

# Febrilna nevtropenija

Barbara Jezeršek Novaković in Bojana Pajk

## Povzetek

Sistemsko zdravljenje solidnih in hematoloških rakov s citostatiki predstavlja tveganje za različne neželene učinke. Febrilna nevtropenija (FN) je eno od urgentnih stanj v onkologiji, ker lahko pride do zapletov, kot sta septični šok ali sindrom dihalne stiske. O FN govorimo, če pri bolniku z absolutnim številom nevtrofilnih granulocitov pod  $0,5 \times 10^9/l$  enkrat izmerimo temperaturo nad  $38,3 \text{ }^\circ\text{C}$  ali če ima temperaturo nad  $38 \text{ }^\circ\text{C}$  več kot eno uro. Tveganje za okužbe narašča s stopnjo in trajanjem nevtropenije. Možnost okužbe je večja tudi ob uporabi perifernih in centralnih venskih kanalov, zdravljenju z nekaterimi biološkimi zdravili za zdravljenje raka, pri bolnikih, hospitaliziranih zaradi spremljajočih bolezni, in pri bolnikih z napredovalo rakavo boleznijo. V 80 % je izvor okužbe bolnikova lastna endogena flora. Po natančni anamnezi, kliničnem pregledu bolnika in odvzemu kužnin nevtropenične bolnike zdravimo izkustveno s širokospektralnimi baktericidnimi antibiotiki, usmerjenimi proti najverjetnejšim povzročiteljem okužbe. O načinu zdravljenja se odločimo, ko pretehtamo dejavnike tveganja, na podlagi katerih bolnike razdelimo v tri rizične skupine. Bolnike, pri katerih je pričakovano obdobje nevtropenije krajše od 7 dni, so brez vnetja ustne in drugih sluznic, driske, spremljajočih bolezni in so hemodinamsko stabilni, lahko ob skrbnem nadzoru zdravimo ambulantno, in sicer peroralno, dvotirno, s ciprofloksacinom in amoksicilinom/klavulansko kislino. Bolnike, pri katerih je pričakovano obdobje nevtropenije daljše od 7 dni in so hemodinamsko nestabilni ali pa imajo vnetje sluznic ali drisko, zdravimo v bolnišnici s parenteralnimi antibiotiki v monoterapiji (npr. cefalosporin tretje ali četrte generacije ali karbapenem) ali s kombinacijo antibiotikov, najpogosteje s kombinacijo cefalosporina tretje generacije in aminoglikozidnega antibiotika. Skrbno spremljamo bolnikovo stanje in izsledke kultur in v skladu s tem prilagajamo antibiotično zdravljenje. Če je pričakovano trajanje nevtropenije daljše kot 5 do 7 dni in je bolnik še vedno febrilen brez jasnega izvora okužbe, dodamo še protiglivično zdravilo. Trajanje zdravljenja prilagodimo glede na izoliranega povzročitelja, trajanje vročine in trajanje nevtropenije. Raste dejavnike za granulocite pri že razviti febrilni nevtropeniji uporabljamo le izjemoma pri zelo ogroženih bolnikih. Preventivno pa jih uporabljamo pri bolnikih, ki so že utrpeli FN, da bi preprečili febrilno nevtropenijo ob naslednjih cikličnih citostatskega zdravljenja, pri starejših bolnikih in pri bolnikih, pri katerih smo ocenili, da ob citostatskem zdravljenju obstaja več kot 20-odstotno tveganje za FN.

## Uvod

Vročina pri nevtropeničnem bolniku predstavlja urgentno stanje zaradi možnih zapletov okužbe, kot sta septični šok

ali sindrom dihalne stiske (ARDS), katerih smrtnost je še vedno, kljub zdravljenju, več kot 50-odstotna. Pred uporabo empiričnega antibiotičnega zdravljenja je bila umrljivost zaradi okužb po zdravljenju s kemoterapijo okoli 75-odstotna. Ob zdravljenju okužb s širokospektralnimi antibiotiki se je smrtnost zaradi okužb kljub agresivnejšemu sistemskemu zdravljenju zmanjšala na manj kot 10 %. Empirično antibiotično zdravljenje sedaj uporabljamo pri vseh febrilnih bolnikih, ki imajo nevtropenijo zaradi citostatskega zdravljenja.

## Definicija febrilne nevtropenije

Pri bolnikih z rakom so zaradi narave bolezni in tudi zaradi specifičnega zdravljenja okužbe pogostejše. Tveganje za okužbo je še posebno veliko pri zmanjšanju absolutnega števila nevtrofilnih granulocitov pod  $0,5 \times 10^9/l$  (nevtropenija 4. stopnje) oz. pod  $1,0 \times 10^9/l$ , zlasti če pričakujemo še nadaljnji padec nevtrofilnih granulocitov pod  $0,5 \times 10^9/l$ . Če pri takem bolniku enkrat izmerimo temperaturo nad  $38,3 \text{ }^\circ\text{C}$  ali temperatura nad  $38 \text{ }^\circ\text{C}$  vztraja več kot eno uro, govorimo o **febrilni nevtropeniji**. Zavedati se moramo tudi, da je nevtropeničen bolnik kljub okužbi lahko afebrilen. To pogosteje opažamo pri starejših bolnikih ali pri tistih, ki prejemajo kortikosteroide. Začetni znaki okužbe so pri takšnem bolniku lahko hipotermija, hipotenzija ali poslabšanje stanja, kar se lahko kaže kot nenadna oslabelost, zmedenost. Zato moramo pri vsakem bolniku, pri katerem pride do nenadnih sprememb kliničnega stanja, pomisliti na možnost okužbe in po kliničnem pregledu in laboratorijskih preiskavah uvesti empirično antibiotično zdravljenje.

**Absolutno število nevtrofilnih granulocitov = absolutno število levkocitov x delež nevtrofilnih granulocitov (segmentiranih in paličastih)**

Primer:  $0,5 \times 10^9/l = 1 \times 10^9/l \times 0,50$

## Dejavniki tveganja za razvoj okužbe pri nevtropeničnem bolniku

Tveganje za razvoj okužbe pri nevtropeničnem bolniku je odvisno od virulence povzročitelja, zmanjšanja bolnikove imunske odzivnosti zaradi imunosupresivnega učinka kemoterapije ali pridruženih hematoloških obolenj in morebitne poškodbe kože ali sluznic zaradi delovanja kemoterapije in/ali obsevanja. Tveganje za okužbe narašča s stopnjo nevtropenije – poveča se že pri zmanjšanju absolutnega števila nevtrofilnih granulocitov pod  $1 \times 10^9/l$ , še dodatno naraste pri zmanjšanju absolutnega števila nevtrofilnih granulocitov pod  $0,5 \times 10^9/l$  in je največje pri zmanjšanju absolutnega števila nevtrofilnih granulocitov pod  $0,1 \times 10^9/l$ . Tudi smrtnost je pri hudi nevtropeniji (pod  $0,1 \times 10^9/l$ ) večja. Poleg stopnje nevtropenije so dejavniki tveganja za okužbo še hitro zmanjšanje absolutnega števila nevtrofilnih granulocitov, trajanje

nevtropenije več kot 7 dni, uporaba perifernih in centralnih venskih kanalov, spremljajoče bolezni, ki zahtevajo hospitalizacijo, in neredko tudi aktivna rakava bolezen.

### Povzročitelji okužb pri nevtropeničnem bolniku

Povzročitelja okužbe ugotovimo pri približno 30 % epizod febrilne nevtropenije. Pogosto je edini znak okužbe bakteriemija, ki pa jo dokažemo le pri okoli 25 % bolnikov. V 80 % je izvor okužbe bolnikova lastna endogena flora.

#### Bakterije

Pred nekaj desetletji so med povzročitelji prevladovali po Gramu negativni bacili, predvsem *P. aeruginosa*. V zadnjih dveh desetletjih pa med povzročitelji bakteriemij prevladuje po Gramu pozitivne bakterije. Vzrok naj bi bila pogostejša uporaba centralnih venskih katetrov, porušenje bolnikove sluznične bariere ob agresivnem citostatskem zdravljenju in profilaktična uporaba kinolonov. Med najpogostejšimi po Gramu pozitivnimi povzročitelji so *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, enterokoki in streptokoki, redkeje pa *Corynebacterium jeikeium*, *Bacillus*, *Lactobacillus* in *Propionibacterium acnes*.

Čeprav so po Gramu negativne bakteriemije danes manj pogoste, pa je zaradi njihove virulence in povezave s sepsa treba izbrati antibiotično zdravljenje, ki deluje tudi na po Gramu negativne bakterije. Te so tudi glavni povzročitelji okužb dihal, sečil, biliarnega trakta in kožnih okužb pri nevtropeničnih bolnikih. Pogosto pa so okužbe pri nevtropeničnem bolniku polimikrobne.

Na anaerobne povzročitelje in ustrezno izbiro antibiotičnega zdravljenja moramo pomisliti pri mukozitisu z nekrozami, sinuzitisu, periodontalnim abscesu, perirektalnem abscesu, intraabdominalni ali pelvični okužbi, nekrotizantnem nevtropeničnem enterokolitisu ali anaerobni bakteriemiji.

#### Glive

Glive so dokaj pogoste povzročiteljice okužb pri nevtropeničnih bolnikih. Tveganje za invazivno glivično okužbo narašča s stopnjo in trajanjem nevtropenije, ob dolgotrajnem antibiotičnem zdravljenju in s številom ciklov kemoterapije. *Candida albicans* in druge kvasovke so med glivami najpogostejše povzročiteljice okužb venskih katetrov in lahko povzročijo diseminirano kandidiazo. Tudi glive iz vrste *Aspergillus* so pogoste povzročiteljice glivičnih okužb pri imunokompromitiranih bolnikih – možne so okužbe kože, sinuzitis, invazivna pljučnica in fulminantna diseminirana aspergiloza, katere smrtnost je še vedno okoli 50-odstotna. Pri imunokompromitiranih bolnikih je vse pogostejši povzročitelj tudi *Fusarium species*.

#### Virusi

Virusne okužbe so pogostejše pri nevtropeničnih bolnikih, pri katerih nevtropenija traja dlje časa (hematološki malignomi). Med najpogostejšimi povzročitelji so humani herpes virusi HSV-1 in HSV-2, VZV, redkejši so citomegalovirus, Epstein-Barrov virus, HHV-6, respiratorni sincicijski virus in virusi influence.

#### Drugi povzročitelji

Pri bolnikih, ki so dolgo prejeli kortikosteroide ali druge imunosupresive, lahko pride do reaktivacije tuberkuloze ali okužbe s *Pneumocistis jirovecii*.

### Obnavna bolnika s febrilno nevtropenijo

Pri vseh bolnikih sta potrebna natančna anamneza in klinični pregled, ki mora vključevati pregled kože, vidnih sluznic, obnosnih sinusov in perirektalnega območja ter vstopnih mest in tunelov venskih katetrov. Pri nevtropeničnih bolnikih so znaki vnetja lahko minimalni ali jih sploh ni. Oceno bolnikovega stanja moramo ponoviti vsaj enkrat na dan. Laboratorijske preiskave pri bolniku s FN vključujejo celotno krvno sliko, diferencialno belo krvno sliko, transaminaze, bilirubin, elektrolite, dušične retente, amilazo, vnetne parametre (C-reaktivni protein in prokalcitonin) in kulture vzorcev za mikrobiološke preiskave. Odvzeti je treba dva ali več vzorcev krvi za hemokulture (iz centralnega in perifernega žilnega dostopa), sputum (alternativno pri bolnikih s pljučnimi infiltrati odvzem vzorca z bronhoskopijo ali odprto pljučno biopsijo), urin za barvanje po Gramu in kulturo. V nekaterih primerih je potrebna biopsija kože za kulturo, testiranje za HSV in VZV, koprokultura, določitev klostridijskega toksina ... Ob sumu, da gre za invazivno glivično okužbo, pred uvedbo empiričnega protiglivičnega zdravljenja vzamemo kri za določitev glivičnega antigena (glukan, galaktomanan ob sumu, da gre za aspergilozo) in serološke preiskave. Jemanje vzorcev za mikrobiološke preiskave ponavljamo predvsem glede na bolnikov odziv na zdravljenje.

Slikovna diagnostika vključuje rentgen prsnih organov, ki pa ni občutljiva preiskava, zato je včasih treba opraviti tudi CT prsnih organov z visoko ločljivostjo. Z njim lahko npr. z veliko verjetnostjo ugotovimo invazivno pljučno aspergilozo ("halo" znak). Glede na bolnikovo klinično stanje se moramo v nekaterih primerih odločiti še za dodatne preiskave, npr. za slikovno diagnostiko osrednjega živčevja, sinusov, trebuha ali medenice.

### Osnovni principi zdravljenja febrilne nevtropenije

Febrilna nevtropenija je urgentno stanje, pri katerem moramo bolnika takoj začeti zdraviti z empiričnim širokospektralnim antibiotičnim zdravljenjem, usmerjenim proti najverjetnejšim povzročiteljem (priporočilo 1A). Uporabimo polne odmerke baktericidnih antibiotikov, prilagojene delovanju jeter in ledvic. Začetna izbira antibiotikov mora upoštevati bolnikovo anamnezo o predhodnem antibiotičnem zdravljenju, okužbah ali kolonizaciji z rezistentnimi mikroorganizmi, trajanju in stopnji febrilne epizode in nevtropenije, spremljajočih boleznih, morebitnih vstavljenih intravenskih katetrov, alergiji na zdravila (predvsem antibiotike) in podatke o najpogostejših mikroorganizmih v ustanovi, kjer se bolnik zdravi, in o njihovi občutljivosti. Skrbno spremljamo bolnikovo stanje in izsledke kultur ter v skladu s tem prilagajamo antibiotično zdravljenje (diagram 1).

#### Empirično antibiotično zdravljenje

Bolniki s febrilno nevtropenijo niso homogena skupina. Razlikujejo se glede na tveganje, da se bo v poteku nevtropenije razvil eden od resnejših zapletov, ki bo pomembno vplival na izhod febrilne nevtropenije. Med takšne zaplete prištevamo septični šok, sindrom dihalne stiske, hudo krvavitev, motnjo zavesti ...

O načinu zdravljenja febrilne nevtropenije se odločimo, ko pretehtamo dejavnike tveganja, na podlagi katerih bolnike razdelimo v tri skupine (tabela 1).

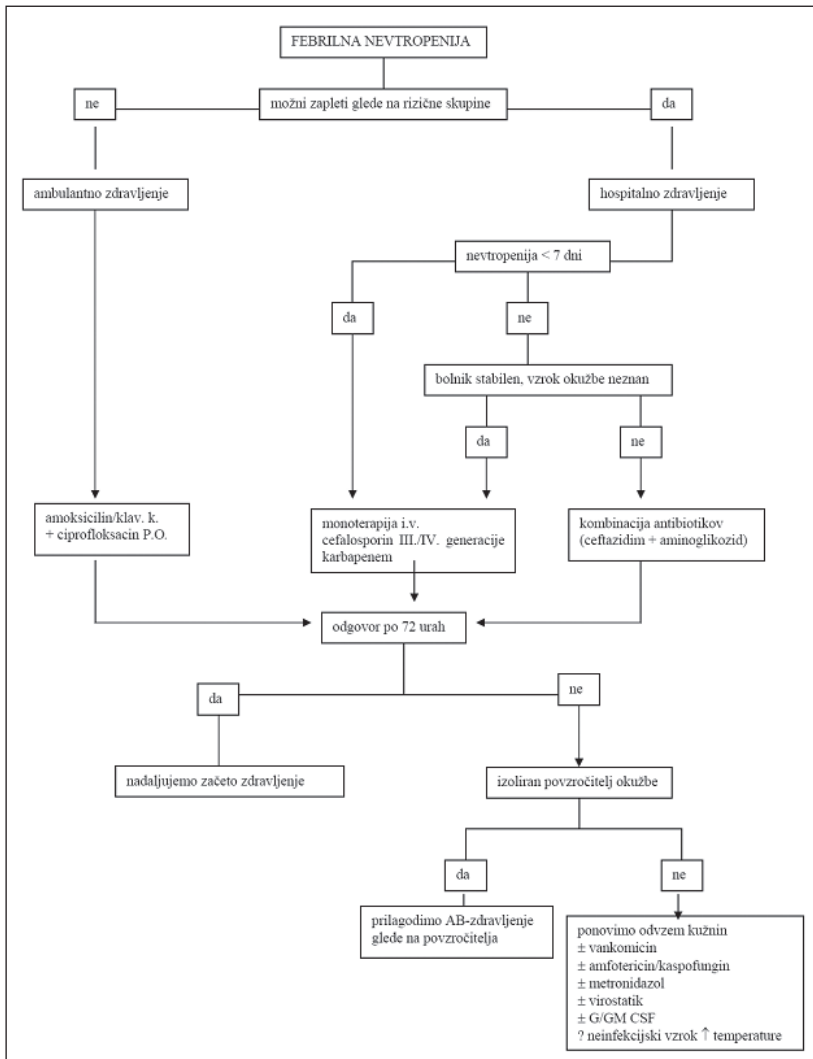


Diagram 1. Algoritem zdravljenja bolnikov s febrilno nevtropenijo.

Bolnike, pri katerih je pričakovano obdobje nevtropenije krajše od 7 dni in so brez vnetja ustne in drugih sluznic, driske, spremljajočih bolezni ter so hemodinamsko stabilni, lahko ob skrbnem nadzoru zdravimo ambulantno s peroralnim dvotirnim antibiotičnim zdravljenjem. Trenutno priporočena kombinacija peroralnih antibiotikov za zdravljenje febrilne nevtropenije je ciprofloksacin in amoksicilin/klavulanska kislina. Bolnike, pri katerih je pričakovano obdobje nevtropenije daljše od 7 dni in so hemodinamsko nestabilni ali pa imajo vnetje sluznic ali drisko, zdravimo v bolnišnici s parenteralnimi antibiotiki v monoterapiji (npr. cefalosporin tretje ali četrte generacije ali karbapenem) ali s kombinacijo antibiotikov, najpogosteje s kombinacijo cefalosporina tretje generacije in aminoglikozidnega antibiotika. Optimalna izbira empiričnega parenteralnega antibiotičnega zdravljenja ni dokončno razjasnjena. Rezultati monoterapije so primerljivi z rezultati kombiniranega antibiotičnega zdravljenja. Mednarodna priporočila navajajo monoterapijo s cefepimom ali karbapenemom kot začetno terapijo izbora (priporočilo 2A). Pri kritično bolnih je zaradi boljšega pokrivanja po Gramu negativnih bakterij priporočljivo dodati aminoglikozid (priporočilo 2B), v primeru ledvične okvare pa pri teh bolnikih dodajamo florokinolon ali aztreonam (priporočilo 2C). Antibiotično zdravljenje je treba prilagoditi, če ni odgovora na zdravljenje ali se stanje poslabša oz. se pojavijo novi zapleti. Rutinsko dajanje antibiotikov za pokrivanje po Gramu pozitivnih bakterij (vankomicin ali linezolid) ni priporočeno (priporočilo 1A). Vankomicin ali linezolid je treba dodati v primeru hipotenzije, okužbe kože ali sluznic, kolonizacije z MRSA, nedavne profilakse s kinoloni ali kliničnega poslabšanja bolnikovega stanja.

Veliko tveganje za razvoj zapletov	hematološki malignomi (levkemije, nekateri limfomi, MDS z nevtropenijo) nevtropenija > 10 dni alogeni transplantacija kostnega mozga spremljajoče bolezni kot KOPB, srčno popuščanje driska vnetje sluznic hipotenzija dehidracija
Srednje tveganje za razvoj zapletov	solidni raki, zdravljeni s kemoterapijo z večjimi odmerki citostatikov nekateri limfomi, multipli mielom avtologna transplantacija s perifernimi matičnimi krvnimi celicami nevtropenija 7–10 dni
Majhno tveganje za razvoj zapletov	solidni raki, standardna kemoterapija nevtropenija < 7 dni brez spremljajočih bolezni

Tabela 1. Rizične skupine bolnikov s febrilno nevtropenijo.

#### Trajanje antibiotičnega zdravljenja

Če pri nevtropeničnem bolniku ugotovimo povzročitelja okužbe, nadaljujemo z antibiotičnim zdravljenjem tako dolgo, kot določajo priporočila za izolirano bakterijo in mesto okužbe. Pri bolniku, pri katerem ne uspemo izolirati povzročitelja (vročina neznanega izvora), pa je trajanje antibiotičnega zdravljenja odvisno od trajanja vročine in trajanja nevtropenije. Z antibiotičnim zdravljenjem navadno nadaljujemo še 5 do 7 dni po tem, ko absolutno število nevtrofilnih granulocitov poraste nad  $0,5 \times 10^9/l$  in je bolnik brez povišane temperature in znakov okužbe (priporočilo 2C). Če bolnik postane afebrilen, vendar ostaja nevtropeničen, je priporočeno, da zdravljenje skupaj traja 14 dni. Takšnega bolnika po ukinitvi antibiotičnega zdravljenja skrbno spremljamo (priporočilo 2C). Pri bolniku z znanim povzročiteljem okužbe, ki se je odzvala na začetno zdravljenje, je priporočena zamenjava parenteralnega antibiotika z ustreznim peroralnim in dokončanje zdravljenja ob nadzoru osebnega zdravnika v domači oskrbi.

**Empirično protiglivično zdravljenje**

Če je pričakovano trajanje nevtropenije daljše kot 5 do 7 dni in je bolnik še vedno febrilen brez jasnega izvora okužbe, antibiotikom dodamo protiglivično zdravilo (priporočilo 1A). Kot zdravilo prvega izbora mednarodna priporočila navajajo kaspofungin (priporočilo 1B), namesto enako učinkovitega, a bolj toksičnega liposomalnega amfotericina B, zdravilo izbora pri invazivni aspergilozi pa je vorikonazol (priporočilo 1A).

**Odstranitev katetra**

V večini primerov katetrse seapse zadošča zdravljenje z ustreznim antibiotikom ali antimikotikom glede na izoliranega povzročitelja. Kateter pa moramo odstraniti, če izoliramo glive vrste *Candida*, atipične mikobakterije, *Corynebacterium jeikeium*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas species*, *Stenotrophomonas species*, *Bacillus species* oz. če bakteriemi-ja vztraja 48 ur po uvedbi antibiotika in ne najdemo drugega mesta okužbe.

**Uporaba rastnih dejavnikov za granulocite**

Rastne dejavnike, ki pospešujejo nastanek granulocitov in makrofagov (GM-CSF) oz. granulocitov (G-CSF), pri zdravljenju febrilne nevtropenije uporabljamo le izjemoma, pri zelo prizadetih bolnikih s podaljšano nevtropenijo, saj niso z gotovostjo dokazali, da ob že razviti febrilni nevtropeniji zmanjšajo umrljivost. Po priporočilih Evropske organizacije za zdravljenje in raziskave raka (EORTC) je uporaba G-CSF (filgrastim) ob že razviti FN smiselna v primeru hude seapse/septičnega šoka in pri bolnikih, ki ne odgovorijo na zdravljenje z antibiotiki. Priporočena pa je uporaba G-CSF (filgrastim ali pegfilgrastim) ob zdravljenju s kemoterapijo, če je tveganje za FN več kot 20-odstotno. Pri starejših od 65 let, pri tistih, ki so utrpeli FN ob prejšnjem ciklu kemoterapije, in pri bolnikih z napredovalo rakavo boleznijo pa ga uporabljamo, če je tveganje za FN 10- do 20-odstotno.

**Preventivni ukrepi**

Pri bolniku s febrilno nevtropenijo je pomembno skrbno izvajanje ukrepov, kot so higiena rok osebja in bolnika, ustna nega, osamitev bolnika ter t. i. nevtropenična prehrana. V obsežni metaanalizi pri nevtropeničnih bolnikih brez vročine (večinoma s hematološkimi malignomi z velikim tveganjem za razvoj FN) je profilaktično antibiotično zdravljenje zmanjšalo skupno umrljivost za 34 % v primerjavi z bolniki, ki profilakse niso prejeli. Profilaksa s flороkinoloni je skupno umrljivost zmanjšala za 40 %. Antibiotična profilaksa je pomembno zmanjšala umrljivost zaradi okužb, pojav vročine, klinično potrjenih okužb in mikrobiološko potrjenih okužb. Uporaba antibiotikov pa je bila povezana z večjim tveganjem za neželene učinke antibiotikov. Kolonizacija z rezistentnimi bakterijami je bila statistično neznačilno večja pri bolnikih, ki so se zdravili z antibiotiki. Zanimivo pa je, da pri bolnikih s profilaktičnim antibiotičnim zdravljenjem niso ugotavljali večjega števila glivičnih okužb. Podatki dveh velikih kliničnih raziskav pri bolnikih z majhnim/srednjim tveganjem za FN kažejo na korist antibiotične profilakse tudi pri tej skupini. Vendar pa rutinski uporabi antibiotikov pri tej skupini številni nasprotujejo, saj je vse več podatkov o bakterijski rezistenci. V poročilu European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) iz leta 2007 poročajo, da se je v 11 od 31 držav pogostost invazivnih okužb z *Escherichia coli*, odporno proti flороkinolonom, povečala na več kot 25 % izolatov.

Ameriške smernice NCCN priporočajo profilaktično antibiotično zdravljenje s flороkinoloni pri nevtropeničnih bolnikih brez vročine (absolutno število nevtrofilnih granulocitov manj od  $1,0 \times 10^9/l$ ), če je pričakovano trajanje nevtropenije več kot 7 dni. Pri bolnikih, pri katerih nevtropenija traja manj kot 7 dni, rutinske profilakse ne priporočajo. Protiglivična profilaksa ni priporočena pri vseh bolnikih z nevtropenijo, ampak le pri bolnikih z dolgotrajno nevtropenijo in po presaditvi kostnega mozga.

Sedaj veljavna priporočila za bolnike, ki se zdravijo na Onkološkem inštitutu, pri bolnikih s hematološkimi malignomi in pričakovano dolgotrajnejšo nevtropenijo predvidevajo profilaktično uvedbo ciprofloksacina in dodatno flukonazola, kadar pričakujemo mukozitis. Rutinskega profilaktičnega antibiotičnega zdravljenja pri bolnikih s solidnimi tumorji ne priporočamo.

**Viri**

1. Jezeršek-Novaković B, Pajk B, Seme K. Smernice za obravnavo bolnika s febrilno nevtropenijo. *Onkologija* 2002; 6: 38–39.
2. Kosmidis PA, Schrijvers D, Andre F, Rottey S, eds. *ESMO Handbook of oncological emergencies*. Taylor & Francis 2005.
3. 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.
4. Ellis M. Febrile Neutropenia: Evolving Strategies. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1138: 329–350.
5. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis* 2005; 40 Suppl 4: S240–5.
6. Morrison V. An overview of the management of infection and febrile neutropenia in patients with cancer. *Supportive Cancer Therapy* 2005; 2: 88–94.
7. Sepkowitz KA. Treatment of patients with hematologic neoplasm, fever, and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2005; 40 Suppl 4: S253–6.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Vardakas KZ, Samonis G, Chrysanthopoulou SA, et al. Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 431–9.
12. 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.
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prevention and treatment of Cancer-Related Infections V.1. 2008 ([http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/infections.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/infections.pdf))
14. Klastersky J, Paesmans M, Rubinstein EB, et al. 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.
15. 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.
  16. Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A, et al. Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. *Cancer* 2000; 89: 1611-25.
  17. <http://www.idsociety.org/Content.aspx?id=9088>.
  18. 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.
  19. Clark O, Lyman G, Castro A, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4198-214.
  20. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 2005; 142: 979-95.
  21. 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.
  22. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J 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.
  23. Pascoe J, Steven N. Antibiotics for the prevention of febrile neutropenia. *Curr Opin Hematol* 2009; 16: 48-52.