

# Pristup liječenju neutropenijske vrućice u pacijenata sa zloćudnim bolestima

## Treatment of neutropenic fever in patients with malignancies

Toni Valković\*, Gorazd Pilčić, Antica Duletić Načinović, Ivan Host, Duška Petranović

**Sažetak.** Neutropenijska vrućica (NV) jedna je od ozbiljnih i po život opasnih komplikacija liječenja pacijenata oboljelih od zloćudnih bolesti. Zbog pada broja neutrofilnih granulocita u krvi te neadekvatnog imunološkog odgovora na infekciju klinička slika može varirati od blažih simptoma pa sve do stanja septičkog šoka i konačnog smrtnog ishoda. Pacijenta s NV-om koji se liječi od zloćudne hematološke bolesti mora se tretirati kao medicinsku hitnoću i u što kraćem vremenskom razdoblju započeti s inicijalnom empirijskom antibiotskom terapijom. U ovome su radu prikazana osnovna saznanja o neutropenijskoj vrućici i dane kratke smjernice za njeno liječenje kojih se pridržavamo u svakodnevnom radu s pacijentima.

**Ključne riječi:** hematološke zloćudne bolesti; liječenje; neutropenijska vrućica; smjernice

**Abstract.** Neutropenic fever (NF) is one of the most serious and life threatening complications during the treatment of cancer patients. Low number of neutrophil granulocyte and inadequate immunologic response to infection could lead to various symptoms ranging from very mild deterioration to fast developed of septic shock and finally death of the patient. So, the patient with NF during the therapy of hematologic malignancy must be considered as a medical emergency, and as soon as possible to start with initial empirical antibiotic treatment. We present basic knowledge about NF with short guidelines for its treatment that we use in daily practice with our patients.

**Key words:** guidelines; hematologic malignancies; neutropenic fever; therapy

Zavod za hematologiju, kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka, Rijeka

Primljeno: 3. 2. 2014.

Prihvaćeno: 15. 6. 2014.

**\*Dopisni autor:**

Prof. dr. sc. Toni Valković, dr. med.

Klinika za internu medicinu

Zavod za hematologiju, kliničku imunologiju i reumatologiju

KBC Rijeka

Krešimirova 42, 51 000 Rijeka

e-mail: toni\_val@net.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

## UVOD

Neutropenijska vrućica (NV) jedna je od najčešćih komplikacija liječenja pacijenata oboljelih od zloćudnih bolesti. Ovi pacijenti tijekom liječenja primaju citotoksične antitumorske lijekove koji primarno uništavaju zloćudne promijenjene stanice, no imaju i jak toksičan učinak na zdrave stanice ljudskog organizma. U pacijenata koji primaju citotoksičnu antitumorsku terapiju dolazi i do toksičnog učinka na stanice koštane srži, što dovodi

Neutropenijska vrućica po život je opasna komplikacija liječenja pacijenata oboljelih od zloćudnih bolesti i predstavlja hitno stanje u hematologiji. Neutropenijske vrućice koje traju dulje od 7 dana imaju veći morbiditet i mortalitet. Ranim prepoznavanjem i brzom i adekvatnom reakcijom poboljšava se prognoza ovih pacijenata.

do kočenja mijelopoese i stvaranja zrelih stanica granulocitopoeze, a istovremeno i do oštećenja integriteta sluznice gastrointestinalnog sustava, što opet dodatno olakšava prodiranje mikroorganizama u organizam<sup>1-2</sup>. Supresijom mijelopoese dolazi do smanjenog stvaranja neutrofilnih granulocita – stanica koje su neophodne za prirodnu obranu organizma od patogenih mikroorganizama, poglavito bakterija. U pacijenata s neutropenijom, zbog poremećaja u imunološkom odgovoru organizma na infekciju, klinička slika može biti nekarakteristična, pa se pacijenti mogu prezentirati blagim simptomima, ali i naglom pojavom znakova septičnog šoka, brzog širenja infekcije i posljedičnog smrtnog ishoda<sup>1</sup>. Stoga NV predstavlja hitno stanje u hematologiji i vrlo je važno pravodobno prepoznati njegove simptome i znakove, kako bi se što prije primijenila antimikrobna terapija i spriječila teške posljedice.

## DEFINICIJA

U svakodnevnoj kliničkoj praksi febrilna neutropenija predstavlja stanje s povišenom tjelesnom temperaturom  $\geq 38,3$  °C ili pak  $\geq 38,0$  °C koja traje  $\geq 2$  sata uz broj neutrofila  $\leq 0,5 \times 10^9/L$  ili pak  $\leq 1 \times 10^9/L$ , ali se u kratkom roku očekuje njihov pad na  $0,5 \times 10^9/L$ <sup>3</sup>. Ako je tjelesna temperatura i niža od 38 °C, ali ako postoje simptomi i znakovi

općeg infektivnog sindroma, hemodinamske nestabilnosti ili upale nekog organa, također treba postupiti prema postupniku za NV.

Ovo stanje predstavlja hitnoću u hematologiji jer se, ako se ne liječi odmah i bez odlaganja, povećava mogućnost razvoja septičkog šoka sa svim svojim posljedicama, kao i razvoja brzog širenja teških te kompliciranih infekcija različitih sijela<sup>4-7</sup>.

## ETIOPATOGENEZA

NV se najčešće javlja u pacijenata koji su nedavno liječeni mijelosupresivnim kemoterapijskim protokolima. Citotoksični lijekovi izravno djeluju na koštanu srž te dovode do supresije granulocitne loze na razini progenitorskih stanica koštane srži, oštećujući izravno njihov DNK. To se konačno očituje padom broja neutrofila, te sklonošću nastanka infekcije i sepse (neutropenična sepsa) u ovih pacijenata. Osim citostatika, neutropeniju mogu uzrokovati i neki „pametni“ lijekovi i radioterapija<sup>8,9</sup>. Ponekad i sama bolest koštane srži (npr. akutna leukemija) može dovesti do izrazite neutropenije i NV-a. Poznato je da sklonost nastanku infekcija značajno raste kada je broj neutrofila u krvi  $\leq 1 \times 10^9/L$ , a posebno je velika kada je taj broj  $\leq 0,5 \times 10^9/L$ .

NV mogu izazvati gram-pozitivne bakterije (G+ bakterije), gram-negativne bakterije (G- bakterije), ali i svi drugi mikroorganizmi, kao npr. gljivični uzročnici i virusi. Mikrobiološki uzrok NV-a često ostaje neotkriven<sup>3-7,10-13</sup>.

## RIZIK ZA NASTANAK KOMPLIKACIJA U PACIJENATA S TEŠKOM NEUTROPENIJOM

Pacijente možemo podijeliti u dvije skupine s obzirom na rizik za nastanak komplikacija i to prema tzv. apsolutnom broju neutrofilnih granulocita (neutrofila) u krvi (engl. *Absolute Neutrophil Count* – ANC). ANC označava broj neutrofila u mikrolitru krvi. Prema vrijednosti ANC-a razlikujemo:<sup>3</sup>

- *pacijente s niskim rizikom za nastanak komplikacija* – za ove pacijente se pretpostavlja da imaju tešku neutropeniju (ANC < 500/mikroL) kroz  $\leq 7$  dana te nemaju komorbiditeta poput značajnije jetrene, plućne ili bubrežne disfunkcije. Ova grupa pacijenata rijetko razvija ozbiljne komplikacije i kandidati su za ambulantno liječenje;

**Tablica 1.** Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) indeks rizika

Prognostički faktor	Bodovi
Težina kliničke slike neutropenijske vrućice (bez simptoma ili blagi simptomi)	5
Bez znakova hipotenzije (sistolički tlak > 90 mmHg)	5
Bez kronične opstruktivne bolesti pluća	4
Solidni tumor ili hematološka bolest bez prijašnjih gljivičnih infekcija	4
Bez znakova dehidracije koji zahtijevaju parenteralnu nadoknadu tekućine	3
Težina kliničke slike neutropenijske vrućice (teži simptomi)	3
Vanjski pacijent	3
Godine < 60	2

- *pacijente s visokim rizikom za nastanak komplikacija* – ovi pacijenti imaju neutropeniju (ANC < 500/mikroL) kroz > 7 dana i/ili imaju prisutnu značajnu jetrenu, plućnu i renalnu disfunkciju.

Jedan od načina procjene rizika i ozbiljnih komplikacija NV-a je i *MASCC indeks rizika* (engl. *Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index; MASCC risk index*)<sup>3,5,14-16</sup>. Prema MASCC indeksu rizika maksimalni indeks je 26, pri čemu se pacijenti s indeksom > 21 smatraju niskorizičnim za nastanak ozbiljnih komplikacija. Kriteriji za određivanje MASCC indeksa rizika prikazani su u tablici 1.

#### SIMPTOMI I ZNACI

Pacijenti s NV-om obično imaju izražene opće upalne simptome, prvenstveno vrućicu, uz simptome zahvaćenih organa (npr. pluća, crijeva, mokraćni putevi, koža i drugi), a u nekih povišena tjelesna temperatura može biti jedini znak bolesti. Nerijetko se javljaju zimica i tresavica što pobuđuje sumnju na bakterijemiju. U starijih pacijenata i pacijenata liječenih imunosupresivnom terapijom (glukokortikoidi) može izostati značajno povišenje tjelesne temperature. U manjeg broja pacijenata razvija se klinička slika septičkog šoka uz pad krvnog tlaka, ubrzanje pulsa, oliguriju/anuriju, veoma loše opće stanje, poremećaje stanja svijesti, pojačanu sklonost krvarenju te zatajenje organa<sup>10-16</sup>.

#### INICIJALNI DIJAGNOSTIČKI POSTUPCI

Potrebno je hitno dobiti anamnestičke podatke od pacijenata uz cjelovit fizikalni pregled te poseban osvrt na opće stanje, krvni tlak, puls, tjelesnu temperaturu, frekvenciju disanja, auskultaciju srca i pluća, meningitičke znakove, pregled kože i

kožnih pregiba, anusa, pregled ždrijela i usne šupljine, eventualni pregled mjesta insercije centralnog venskog katetera (CVK) ili mjesta eventualnih invazivnih zahvata/biopsija. Inicijalna laboratorijska i mikrobiološka obrada (prije započinjanja antimikrobne terapije) obuhvaća: kompletnu i diferencijalnu krvnu sliku uz obavezni broj neutrofila, biokemijske pretrage (obavezno parametri bubrežne i jetrene funkcije, glukozu u krvi, elektroliti, C-reaktivni protein), osnovne koagulacijske parametre, analizu mokraće. Potrebno je utvrditi saturaciju kisika, pH krvi, centralni venski tlak, ako je postavljen CVK ili je pacijent hemodinamski nestabilan, podatke o diurezi, učiniti radiogram srca i pluća, prema kliničkoj slici i druge pretrage (npr. slikovnu obradu trbuha i drugo), uzeti dva seta hemokultura iz periferne krvne žile te jedan set CVK-a ako je postavljen (na anaerobne i aerobne bakterije te gljive), urinkulturu, bris ždrijela i nosa, sputum, briseve suspektnih mjesta (mjesto insercije CVK-a, kožnih lezija i drugo), u slučaju proljeva koprokulture te stolicu za utvrđivanje toksina *C. difficile*<sup>10-16</sup>.

#### LIJEČENJE

Pacijenti s NV-om najčešće se liječe u bolnici parenteralnom primjenom antimikrobnih lijekova. Znatno rjeđe, ako procijenjeni rizik nije velik te ako pacijenti žive blizu bolnice i imaju osiguranu komunikaciju s hematologom, mogu se primijeniti peroralni lijekovi u kućnim uvjetima uz česte kontrole specijalista.

U liječenju NV-a treba u obzir uzeti<sup>14</sup>:

- epidemiologiju bakterijskih infekcija u pacijenata s neutropenijom,
- čimbenike rizika nastanka infekcije, tj. NV-a,
- eskalacijski i deeskalacijski pristup liječenju,

**Tablica 2.** Preporučeni modeli i antibiotsko liječenje prema ECIL-4 smjernicama

Eskalacijski model liječenja	Deeskalacijski model liječenja
<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacijenti bez komplikacija</li> <li>• bez značajnijih faktora rizika za infekciju rezistentnim patogenima</li> <li>• liječenje u ustanovama gdje su infekcije rezistentnim patogenima vrlo rijetke</li> </ul> <p><i>Monoterapija širokospektralnim antibioticima koji pokrivaju P. aeruginosa i većinu enterokoka, npr. cefepim, ceftazidim, imipenem-cilastatin, piperacilin-tazobaktam</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacijenti s teškim komplikacijama</li> <li>• značajniji čimbenici rizika za infekciju rezistentnim patogenima</li> <li>• liječenje u ustanovama gdje su infekcije rezistentnim patogenima vrlo česte</li> </ul> <p><i>Kombinacija antibiotika širokog spektra koji djeluju na velik broj rezistentnih patogena (MRSA, ESBL-enterobakterije): karbapenemi/kolistin+beta-laktami sa/bez glikopeptida (vankomicin) ili drugih koji djeluju na G+ bakterije (npr. lizenolid)</i></p> <p><i>Terapija se suzuje nakon mikrobiološke potvrde nepostojanja rezistentnog patogena</i></p>

- ostale čimbenike koji utječu na liječenje bakterijskih infekcija.

### Antibiotsko liječenje

Inicijalno empirijsko liječenje antibioticima provodi se prema dva modela: eskalacijski i deeskalacijski (tablica 2).

#### Eskalacijski model

U primjeni antibiotske terapije po modelu eskalacije preporučuje se monoterapija antibioticima koji su djelotvorni protiv većine G<sup>-</sup> bakterija te *Pseudomonas aeruginosa* uz dodatno uključivanje drugih antibiotika u slučaju neadekvatnog kliničkog odgovora. Inicijalna empirijska monoterapija uključuje antibiotike kao što su npr. cefepim, ceftazidim ili piperacilin-tazobaktam. Iako se ceftazidim preporučuje u monoterapiji poznata je značajna rezistencija G<sup>-</sup> bakterija na ovaj antibiotik i njegovo ograničeno djelovanje na G<sup>+</sup> bakterije.

Eskalacijski model primjene antibiotske terapije primjenjuje se u pacijenata bez komplikacija, bez specifičnih čimbenika rizika za infekciju rezistentnim patogenima i u ustanovama gdje su infekcije rezistentnim patogenima vrlo rijetke. Prednosti ovog modela su rano izbjegavanje primjene širokospektralnih antibiotika, uključujući karbapeneme, te razvoja rezistencije patogena. Nedostatak primjene ovog modela je što postoji mogućnost nedovoljnog inicijalnog djelovanja na patogene, što značajno pogoršava prognozu bolesti.

#### Deeskalacijski model

U ovome modelu inicijalno se primjenjuje više antimikrobnih lijekova (antibiotici širokog spektra) koji djeluju na veći broj visoko rezistentnih patogena, poput ESBL-enterobakterije (engl. *extended-*

*spectrum beta-lactamases*) te MDR-*Pseudomonas aeruginosa* (engl. *Multidrug-Resistant*). Inicijalno se primjenjuju karbapenemi (imipenem ili meropenem) ili kolistin u kombinaciji s beta-laktamima ili aminoglikozidima s ili bez antibiotika iz skupine glikopeptida (vankomicin) ili drugih koji djeluju na G<sup>+</sup> bakterije, poput linezolida, teikoplanina i dr. U ovome modelu terapija se deeskalira, tj. postupno se sužuje broj primijenjenih antibiotika kada se mikrobiološkom analizom potvrdi nepostojanje rezistentnog patogena ili kada se stanje pacijenta klinički stabilizira.

Ovaj model inicijalne antimikrobne terapije primjenjuje se u pacijenata koji se prezentiraju teškim i kompliciranim kliničkim slikama, u onih u kojih se očekuje infekcija rezistentnim patogenima i u centrima u kojima se infekcije rezistentnim patogenima vrlo česte.

#### Antibiotska profilaksa

Uvođenjem antibiotske profilakse s ciljem preveniranja pojave NV-a značajno se smanje incidencija nastanka klinički manifestnih bakterijskih infekcija, a time i smrtnost pacijenata. Većina smjernica preporučuje primjenu fluorokinolona u visokorizičnih pacijenata<sup>14-16</sup>.

#### Primjena antifungika

O primjeni antifungika potrebno je razmišljati kada pacijent ima rekurentnu vrućicu i nakon 4 – 7 dana primjene antibiotika. Antifungici se primjenjuju ako je dokazana invazija gljivama ili je ona visoko suspektna s obzirom na kliničku sliku, laboratorijske nalaze (galaktomananski test) te učinjene nalaze slikovne obrade (npr. kompjutoriziranom tomografijom sinusa i prsnog koša). U nestabilnih pacijenata koji ne odgovaraju na primijenjenu antibiotsku

terapiju, antifungici se mogu primijeniti i prije navedenih preporuka, dakle empirijski. Danas se najčešće koriste kaspofungin, vorikonazol, liposomalni pripravci amfotericina B i drugi noviji antifungalni lijekovi koji su djelotvorni protiv najčešćih gljivičnih infekcija (invazivna aspergiloza i kandidijaza).

### Primjena antivirusnih lijekova

Antivirusni lijekovi ne preporučuju se u rutinskoj primjeni, osim ako virusna infekcija nije izrazito suspektna klinički ili dokazana laboratorijski.<sup>14,16</sup>

Terapijski pristup hospitaliziranim pacijentima sa zloćudnim hematološkim bolestima i NV-om u našem centru:

- **empirijski se neodgodivo primjenjuje jedan od sljedećih širokospektarnih antibiotika** djelotvornih protiv najpatogenijih bakterija, uključujući *Pseudomonas aeruginosa*: **piperacilin s tazobaktamom** 4 × 4.5 g i. v.; **meropenem** 3 × 1 g i. v.; **imipenem s cilastatinom** 4-6 × 500 mg i. v.; **cefepim** 3 × 2 g i. v. Potrebno je voditi računa o mogućoj nefrotoksičnosti i hepatotoksičnosti lijekova te uvažavati trenutno „mikrobiološko stanje” u ustanovi;
- u empirijsku terapiju jednom od gore navedenih lijekova potrebno je odmah dodati i **vankomicin** u dozi od 2 × 1 g i. v. ako postoji klinička sumnja na postojanje infekcije CVK-om ili infekcije kože i mekih tkiva; ako je poznata kolonizacija ili ranija infekcija rezistentnim sojevima stafilokoka i streptokoka; ako je identificiran Gram + uzročnik iz hemokulture prije negoli je poznata konačna identifikacija mikroorganizma, odnosno antibiogram; ako pacijent ima

teški mukozitis; ako postoji klinička slika sepse i septičkog šoka. U slučaju da postoji značajnije oštećenje bubrežne funkcije, budući da je vankomicin nefrotoksičan, u liječenje se umjesto njega može uključiti **teikoplanin** ili **linezolid**;

- u liječenje se odmah uvodi **flukonazol** 200 – 400 mg i. v.;
- odmah se započinje sa **suportivnim mjerama**:
  - adekvatna hidracija s nadzorom nad diurezom i vitalnim funkcijama;
  - adekvatna ishrana koja isključuje sirovo voće i povrće, a sva hrana mora biti neposredno termički obrađena;
  - smještaj u „obrnutu” izolaciju;
  - primjena antipiretika;
  - primjena **granulocitnog čimbenika rasta – filgrastima**, uz napomenu da je kod utvrđene akutne mijeloične leukemije ili sumnje na nju te u mijelodisplastičnom sindromu potrebna procjena mogućeg rizika i štete kod primjene ovog lijeka, budući da ova stanja predstavljaju relativnu kontraindikaciju za primjenu filgrastima.

Ako je nakon **48 sata** pacijent i dalje febrilan, pokušava se **optimalizirati primijenjenu antimikrobnu terapiju** (empirijska primjena vankomicina ili drugih antibiotika koji djeluju na multirezistentne G+ bakterije ako oni do tada već nisu primijenjeni; ili pak pridodavanje aminoglikozida, npr. amikacina ili drugo).

Ako je pacijent febrilan i nakon **96 sati** obično se empirijski započinje primjenjivati neki od potentnih antimikotika (npr. kaspofungin, vorikonazol) (tablica 3).

**Tablica 3.** Liječenje neutropenijske vrućice u Kliničkom bolničkom centru Rijeka

#### Inicijalna empirijska terapija

##### • antibiotik širokog spektra

- piperacilin s tazobaktamom 4 × 4,5 g i. v.
- meropenem 3 × 1 g i. v.
- imipenem s cilastatinom 4 – 6 × 500 mg i. v.
- cefepim 3 × 2 g i. v.
- vankomicin 2 × 1 g i. v. (infekcija katetera, kože, G(+) bakterije, teški mukozitis, sepsa, septični šok – u slučaju bubrežne insuficijencije može se vankomicin zamijeniti s teikoplaninom ili linezolidom)

##### • antifungik

- flukonazol 200 – 400 mg i. v.

##### • suportivne mjere

#### Simptomi traju nakon 48 sati

- optimizacija antimikrobne terapije (dodavanje aminoglikozida, vankomicina itd.)

#### Simptomi traju nakon 96 sati

- primjena antimikotika (npr. kaspofungin, vorikonazol)

Naravno, ako se u bilo kojem trenutku uspije izolirati uzročnik terapiju treba nastaviti prema nalažu antibiograma.

Antivirusni lijekovi ne preporučuju se u rutinskoj primjeni, osim ako virusna infekcija nije izrazito suspektna klinički ili dokazana laboratorijski.

Antimikrobna terapija najčešće se primjenjuje dok pacijent ne postane afebrilan i dok se broj neutrofila ne oporavi, najkraće 8 – 10 dana. Nove ECIL-ove smjernice (engl. *European Conference on Infections in Leukemia*) dopuštaju i raniji prekid antimikrobne terapije, ako je pacijent afebrilan najmanje 48 sati i hemodinamski stabilan, bez obzira na broj neutrofila<sup>14</sup>.

### PROGNOZA

Netropenijske vrućice koje se razriješe unutar 7 dana obično imaju dobru prognozu, dok one koje traju dulje od 7 dana imaju veći morbiditet i mortalitet. Razvoj septičkog šoka povezan je s visokom smrtnošću. Ukupno uzevši, smrtnost od NV-a u pacijenata sa zloćudnim tumorima iznosi oko 10 %<sup>19</sup>.

### ZAKLJUČAK

Netropenijska vrućica vrlo je teška komplikacija liječenja zloćudnih hematoloških bolesti. Njena agresivnost, nepredvidivost, često multifaktorijalna etiopatogeneza i brzina nastanka u pacijenata koji su već imunokompromitirani samom bolešću i/ili njenim liječenjem često ne dopušta odlaganje liječenja. Ranim prepoznavanjem NV-a, brzim i adekvatnom reakcijom, učinkovitim uvođenjem antibiotika i antifungika prema navedenim smjernicama poboljšava se prognoza ovim pacijentima, te daje šansa za preživljenje i u konačnici izlječenje od zloćudne bolesti.

**Izjava o sukobu interesa:** Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

### LITERATURA

- Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical Presentation of Infection in Granulocytopenic Patients. *Arch Intern Med* 1975;135:715-9.
- Sleijfer DT, Mulder NH, de Vries-Hospers HG, Fidler V, Nieweg HO, van der Waaij D et al. Infection prevention in granulocytopenic patients by selective decontamination of the digestive tract. *Eur J Cancer* 1980;16: 859-69.
- Huges WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T et al. 2002. Guidelines for the use of antimicrobials agents in neutropenic patient with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2008;34:17-60.
- Rolston KV. Neutropenic fever and sepsis: evaluation and management. *Cancer Treat Res* 2014;161:181-202.
- Wohlfarth P, Staudinger T, Sperr WR, Bojic A, Robak O, Hermann A et al. Prognostic factors, long-term survival, and outcome of cancer patients receiving chemotherapy in the intensive care unit. *Ann Hematol* 2014;93:1629-36.
- Perron T, Emara M, Ahmed S. Time to antibiotics and outcomes in cancer patients with febrile neutropenia. *BMC Health Serv Res* 2014;14:162.
- Mac Manus M, Lamborn K, Khan W, Varghese A, Graef L, Knox S. Radiotherapy-associated neutropenia and thrombocytopenia: analysis of risk factors and development of a predictive model. *Blood* 1997;89:2303-10.
- Kabei K, Uchida J, Iwai T, Yamasaki T, Kuwabara N, Nagahama T et al. Late-onset neutropenia and acute rejection in ABO-incompatible kidney transplant recipients receiving rituximab and mycophenolate mofetil. *Transpl Immunol* 2014;31:92-7.
- Mush HG, Montgomery RB. Severe neutropenia: a diagnostic approach. *West J Med* 2000;172:248-52.
- Pizzo PA. Management of Fever in Patients with Cancer and Treatment-Induced Neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 328:1323-32.
- Dale DC. Advances in the Treatment of Neutropenia. *Curr Opin Support Palliat Care* 2009;3:207-12.
- Al-Mulla NA, Taj-Aldeen SJ, El Shafie S, Janahi M, Al-Nasser AA, Chandra P. Bacterial bloodstream infections and antimicrobial susceptibility pattern in pediatric hematology/oncology patients after anticancer chemotherapy. *Infect Drug Resist* 2014;7:289-99.
- Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013;98:1826-35.
- Villafuerte-Gutierrez P, Villalon L, Losa JE, Henriquez-Camacho C. Treatment of Febrile Neutropenia and Prophylaxis in Hematologic Malignancies: A Critical Review and Update. *Advances in Hematology* [Internet]. 2014;986938. [cited 2015 Mar 3]. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/ah/2014/986938/>.
- 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;52:56-93.
- Marín M, Gudiol C, Ardanuy C, Garcia-Vidal C, Jimenez L, Domingo-Domenech E et al. Factors influencing mortality in neutropenic patients with haematologic malignancies or solid tumours with bloodstream infection. *Clin Microbiol Infect* 2015; Forthcoming.
- Uys A, Rapoport BL, Anderson R. Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. *Support Care Cancer* 2004;12:555-60.
- Leibovici L, Paul M, Cullen M, Bucaneve G, Gafter-Gvilli A, Fraser A et al. Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients: new evidence, practical decisions. *Cancer* 2006;107: 1743-51.