

---

# Standart ve Lipozomal Amfoterisin B'nin Febril Nötropenik Hastalarda Etkinliğinin Değerlendirilmesi

H. Şenol COŞKUN, Önder ARSLAN, Celalettin ÜSTÜN, Haluk KOÇ, Hamdi AKAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbn-i Sina Hastanesi, Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, ANKARA

## ÖZET

Amfoterisin B geniş antifungal spektrumu nedeni ile febril nötropenik hastaların tedavisinde sık olarak kullanılmaktadır. Çalışmada 01 Ocak 1996-31 Aralık 1996 tarihleri arasında tedavileri sırasında standart veya lipozomal amfoterisin B kullanılan 47 hastada gelişmiş olan toplam 53 nötropenik ateş atağı değerlendirilmiştir. Onaltı hastada gelişen 18 nötropenik ateş atağı konvansiyonel, 31 hastada gelişen 35 nötropenik ateş atağı ise lipozomal amfoterisin B ile tedavi edilmiştir. Hastaların 16'sı kadın, 31'i erkek ve median yaş 33 (15-60)'tür. Antifungal tedaviye standart grupta %77.7, lipozomal grupta %60, toplam olarak %66 oranında yanıt alınmıştır. Yanıt oranları ve yanıt süreleri iki grup arasında istatistiksel olarak farklı değildir. En sık rastlanan yan etki hipopotasemidir. Hipopotasemi standart grupta %33.3, lipozomal grupta ise %34.3'tür. Altı (%12.8) hastada nefrotoksisite görülmüştür. Bu hastalardan 3/18'i (%16.6) konvansiyonel amfoterisin B, 3/35'i (%8.6) lipozomal amfoterisin B kullanmışlardır.

Anahtar Kelimeler: Amfoterisin B, Nötropenik ateş, Fungal infeksiyon

## SUMMARY

### Standart and Lipozomal Amphotericin B in Febrile Neutropenia with Hematological Malignancies

Amphotericin B has a wide spectrum of activity against fungi and therefore it is preferred in febrile neutropenic patients. This study included 47 patients who developed 53 febrile neutropenic attacks between January 01, 1996 and December 31, 1996. Sixteen patients (18 febrile neutropenic attacks) were treated with conventional amphotericin B, 31 patients (35 febrile neutropenic attacks) were treated with liposomal amphotericin B. Sixteen patients were female and 31 were male. The median age was 33 (15-60) years. Response to the treatment was comparable 77.7% in the conventional group and 60% in the liposomal group. Overall response rate was 66%. The most common adverse effect was hypokalemia (33.3% in the conventional, 34.3% in the liposomal group). Six patients (12.8%) experienced nephrotoxicity (16.6% and 8.6%, respectively).

Key Words: Amphotericin B, Febrile neutropenia, Fungal infection

Hematolojik malignitelerde fungal infeksiyonlar mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerindedir. Akut lösemilerde %75, lenfomalarda ise %50 dolayında fungal infeksiyon bildirilmiştir<sup>[1-4]</sup>.

Nötropeni derecesinin ciddi ve süresinin uzun olması nedeni ile, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen hastaların bir kısmında ateş kontrol edilememektedir. Ateşin kontrol edilemediği hastalarda sistemik fungal infeksiyonlara karşı en uygun zamanda tedavi başlanmalıdır. Pek çok çalışmada uygun antifungal tedavi ile ateşin kontrol edilebildiği ve febril nötropeniye bağlı morbidite ve mortalitede azalma olduğu bildirilmektedir<sup>[4-6]</sup>. Febril nötropenide genellikle antifungal tedavi ampirik olarak, nadiren kültür pozitifliği veya klinik veya radyolojik olarak fungal infeksiyon düşündürülen bulguların varlığında tedaviye ilave edilmektedir<sup>[7]</sup>. En sık tercih edilen ilaç amfoterisin B'dir (AmB). AmB'nin geniş antifungal spektrum ve etkinliği nedeniyle nötropenik ve immünyetmezlikli hastalarda gelişen sistemik fungal infeksiyonların tedavisinde geniş bir kullanım sahası vardır<sup>[8-12]</sup>. Ancak ciddi yan etkileri, özellikle nefrotoksitesi doz sınırlayıcıdır. Lipozomal formda üretilen AmB'nin daha düşük yan etki insidansına sahip olduğu bildirilmektedir<sup>[3]</sup>.

Bu çalışmada hematolojik malignitesi olan febril nötropenik hastalarda kullanılan AmB ve lipozomal AmB tedavisinin etkinliği ve yan etki sıklığı retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

## MATERYAL ve METOD

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Hematoloji Bilim Dalı'nda 1 Ocak 1996 ile 31 Aralık 1996 tarihleri arasında febril nötropeni gelişen antifungal tedavi olarak AmB deoksikolat ve lipozomal AmB kullanan hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Değerlendirmeye toplam 47 hastada gelişen 53 febril nötropenik atak alınmıştır.

### Hastalar

Nötrofil sayısı  $500/\text{mm}^3$  den az olan hastaların oral yoldan ölçülen ateşleri gün içerisinde bir kez  $38.5^\circ\text{C}$ 'yi veya üç kez  $38.0^\circ\text{C}$ 'yi geçerse hasta febril nötropenik olarak kabul edildi<sup>[13]</sup>. Hastaların fizik muayenesi yapıldı, rutin olarak kültür için kan ve idrar örnekleri ile beraber infeksiyon kuşkusu olabilecek diğer bölgelerden (boğaz vb.) ve materyallerden (dışkı, pürülan akıntı vb.) örnek alındı, posteroanterior akciğer grafileri çekildi. Belirli bir infeksiyon odağı saptanamayan hastalara ampirik olarak, 3. kuşak sefalosporin veya karbapenem grubu ile beraber aminoglikozid grubu antibiyotikler parenteral

olarak başlandı. Standart AmB grubunda tedavi edilen 18 febril nötropenik atağın 13'ünde seftazidim ve amikasin, 3'ünde imipenem-silastatin ve amikasin birinde ise meropenem ve amikasin kullanıldı. Lipozomal AmB grubunda tedavi edilen 35 febril nötropenik atağın 17'sinde seftazidim ve amikasin, 15'inde imipenem-silastatin ve amikasin, 2'sinde meropenem ve amikasin, birinde ise sefaperazon-sulbaktam ve amikasin kullanıldı. Tedaviden 48-72 saat sonra ateşi kontrol edilemeyen hastalarda anlamlı kültür sonucu, klinik ve radyolojik bulgu yoksa, kateteri olan hastaların tedavisine vankomisin eklendi. Standart grupta 11 atakta, lipozomal grupta ise 26 atakta vankomisin kullanıldı. Vankomisin başlamasından 48 saat sonra ateşi kontrol altına alınmayan hastalara veya ikili antibiyotik tedavisi ile ateşi kontrol edilemeyen hastalara antifungal tedavi başlandı.

### Antifungal Tedavi

Süperfişyal fungal infeksiyon, orofarinks veya deride lezyonların saptanması ve kültürde üreme olması olarak tanımlandı. Patojen mikroorganizmanın kan kültüründe üremesi veya doku biyopsisi örneklerinde gösterilmesi invaziv fungal infeksiyon olarak değerlendirildi. Ampirik antibiyotik tedavisinin 4.-6. günlerinde hala ateşli olan ve ateşi açıklayacak bir neden saptanmayan hastalarda ise olası fungal infeksiyon düşünüldü. Standart grupta 15 atakta ampirik olarak, 2 atakta akciğer infeksiyonu ve 1 hastada beyin absesi nedeni ile, lipozomal grupta 26 atakta ampirik olarak, 1 hastada iki kez kan kültüründe kandida üremesi, 8 hastada ise akciğer infeksiyonu nedeni ile AmB başlanmıştır. Hastanın böbrek fonksiyonları bozuk ise veya hikayesinde şiddetli allerjik reaksiyon anamnezi varsa lipozomal form seçilmiş, bunun dışında herhangi bir kriter gözönünde bulundurulmadan hastalara lipozomal veya standart AmB başlanmıştır.

Standart AmB akut allerjik reaksiyondan korunmak için, 5 mg'lık test dozu uygulamasından sonra, doz artımı ile (10, 25 ve 50 mg/gün) 50 mg/gün doz şeklinde uygulandı. Lipozomal AmB ise 50 mg/gün dozunda başlanarak 100 mg/gün dozuna artırıldı. Lipozomal AmB başlandıktan sonraki ilk 48-72 saatte ateşi hala yüksek olan hastalarda AmB 150 mg/gün doza artırıldı. Her iki grupta da ateş ve allerjik reaksiyonu önlemek için; tedavi öncesi 500 mg parasetamol ve histamin ( $H_2$ ) reseptör antagonisti parenteral olarak uygulandı.

Antifungal tedaviye; hastanın klinik ve radyolojik olarak infeksiyon bulgularının düzelmesine ya da

ateşin kontrol edilmesinden sonra hastanın nötropeniden çıkmasına kadar veya ilaca bağlı grade 3, 4 yan etki ortaya çıkıncaya kadar devam edildi.

### Yan Etkiler

AmB tedavisi başlandıktan sonra başka bir nedenle açıklanamayan değişiklikler yan etki olarak kabul edilmiştir. Hepatoksisite, serum transaminaz değerlerinin (AST ve ALT) veya serum bilirubin seviyesinin normalin 1.5 katına çıkması olarak kabul edilmiştir. Nefrotoksisite serum kreatinin seviyesi normalin üstünde ve başlangıç değerlerinin iki katına çıkması olarak tanımlanmıştır<sup>[15]</sup>. AmB başlanmasından sonra serum potasyum seviyesinin 3.5 mEq/dL altına inmesi hipopotasemi olarak tanımlanmıştır.

### İstatistik

Hastaların istatistiksel değerlendirmeleri ki kare testi ve t testi kullanılarak yapılmıştır. Değerlendirmeler SPSS for windows paket programında yapılmıştır.

## SONUÇLAR

Çalışmada 47 hastada gelişen 53 febril nötropenik atak AmB ile tedavi edilmiştir. Bu febril nötropenik ataklardan 18'i (%34) standart AmB ile, 35'i (%66) ise lipozomal AmB ile tedavi edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. İki grup arasında yaş, cinsiyet ve altta yatan primer hastalık açısından anlamlı bir fark yoktur.

Tedaviye başlangıç döneminde hastaların median lökosit sayıları 400/mm<sup>3</sup> (100-500) olarak bulunmuştur. Tedaviye başlama nedenleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Lipozomal AmB tedavisi alan bir hastada kan kültüründe *Candida albicans* üretilmiştir. Sekiz hastada; boğaz, balgam ve gaita olmak üzere toplam 12 kültürde *C. albicans* üretilmiştir. Bu üremeler klinik ve radyolojik bulgular ile uyumlu olmadığından infeksiyon ajanı olarak değerlendirilmemiş ve bu hastalara da antifungal tedavi ampirik olarak başlanmıştır.

**Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri**

	Standart AmB	Lipozomal AmB	Toplam
Hasta sayısı	16	31	47
Atak sayısı	18	35	53
Kadın/Erkek	5/11	11/20	16/31
Yaş (median)	27.5 (15-54)	35.0 (15-60)	33 (15-60)
Tanı			
AML	13	21	34
ALL	1	8	9
KML	2	0	2
NHL	0	2	2
Başlangıç lökosit değeri (median)	400 (100-600)	300 (100-800)	400 (100-800)

AmB= Amfoterisin B, ALL= Akut Lenfoblastik Lösemi, AML= Akut Myeloblastik Lösemi, KML= Kronik Myelojenik Lösemi, NHL= NonHodgkin Lenfoma

**Tablo 2. Amfoterisin B tedavisine başlama nedenleri**

Tedaviye başlama nedeni	Standart AmB	Lipozomal AmB	Toplam
Ampirik	15	26	41
Kandidemi	0	1	1
Akciğer infiltrasyonu	2	8	10
Beyin absesi	1	0	1
Toplam	18	35	53

AmB= Amfoterisin B

Antifungal tedavi median olarak standart AmB grubunda 7.5 gün, lipozomal AmB grubunda ise 7 gün sonra başlamıştır. Standart AmB alanlarda median toplam doz 412.5 mg (50-915) ve bir median günlük maksimum doz 50 mg/gün (25-50)'dür. Lipozomal AmB alan grupta ise median toplam doz 900 mg (400-3100) ve median günlük maksimum doz 100 mg/gün (100-150)'dür. Antifungal tedavi süresi median olarak her iki grupta 9 gündür. Birinci grupta 3-19 gün ikinci grupta ise 4-31 gün arasındadır. Tedaviye başlamadan önceki febril nötropeni süresi ve antifungal tedavinin devam süresi istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı olarak farklı değildir. Tedavi süre ve dozları Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde standart AmB alan grupta 18 ataktan 14'ünde (%77.7) antifungal tedaviye cevap alınmıştır. Tedaviye cevap süresi median 3 gün (2-12)'dür. Lipozomal AmB alanlarda ise 35 ataktan 21'i (%60) tedaviye cevap vermiştir. Bu grubun cevap süresi ise median 5 (2-14) gündür. Tedavi sonuçları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Akciğer infeksiyonu ve beyin absesi nedeni ile antifungal tedavi başlanan hastanın sonuçları ampirik olarak tedavi başlanan grup ile karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar daha düşüktür. Ampirik olarak tedavi başlanan 41 hastanın 28'inde (%68.2) ve akciğer infeksiyonu olan 9 hastanın 5'inde (%55.0) antifungal tedaviye cevap alınmıştır. Kan kültüründe *C. albicans* üreyen ve beyin absesi nedeni ile tedavi başlanan hastalar tedaviye cevap vermiştir. Tedavi sonuçlarının özeti Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tedavi sırasında standart grupta bir hasta ve lipozomal grupta bir hasta infeksiyonun kontrol edilememesi nedeni ile; lipozomal grupta bir hasta ise 7. günde intrakranial kanama nedeni ile ölmüştür. Lipozomal grupta tedaviye cevap vermeyen akciğer infeksiyonlu bir hasta daha sonra ko-trimoksazol tedavisine cevap vermiştir.

Tedavi süresince en sık rastlanan yan etki her iki grupta da hipopotasemi olmuştur. Standart grupta %33.3 oranında, lipozomal grupta ise %34.3 oranında rastlanmıştır. En ciddi yan etki ise nefrotoksik-

**Tablo 3. Tedavi özellikleri**

	Standart AmB	Lipozomal AmB	Toplam
Tedaviye Başlama Süresi (gün)	7.5 (4-18)	7 (3-26)	7 (3-26)
Median (sınırlar)			
Toplam Doz (mg)	412.5 (50-915)	900 (400-3100)	-
Median (sınırlar)			
Günlük Maksimum Doz (mg)	50 (25-50)	100 (100-50)	-
Median (sınırlar)			
Tedavi Süresi (gün)	9 (3-19)	9 (4-31)	9 (3-31)
Median (sınırlar)			
Cevap Süresi (gün)	3 (2-12)	5 (2-14)	4 (2-14)
Median (sınırlar)			
Cevap Var (%)	14 (%77.7)	21(%60)	35 (%66)
Cevap Yok (%)	4 (%22.3)	14 (%40)	18 (%34)

**Tablo 4. Amfoterisin B ile tedavi sonuçları**

	Yanıt veren hasta sayısı/toplam hastalar	
	Standart AmB (n= 18)	Lipozomal AmB (n= 35)
Ampirik	12/15 (%80)	16/26 (%61.5)
Kandidemi	-	1/1
Akciğer infeksiyonu	1/2	4/8
Beyin Absesi	1/1	-

AmB= Amfoterisin B

sitedir. Toplam 6 atakta nefrotoksisite saptanmıştır. Standart grupta %16.6 lipozomal grupta ise %8.6 oranında nefrotoksisite saptanmıştır. Tedavi başlangıcında serum kreatinin seviyeleri standart grupta median olarak 0.7 mg/dL (0.5-1.2), lipozomal grupta ise 0.7 mg/dL (0.2-2.8)'dir. Tedavi sonunda serum kreatinin seviyeleri median olarak standart grupta 0.9 mg/dL (0.5-2.2), lipozomal grupta 0.8 mg/dL (0.3-4.2) olarak saptanmıştır. Kan üre nitrojeni (BUN) tedavi öncesi standart grupta 10 mg/dL (5-16) tedavi sonrası 19.6 (9-50), lipozomal grupta ise tedavi öncesi 11.1 mg/dL (4-25) tedavi sonrası 14.7 mg/dL (2-54) olarak bulunmuştur. Serum kreatinin seviyeleri tedavi öncesi ve sonrası her iki grupta farklı değildir. Buna karşılık serum BUN değerleri tedavi öncesi iki grupta benzer iken tedavi sonrası standart grupta anlamlı olarak daha yüksektir. Standart AmB alan iki hastada allerjik reaksiyon görülürken lipozomal AmB alan hiçbir hastada allerjik reaksiyon görülmemiştir. Hepatotoksisite standart grupta %11.1, lipozomal grupta %8.6 oranında gözlenmiştir. Hastalarda rastlanan yan etkiler Tablo 5'de özetlenmiştir. Bir hastada allerjik reaksiyon nedeni ile standart AmB kesilerek lipozomal AmB kullanılmış ve tedaviye cevap alınmıştır.

### TARTIŞMA

Hematolojik malignitesi olan hastalarda febril nötropeni, mortalite ve morbiditeye neden olan en önemli klinik tablodur. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin tedavide kullanılmasına rağmen hala tedavi başarısı düşüktür. Hastaların nötropenik olması nedeni ile gelişen infeksiyonlar atipik klinik görünüm sergilemekte ve tanıda zorluklar yaşanmaktadır. Özellikle alt solunum yolu infeksiyonlarında radyolojik görüntü çoğu kez kliniğe göre çok geride kalmaktadır.

Ölüm akut lösemilerde %75 oranında, lenfomalarda %51 oranında infeksiyona bağlıdır<sup>[1]</sup>. Fatal seyreden infeksiyonlarda fungal nedenler akut lösemide %21, lenfomada ise %13 oranında saptanmıştır. Nötropeni derecesi arttığı ve süresi uzadığı zaman

fungal infeksiyonların sıklığı artmaktadır<sup>[1,2]</sup>. Bu nedenle ateşi kontrol altına alınamayan hastalarda fungal infeksiyonlar için ampirik tedavi geciktirilmeden başlanmalıdır. Antifungal tedavinin başarısı %45-80 oranında bildirilmiştir<sup>[7-9]</sup>. Tedavide seçilecek ajan AmB'dir. Ancak yan etkilerinin önemli olması nedeni ile kullanımı sınırlıdır. Yapılan retrospektif veya açık çalışmalar lipozomal formun daha az oranda yan etkiye sahip olduğunu göstermiştir<sup>[4]</sup>.

Bu çalışmada konvansiyonel AmB ile lipozomal AmB karşılaştırılmıştır. Hastaların çoğunda tedaviye ampirik olarak başlanmıştır. Bu çalışmada tüm ataklar ele alındığında konvansiyonel AmB ile %77.7 lipozomal AmB ile %60 tedavi başarısı vardır, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ampirik olarak tedaviye başlanan tüm hastalarda %68 oranında cevap elde edilirken akciğer infiltrasyonu olan toplam 9 hastanın 5'inde (%55.5) cevap elde edilmiştir. Kan kültüründe *C. albicans* üreyen bir hasta ile beyin absesi olan diğer bir hasta da tedaviye cevap vermiştir.

Çalışmamızda, tedavi süresi ve tedaviye cevap zamanı açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Tedavide lipozomal form standart formdan anlamlı olarak daha fazla miktarlarda kullanılmıştır. Bu farklılık preparatların güvenle kullanılabilir olan standart dozlarının farklı olmasından kaynaklanmaktadır.

Prentice ve arkadaşlarının çalışmasında lipozomal form daha yüksek başarı sağlamaktadır<sup>[16]</sup>. Bu çalışmada standart AmB'de %49, lipozomal AmB'de ise 1 mg/kg dozda %58, 3 mg/kg dozda ise %64 cevap elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise anlamlı olmasa da standart grupta başarı daha yüksektir. Bu farklılık çalışmanın retrospektif ve randomize olmamasına bağlanabilir. Özellikle performans statüsü bozuk olan veya toksisiteden endişe edilen, kötü prognoz gösterecek olan ağır hastalarda daha az yan etkiye sahip olan lipozomal form seçilmiş olabilir. Bu da elde edilen cevap oranlarındaki değişmeyi açıklayabilir. Ayrıca çalışmada akciğer infiltrasyonu olan 10 hastanın 8'i lipozomal AmB al-

Tablo 5. Yan etkiler

Yan Etki	Standart AmB	Lipozomal AmB
İnfüzyona bağlı yan etkiler (Alerjik reaksiyon, ateş)	3 (%16.6)	-
Hepatotoksisite	2 (%11.1)	3 (%8.6)
Nefrotoksisite	3 (%16.6)	3 (%8.6)
Hiponatremi	1 (%5.6)	3 (%8.6)
Hipopotasemi	6 (%33.3)	12 (%34.3)



mıştır. Akciğer infiltrasyonu olan hastalarda prognozun kötü olduğu bilinmektedir. Nitekim ampirik başlanan ataklarda cevap oranımız %68 civarında iken akciğer infiltrasyonu olan olgularda %55'e gerilemektedir.

Her iki grup karşılaştırıldığında birbirine eşit sıklıkta elektrolit değişikliğine yol açtığı gözlenmiştir. Hipopotasemi sık karşılaşılan bir elektrolit denge bozukluğu olmuştur. Hepatotoksisite açısından belirgin bir fark saptanmamıştır. Nefrotoksisite en önemli ve kullanımı sınırlayan yan etkidir. Prentice ve arkadaşlarının çalışmasında standart AmB'de %24, lipozomal AmB'de ise 1 mg/kg dozda %10 ve 3 mg/kg dozda %12 oranında nefrotoksisite görülmüştür<sup>[16]</sup>. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır. Bizim çalışmamızda nefrotoksisite lipozomal AmB grubunda daha az saptanmış ancak aradaki fark anlamlı bulunmamıştır. Bu durum hasta sayısının azlığı ile ilgili olabilir. Allerjik reaksiyon ve ateş ile konvansiyonel formda karşılaşılan lipozomal formda hiç gözlenmemiştir. Bu yan etki sonuçları literatür verileri ile uyumludur<sup>[9-11]</sup>.

Sonuç olarak febril nötropenik hastalarda lipozomal AmB, standart AmB kadar etkin görünmektedir. Ama bu iki formun arasında maliyet açısından 10-30 kat gibi çok önemli farklar vardır. Bu yüzden tedavi maliyeti çok yüksek olan lipozomal formun seçilmiş hastalarda kullanılması daha akılcı bir yaklaşımdır. Lipozomal form daha az yan etkileri nedeni ile standart AmB kullanılmayan febril nötropenik hastaların tedavileri için önemli katkılar sağlayabilmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Bodey GP. Candidiasis in cancer patients. *Am J Med* 1994;77(Suppl 4D):13-9
2. Maksymiuk AW, Thongprasert S, Hopfer R, Luna M, Fainstein V, Bodey GP. Systemic candidiasis in cancer patients. *Am J Med* 1994;77(Suppl 4D):20-7
3. Tollemar J, Andersson S, Ringden O, Tyden G. A retrospective clinical comparison between antifungal treatment with liposomal amphotericin B (AmBisome) and conventional amphotericin B in transplant recipients. *Mycoses* 1992;35:215-20
4. Ringden O, Meunier F, Tollemar J, Ricci P, Tura S, Kuse E et al. Efficacy of amphotericin B encapsulated in liposomes (AmBisome) in the treatment of invasive fungal infections in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother* 1991;28(Suppl B):73-82
5. Mills W, Linch DC, Goldstone AH. Cure of invasive aspergillosis complicating neutropenia with liposomal amphotericin B. 1993, Poster at BSH Bournemouth
6. Chopra R, Fielding A, Goldstone AH. Successful treatment of fungal infections in neutropenic patients with liposomal amphotericin (AmBisome)-A report on 40 ca-

ses from a single centre. *Leukemia and Lymphoma* 1992;7(Suppl):73-7

7. Chopra R, Blair J, Cervi P, Patterson KG, Goldstone AH. Liposomal amphotericin B (AmBisome) in the treatment of fungal infections in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1991;28 (Suppl B):93-104.
8. Mills W, Chopra R, Linch DC, Goldstone AH. Liposomal amphotericin B in the treatment of fungal infections in neutropenic patients: a single-centre experience of 133 episodes in 116 patients. *British J of Haematology*. 1994;86:754-60
9. Tony TC, David W. Liposomal amphotericin B (AmBisome) therapy in invasive fungal infections. *Arc Intern Med* 1995;155:1093-8
10. Cailot D, Casasnovas O, Solary E, Chavenet P, Bonnote B, Reny G, et al. Efficacy and tolerance of an amphotericin B lipid (Intralipid) emulsion in the treatment of candidemia in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1993;31:161-9
11. Kruger W, Stockshlader M, Rüssmann B, Berger C, Hoffknecht M, Sobattka I, et al. Experience with liposomal Amphotericin-B in 60 patients undergoing high-dose therapy and bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation. *British J of Haematology* 1995;91: 684-90.
12. Moreau P, Zahar JR, Milpied N, Baron O, Mahe B, Wu D, et al. Localized invasive pulmonary aspergillosis in patients with neutropenia. *Cancer* 1993;72:3223-6
13. Wood AJJ. Management of fever in patient with cancer and treatment induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993;328:1323-30
14. Menichetti F, Favero AD, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, D'Antonio et al. Preventing fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia: Fluconazole compared with oral amphotericin B. *Ann Intern Med* 1994; 120:913-8
15. Anaissie EJ, Vartivarian SE, Abi-Said D, Uzun Ö, Pinczowki H, Kontoyiannis DP, et al. Fluconazole versus amphotericin B in the treatment of hematogenous candidiasis: A Matched Cohort Study. *Am J Med* 1996; 101:170-6
16. Prentice HG, Hann M, Herbecht R, Aoun M, Kvaloy S, Catovsky D, et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *British J of Haematology* 1997;98:711-8

#### Yazışma Adresi:

Dr. Hasan Şenol COŞKUN

Saime Kadın Mah.

Esenler Sokak No: 44/14

Abidinpaşa-ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 10.11.1997 Kabul Tarihi: 03.02.1998