週。各國對此類感染的治療準則中，抗黴菌藥使用的時間點在5至7天<sup>1,15</sup>，如何找出黴菌感染尤其是*C. tropicalis*的高危險群，提早使用抗黴菌藥則有待進一步的研究。

在臨床上治療感染的病人，三天沒有退燒會使臨床醫師更換用藥，故本研究以三天內可以退燒且未更換用藥定義為臨床上有效 (clinical response)，相同的定義也曾被使用在一些臨床試驗上<sup>1,7-10</sup>。兩篇針對高危險性嗜中性球低下併發燒的研究，顯示平均退燒的時間需要5-7天<sup>6,7</sup>，能在三天內退燒的比例有只有18-33%。在我們的研究中，急性白血病病人的嗜中性球低下併發燒能在三天內退燒的比例為38%，平均發燒的天數為4天。所以如果白血病病人在使用抗生素3天後即使尚未退燒只要臨床上未惡化，抗生素更換的時間點可以延後至5-7天。

目前關於嗜中性球低下併發燒的致病菌研究多注重在血流性感染 (blood stream infection)，但真正血液培養陽性的比例在此類病人只有20-35%，而這些血液培養陽性的情形又往往高估了革蘭氏陽性菌的比例；且嗜中性球低下併發燒常見的感染部位如肺部及口腔等處，血液培養陽性的比例本來就較低，若單以血液培養結果來反推全部嗜中性球低下併發燒的感染菌種並不一定準確。另血液培養的時間點並不一定是一開始感染時所做的培養，重複感染的菌種和第一次感染的菌種又不同，那結果是否可以用來當做第一線經驗性抗生素的唯一參考也是有待商榷的<sup>13</sup>。末期白血病和嚴重再生不良性貧血的病人嗜中性球低下的時間較接受化學治療的更長，菌種也可能不同。所以我們的研究著重在急性白血病接受化學治療後第一次感染的臨床反應，希望可以提供微生物學以外實際臨床選擇抗生素的另一種參考。

目前對嗜中性球低下併發燒的共識為如果沒有病徵懷疑為革蘭氏陽性菌，則不須將glycopeptide如vancomycin及teicoplanin涵蓋在第一線經驗性抗生素<sup>1,16</sup>。在我們的研究中，雖然所有7次革蘭氏陽性菌感染的病人皆未能在3天內退燒，但並沒有革蘭性陽性菌造成的嚴重併發

症，且經由之後抗生素的調整都可以成功治療，證實這樣的原則在臨床使用上是沒有問題的。

在本研究中，病人有嚴重併發症的有六次，且其中三次還是使用敏感試驗有效的抗生素，這顯示初期的反應可能和病菌的毒性及宿主體質較有關。雖然此類感染在適當的抗生素治療下並不常致死，但衍生的併發症 (morbidity) 和所造成病人的痛苦仍是不可忽視的<sup>18</sup>。

對於高危險性嗜中性球低下併發燒，2002年美國感染症醫學會 (IDSA) 的建議用藥：單方治療 (monotherapy) 有ceftazidime, cefepime或carbapenem，複方治療 (combined therapy) 有piperacillin, ceftazidime, cefepime或carbapenem加上aminoglycoside，若有臨床上懷疑革蘭氏陽性菌的感染才須加上glycopeptide類藥物，並強調無論單方或複方對此類感染都有好的控制<sup>1</sup>。台灣感染症醫學會和鄭德齡基金會等也在2005年提出了台灣地區治療嗜中性球低下併發燒的準則<sup>17</sup>，在血液腫瘤的高危險性病人建議的單方治療包括cefepime, cefpirome, piperacillin-tazobactam和carbapenem，複方治療則以aminoglycoside加上上述幾種藥以及ceftazidime。主要的差別在於台灣的建議中不包括ceftazidime的單方使用及piperacillin加上aminoglycoside的複方組合；不過我們的研究顯示piperacillin+aminoglycoside和ceftazidime ± aminoglycoside或cefepime ± aminoglycoside的治療效果在統計上沒有顯著差異。

綜而言之，我們的研究顯示在急性白血病病人接受化療後發生的嗜中性球低下併發燒，最常見的感染部位為口腔黏膜，感染菌種以革蘭氏陰性菌為主，對piperacillin, ceftazidime及cefepime加減aminoglycoside等目前常用的三種經驗性抗生素治療之成效在統計上沒有顯著差異。

## 參考文獻

1. 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.
2. 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.
3. Chiu HH, Huang LM, Lee PI, Lee CY. Bacteremia and fungemia

- in hematological and oncological children with neutropenic fever: two-year study in a medical center. *J Microbiol Immunol Infect* 1998; 31: 101-6.
4. Lai HP, Hsueh PR, Chen YC, et al. Bacteremia in hematological and oncological children with febrile neutropenia: experience in a tertiary medical center in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2003; 36: 197-202.
  5. Chen CY, Tang JL, Hsueh PR, et al. Trends and antibiomic resistance of pathogens causing bloodstream infections among febrile neutropenic adults with hematologic malignancy. *J Formos Med Assoc* 2004; 103: 526-32.
  6. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston K, et al. Time to clinical response: An outcome of antibiotic therapy of Febrile Neutropenia with Implications for Quality and Cost of Care. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3699-706.
  7. Tamura K, Imajo K, Akiyama N, et al. Randomized trial of cefepime monotherapy or cefepime in combination with amikacin as empirical therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2004; 39: S15-24.
  8. Hathorn JW, Rubin M and Pizzo PA. Empirical antibiotic therapy in the febrile neutropenic cancer patient: clinical efficacy and impact of monotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 971-7.
  9. Tamura K, Matsuoka H, Tsukada J, et al. Cefepime or carbapenem treatment for febrile neutropenia as a single agent is effective as a combination of 4th-generation cephalosporin + aminoglycosides: comparative study. *Am J Hematol* 2002; 71: 248-55.
  10. Fanci R, Paci C, Leoni F, Casini C, Longo G. Ticarcillin-clavulanic acid plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin in the empirical treatment of fever in acute leukemia: a prospective randomized trial. *J Chemother* 2003; 15: 253-9.
  11. Spanik S, Trupl J, Kunova A, et al. Streptococcal bacteraemia due to penicillin-resistant and penicillin-sensitive streptococci: analysis of risk factors and outcome in 60 patients from a single cancer centre before and after penicillin is used for prophylaxis. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 245-9.
  12. No authors listed. Prevention of bacterial infection in neutropenic patients with hematologic malignancies. A randomized, multicenter trial comparing norfloxacin with ciprofloxacin. The GIMEMA Infection Program. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. *Ann Intern Med* 1991; 115: 7-12.
  13. Yadegarynia D, Tarrand J, Read I, Rolston K. Current spectrum of bacterial infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1144-5.
  14. 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.
  15. Tohr Masaoka. Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan: executive summary. *Clin Infect Dis* 2004; 39: S49-52.
  16. Ramphal R, Bolger M, Oblon DJ, et al. Vancomycin is not an essential component of the initial empiric treatment regimen for febrile neutropenic patients receiving ceftazidime: a randomized prospective study. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1062-7.
  17. Infectious disease society of Taiwan. Guidelines for the use of antimicrobial agent in patients with febrile neutropenia in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2005; 38: 455-7.
  18. Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: what is new? *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 377-82.

# **Febrile Neutropenia in Patients with Acute Leukemia Following Chemotherapy : A Retrospective Review**

Sung-Nan Pei, Ming-Chung Wang, Eng-Yen Huang<sup>1</sup>, Ming-Chun Ma, and Ching-Yuan Kuo

*Division of Hematology/Oncology, Department of Internal Medicine,  
Chang Gung Memorial Hospital-Kaohsiung Medical Center,  
Chang Gung University College of Medicine, Kaohsiung, Taiwan*

*<sup>1</sup>Department of Radiation Oncology, Chang Gung Memorial Hospital-Kaohsiung Medical Center,  
Chang Gung University College of Medicine, Kaohsiung, Taiwan*

Febrile neutropenia is a common complication of cancer patients receiving chemotherapy. Empiric treatment with broad-spectrum parenteral antibiotics is important for high-risk patients. A retrospective study to evaluate the infection sources, pathogens and clinical responses of current recommended antibiotics were conducted in patients with acute leukemia complicated with febrile neutropenia. There were 87 episodes of febrile neutropenia related with chemotherapy during Aug. 2003 to Aug. 2004. Piperacillin-, ceftazidime- and cefepime-based antibiotics were the major choices in this study. The clinical response rates were 41%, 35% and 33% respectively, and there were no statistic significance. There were three mortalities (3.4%) and two shock episodes (2.3%). Among 87 episodes, there were 32 culture results (36.8%) including 30 septicemias, one bronchoalveolar lavage and one tissue culture. Gram-negative bacilli were predominant (65.6%) and *Escherichia coli* was the leading pathogen (34%). Seven gram-positive bacteremia episodes (21.9%) occurred without shock or mortality. Three candida species were isolated including two fatal *Candida tropicalis* candidemia and one invasive esophageal *C. albicans*. Our data showed that, for patients with febrile neutropenia in our hospital, there is no statistically significant difference in the response to piperacillin-, ceftazidime-, and cefepime-based empirical antibiotics regimens. ( J Intern Med Taiwan 2006; 17: 106-113 )