

A kemoterápia indukálta lázas neutropénia kezelése szolid tumorokban

GÁLFFY GABRIELLA

Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Gálffy Gabriella, Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika, 1125 Budapest, XII. Diós árok 1/C, tel.: 20-932-3169, e-mail: ggalfy@hotmail.com

Közlésre érkezett:

2017. augusztus 2.

Elfogadva:

2017. augusztus 28.

A kemoterápia következtében kialakuló csontvelő-szuppresszió egyik legveszélyesebb szövődménye a lázas neutropénia. Az érintett betegek ellátása multidiszciplináris feladat. A kemoterápia mellett a megfelelően adott G-CSF-terápiát primer és szekunder profilaxisként alkalmazva a lázas neutropeniás események nagy része kivédhető. Minden kemoterápiás ciklus előtt értékelni kell a lázas neutropénia rizikóját, figyelembe véve a kemoterápiás kombinációt és a betegspecifikus paramétereket egyaránt. Lázas neutropénia esetén az időben elkezdett megfelelő antibiotikus és G-CSF-terápia elengedhetetlen a kezelés sikere szempontjából. Akkor érhet el a kezelő onkológus megfelelő sikert a betegnél a terápiával, ha megfelelő időben megfelelő szupportációs kezelésben is részesíti a beteget. *Magy Onkol* 61:261–266, 2017

Kulcsszavak: lázas neutropénia, szolid tumor, empirikus antibiotikum-terápia, granulocita-kolóniastimuláló faktor

One of the most dangerous complications of bone marrow suppression due to chemotherapy is febrile neutropenia. The treatment of the affected patients is a multidisciplinary task. In addition to chemotherapy, adequate G-CSF therapy as a primary and secondary prophylaxis can be used to prevent a large part of febrile neutropenic events. Before each chemotherapy cycle, the risk of febrile neutropenia should be evaluated, taking into account the chemotherapeutic combination and patient-specific parameters. Appropriate antibiotic and G-CSF therapy initiated in the course of febrile neutropenia is essential for the success of the therapy. The oncologists can reach treatment success in the patient's therapy if he or she provides the patient the adequate supportive medications at the appropriate time.

Keywords: febrile neutropenia, solid tumor, antibiotics, granulocyte colony-stimulating factor

*Gálffy G. Treatment of chemotherapy-induced febrile neutropenia in solid tumors. *Magy Onkol* 61:261–266, 2017*

NEUTROPÉNIA, LÁZAS NEUTROPÉNIA (FEBRILE NEUTROPENIA, FN) ELŐFORDULÁSA, MORTALITÁSA

A kemoterápia következtében kialakuló csontvelő-szuppresszió egyik legveszélyesebb szövődménye a keringő neutrofil granulociták számának csökkenése, amelyet neutropéniának nevezünk. A neutropénia 4 súlyosság szerinti csoportba (grade) sorolható az abszolút neutrofilszám (ANC) alapján: I. 1,5–2 G/L, II. 1,0–1,5 G/L, III. 0,5–1,0 G/L, IV. <0,5 G/L.

Terápiát a III-as és IV-es súlyossági fokú neutropénia igényel. Amennyiben a IV-es súlyosságú neutropénia legalább két órán át tartó, 38 fok feletti szájon mért testhőmérséklettel, vagy egyszer mért 38,3 fokos testhőmérséklettel jár együtt, lázas neutropéniáról, amikor bármilyen mértékű neutropénia 6 héten át fennáll, elhúzódó neutropéniáról beszélünk. Az FN kialakulásának háttérében leggyakrabban a kemo- vagy radioterápia okozta csontvelő-károsodás vagy a daganat okozta csontvelő-infiltráció áll. Ha a kemo/radioterápiát kapó neutropéniás betegnél láz alakul ki, infekcióra kell gondolnunk. Egyes esetekben a szepszis láz nélkül is kialakulhat. Ilyen megjelenésre számíthatunk az idősebb, disszeminált tumorban szenvedő és a kortikoszteroidterápiát kapó betegnél (1).

A lázas neutropénia kialakulása hátráltatja a daganatellenes terápia hatékonyságát a kezelési ciklusok halasztása vagy a dózisredukció miatt. E körképek jelentősen emelik az infekció okozta halálozás rizikóját.

A legtöbb standard dózisú kemoterápia után 6–8 napig kialakul változó fokú neutropéniás periódus vagy más néven nadír. Az FN előfordulási gyakorisága 8/1000 beteg. Az irodalmi adatok szerint a komplikációk miatt kórházba került FN-es betegek között 20–30% a morbiditás és 10%-os a mortalitás. Az FN miatt kórházba került beteg költsége magas, a nyugati országokban megjelent közlemények szerint eléri a 13 500 eurót egy kórházi kezelés ára (2).

PRIMER ÉS SZEKUNDER PROFILAXIS G-CSF-TERÁPIÁVAL

Tudottan egyértelmű összefüggés van a kemoterápia intenzitása és a neutropénia súlyossága között. A különböző kemoterápiás kombinációkban alkalmazott citosztatikumok közül számos készítmény nagy rizikót jelent a lázas neutropénia kialakulására, amely profilaxist indokol (tekintettel az FN magas mortalitására). Amennyiben az adott beteg esetében még nem alakult ki FN, a megelőzés primer profilaxis formájában történhet. Korábbi, III–IV-es súlyossági fokozatú FN anamnézise esetén a következő ciklusok profilaxisa szekunder profilaxis formájában történik. A már kialakult, III-as és IV-es súlyosságú neutropénia kezelendő, ilyen esetben a kolóniastimuláló faktorok (G-CSF) adása terápiás célzatú (1–4). Számos metaanalízis igazolta, hogy a primer profilaxisban adott G-CSF-terápiával 50%-kal csökkenthető az FN rizikója anélkül, hogy befolyásolná a tumorválaszt és a túlélést (5–9).

Akár primer, akár szekunder profilaxis alkalmazásának eldöntéséről van szó, az FN rizikóját minden kemoterápiában

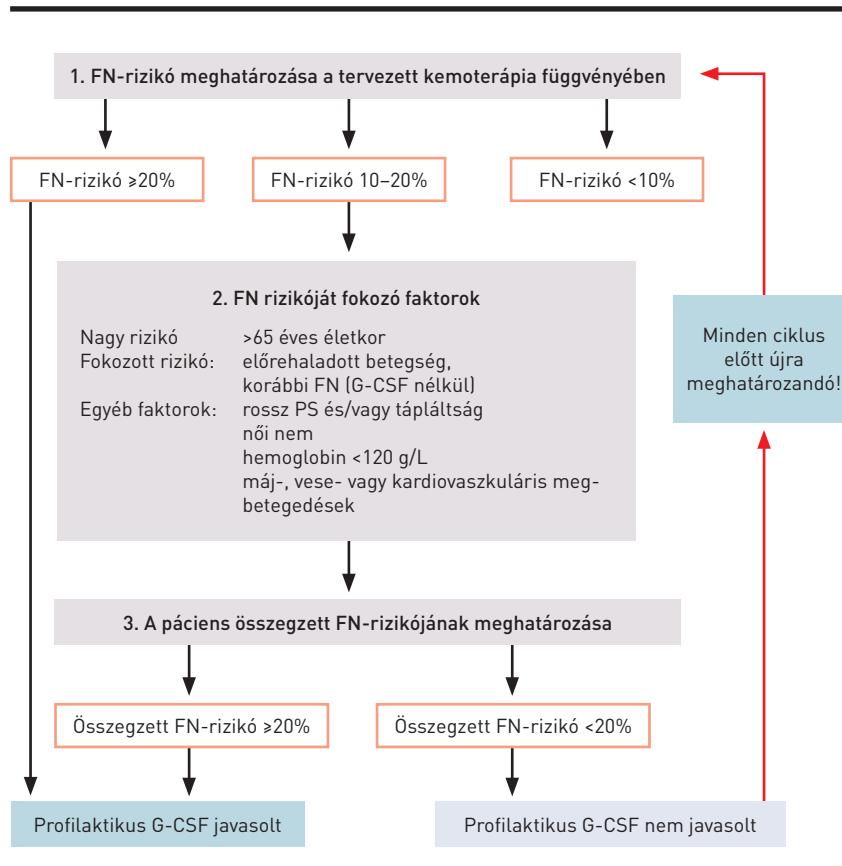
részesülő beteg minden egyes kemoterápiás ciklusa előtt meg kell határozni, és ennek megfelelően kell a beteget profilaktikus granulocita-kolóniastimuláló faktor (G-CSF) kezelésben részesíteni. A rizikóbecsléshez mindig a kemoterápia okozta rizikót a beteggel kapcsolatos tényezőkkel együtt kell értékelni (1. ábra, 1. táblázat), így lehet helyesen meghatározni a lázas neutropénia kumulatív rizikóját. A kemoterápia okozta kumulatív neutropéniaz rizikó tehát két tényező alapján határozható meg (1–4): 1. magának az alkalmazott kemoterápiás protokollnak az FN-rizikója, amely lehet 10% alatt, 10–20% között vagy 20%-ot meghaladó (1) (1. táblázat); 2. a beteggel kapcsolatos tényezők (1. ábra). Ezek között kiemelkedő szerepet játszik a beteg életkora, az idősebb betegeknek nagyobb a rizikója az FN kialakulására, magasabb a morbiditása és a mortalitása ebben az életkorban (II–III-as evidenciaszint).

A szolid tumoros betegek kezelésében alkalmazott kemoterápiás protokollok FN-rizikóját az 1. táblázat mutatja be. A kemoterápia típusa mellett a beteggel kapcsolatos tényezőket is fel kell mérni, mint ezt fent már említettük (10, 11). E tényezőket foglalja össze az alábbi felsorolás, ami az ESMO 2016-os és az NCCN 2017-es ajánlásának együttes feldolgozásával készült. Ezek közül bármelyik jelenléte 10–20% közötti, kemoterápiával kapcsolatos neutropéniaz rizikó esetén 20% fölé emeli a rizikót (2, 3):

- életkor > 65 év
- előrehaladott betegség (III/B, IV-es evidenciaszint)
- ECOG ≥ 2
- megelőző FN vagy súlyos neutropénia
- társbetegségek > 1 [kardiovaszkuláris, kóros májfunkciók (bilirubin > 2), veseelégtelenség (GFR < 50)].
- mukozitisz
- sem profilaktikus antibiotikum, sem G-CSF (III–IV-es evidenciaszint)

1. TÁBLÁZAT. A hazánkban, tüdőrákban leggyakrabban alkalmazott kemoterápiás protokollok önmagában a gyógyszerből adódó FN-rizikója

Kemoterápiás protokoll	FN-rizikó
>20%	ciszpaltin-etopozid topotecan docetaxel-carboplatin
10–20%	carboplatin-etopozid ciklofoszamid-epirubicin-vinkrisztin (ECO) ciszpaltin-docetaxel ciszpaltin-paclitaxel ciszpaltin-vinorelbin
<10%	paclitaxel-carboplatin bevacizumabmal vagy anélkül gemcitabin-ciszpaltin bevacizumabmal vagy anélkül gemcitabin-carboplatin bevacizumabmal vagy anélkül pemetrexed-ciszpaltin



1. ÁBRA. A lázas neutropénia (febrile neutropenia, FN) profilaxis szükségességének megállapítása [G-CSF: granulocita-kolóniasztimuláló faktor]

- csontvelőt infiltráló tumor
- megelőző kemo- vagy sugárterápia
- hemoglobinszint <120 g/L
- kezelés előtti neutrofilszám 1,5 G/L

Az FN rizikójának felmérését követően az 1. ábrán látható algoritmus szerint kell eljárni.

- Ha minden tényezőt figyelembe veszünk és az FN rizikója a kemoterápiás ciklus előtt értékelve >20%, primer profilaxisként G-CSF (filgrastim) adása szükséges [I/A evidenciaszint] [1–3].

- Ha az összes rizikótényezőt figyelembe véve az FN rizikója <10%, akkor G-CSF profilaxis nem szükséges. Minden kemoterápiás ciklus előtt újra kell értékelni a rizikóbecslést [1–3].

- 10–20% rizikó esetén a beteggel kapcsolatos tényezők értékelése szükséges. Ha jelen van olyan beteggel kapcsolatos rizikótényező, ami emelt rizikót jelent az FN-re, akkor G-CSF adása szükséges. Ha nincs, akkor 10–20%-os rizikó esetén nem kell G-CSF profilaxis. Minden kemoterápiás ciklus előtt újra kell értékelni az FN rizikóját [1–3].

A lázas neutropénia profilaxisa történhet napi adagolású filgrastimmal vagy tartós hatású pegfilgrastim-készítmé-

nyekkel. A már fennálló neutropénia kezelésében viszont terápiás céllal, az antiinfektív terápia mellett kizárólag a napi adagolású filgrastim alkalmazható. A hazai támogatási viszonyok között a napi adagolású filgrastimok rendelhetők primer vagy szekunder profilaxisra és terápiás céllal egyaránt, míg a tartós hatású pegfilgrastim/lipegfilgrastim kizárólag szekunder profilaxisként írhatók fel támogatással.

A napi adagolású filgrastimok profilaxisként a kemoterápia beadása után 24–72 órával indítva naponta egy alkalommal, összesen 5–14 napig alkalmazandók; ennél rövidebb ideig adott profilaxis nem javasolt. A napi adag 30 000–48 000 NE, szubkután injekció formájában (0,5 ml-lió NE/ttkg/nap). A naponkénti adást addig kell folytatni, amíg a várt legalacsonyabb neutrofilszámra, a nadíron túljutva a neutrofilszám normalizálódik. Egy tartós hatású injekció 10 rövid hatású injekciónak felel meg dózisban. Tartós hatású pegfilgrastim/lipegfilgrastim egy 6 mg-os szubkután injekció formájában a kemoterápia beadását követően 24 órával azon kemoterápiás protokollok mellett adható, amelyeknél a kezelést követően 14 napig a beteg nem kap újabb citosztatikus készítményt (Magyarországon kiemelt támogatással kizárólag szekunder profilaxis feltéte-

leinek teljesülése esetén rendelhetők ezek a készítmények). Az EMA/FDA a bioszimilerek használatát is engedélyezte. A G-CSF adása mellett a leggyakoribb mellékhatás az enyhe vagy közép súlyos csontfájdalom, amelyre fájdalomcsillapító terápia használata javasolt [1–3].

AZ FN KIALAKULÁSA ESETÉN A SÚLYOSSÁG ÉRTÉKELÉSE

A kemoterápiával kezelt betegek tájékoztatása nagyon fontos, hogy tudjanak az FN lehetséges tüneteiről és monitorozzák önmagukat, rendszeresen mérjék a hőmérsékletüket. A legjobb, ha írásos tájékoztatóval is ellátjuk a beteget az FN lehetséges tüneteiről, és hogy kihez forduljon haladéktalanul a panaszaiival. A betegek számára az a legjobb, ha az FN szövődmény ellátását az őt ellátó onkológiai centrum végzi, mivel ő ismeri a beteg kemoterápiás protokollját. Az onkológusnak infektológiai szemlélettel is rendelkeznie kell, ismerve a helyi rezisztenciaadatokat ahhoz, hogy haladéktalanul a betegnek legmegfelelőbb antibiotikus terápiát kezdje el [2, 12].

Amennyiben az FN kialakul, 10% körüli mortalitással kell számolni. Az FN ellátása megfelelő antibiotikum választása mellett napi adagolású filgrastim adásából áll, szoros vérképellenőrzés mellett. A felnőtt, lázas neutropeniás betegek kockázatelemzése a Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) index alapján történik (I/A evidenciaszint): magas kockázattal 21 pont alatt, alacsony kockázattal pedig 21-et elérő vagy azt meghaladó összpontszám esetén lehet számolni [13] (2. táblázat). A lázas neutropeniás beteg

2. TÁBLÁZAT. A felnőtt, lázas neutropeniás betegek kockázatelemzése (Multinational Association for Supportive Care in Cancer – MASCC-index); magas rizikót a 21 alatti pontszám jelent

Betegjellemző	Pontszám
Tünetmentes vagy enyhe tünetek	5
Súlyos tünetek	3
Nincs hipotenzió	5
Anamnézisben nincs COPD	5
Alapbetegség szolid tumor	4
Megfelelő hidrálás	3
A láz kezdetén a beteg nincs kórházban	3
Életkor <60 év	2

alacsony kockázat esetében járóbetegként kezelhető, magas kockázat vagy a szájon át történő antibiotikum-bevétel nehezítettsége esetén hospitalizáció szükséges. Hospitalizált beteg esetén haladéktalanul, egy órán belül el kell kezdeni a parenterális antibiotikum adását. A késedelem az antibiotikum adásában hosszabb kórházi tartózkodáshoz és magasabb mortalitáshoz vezet. Az antibiotikum-választásnál a helyi

rezisztenciaviszonyokat mindig figyelembe kell venni. Ha nem jártas ebben az onkológus, akkor infektológus bevonásával kell a döntést meghozni [1–4, 14].

AZ FN ANTIBIOTIKUM-VÁLASZTÁSA, PREVENCIÓJA

Az elmúlt évtizedekben változott az FN-t okozó kórokozók spektruma. Még régebben jobbra Gram-negatív baktériumok okozták az FN nagy részét, addig mostanra a Gram-pozitív és Gram-negatív kórokozók 50-50%-ban állnak az FN hátterében. Megemelkedett a rezisztens kórokozók száma, az ESBL-termelő Gram-negatív baktériumok, a vancomycinrezisztens enterococcusok (VRE) és a meticillinrezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA). A flukonazolrezisztens *Candida*-infekció (*Candida krusei* és *Candida glabrata*) is emelkedik [2, 3, 15]. Az 1990-es évektől gyakran használták a fluorokinolonokat kemoprofilaxisként, azonban az emelkedő kinolonrezisztencia miatt a legújabb irányelvek (ASCO és EORTC) már csak egyes szelektált esetekben, magas rizikójú FN esetén javasolnak kemoprofilaxisként antibiotikus kezelést [2, 14, 15].

ALACSONY RIZIKÓJÚ FN-ES BETEG

Ha a MASCC alapján a betegnek ≥ 21 pontja van, akkor alacsony rizikójú az FN, tehát a betegnél orális antibiotikus kezelés is adható és ambulánsan kezelhető, vagy hospitalizáció során orális vagy intravénás antibiotikum kezdhető. Ezt a kezelőorvosnak kell eldöntenie, ismerve a beteg paramétereit. Az alábbi paramétereknek kell teljesülniük ahhoz, hogy orális antibiotikum-terápia megfelelő legyen a betegnél a parenterális helyett [2]:

- hemodinamikailag stabil beteg
- ne legyen akut leukémiája vagy szervi elégtelensége
- ne legyen pneumóniája, vénás katétere vagy lágyszöveti

infekciója (I/A evidenciaszint)

Ezeknél a betegeknek a kinolon- (moxifloxacin) monoterápia nem igazolt inferioritást a kinolon plusz amoxicillin-klavulánsav kombinációhoz képest [3. táblázat]. Ha parenterálisan kezdték a terápiát, akkor 48 óra láztalan állapot után orális terápiára lehet váltani.

Azt a beteget, aki ambulánsan kezelhető orális antibiotikummal, ne tegyük ki a kórházi nozokomiális szövődményeknek [16]. Ha az alacsony rizikójú orális antibiotikus terápiát kapó hospitalizált beteg a kezelés mellett 24 óra múlva láztalan, akkor ambulánsan folytatható a kezelése (II/B evidenciaszint) [17–20].

MAGAS RIZIKÓJÚ FN-ES BETEG

Ha a betegnek magas az FN-rizikója, tehát a MASCC <21 pont, akkor haladéktalanul hospitalizálni kell, és intravénás antibiotikus terápiát kell elkezdeni lehetőleg egy órán belül [21]. Az antibiotikum-választásnál figyelembe kell venni a helyi rezisztenciaviszonyokat. Empirikus alapon olyan széles spektrumú antibiotikumot kell választani, ami fedi az MRSA és a Gram-negatív antibiotikumokat is [22, 23].

3. TÁBLÁZAT. Lázás neutropénia esetén választandó antibiotikumok

<p>Magas kockázat hiánya, p. o. gyógyszert be tud venni:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ p. o. ciprofloxacín és amoxicillin-klavulánsav kombinálva ▶ moxifloxacin-monoterápia
<p>Magas kockázat vagy p. o. gyógyszert nem tud bevenni:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ piperacillin/tazobactam vagy ▶ imipenem/cilastatin vagy ▶ ceftazidim vagy ▶ cefepim vagy ▶ meropenem
<p>Glikopeptid (vancomycin vagy teicoplanin) hozzáadása szükséges:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ ismert MRSA ▶ bőr- és légútrészfertőzés ▶ szepszis sokk ▶ pneumónia ▶ hemokultúrából izolált Gram-pozitív baktérium még azonosítás előtt

A metaanalízisek a monoterápiában adott kezelést (piperacillin/tazobactam, vagy imipenem/cilastatin, vagy ceftazidim, vagy cefepim, vagy meropenem) azonos hatékonyságúnak találták a kombinációs terápiával (I/A evidenciaszint) [23]. Glikopeptid (vancomycin vagy teicoplanin) hozzáadása szükséges, ha ismert MRSA vagy bőr- és légútrészfertőzés, vagy szepszis sokk, vagy pneumónia igazolt, vagy Gram-pozitív baktérium még nincs azonosítva [3. táblázat].

LÁZAS NEUTROPÉNIA G-CSF-KEZELÉSE

Az antibiotikus terápia kiegészítése napi adagolású G-CSF-kezeléssel FN esetében csökkenti az infekció okozta mortalitást, a kórházi kezelés hosszát és a grade 3–4 neutropénia idejét. Fennálló FN esetében, terápiás célra kizárólag napi adagolású G-CSF alkalmazható, a kezelés időtartama 5–14 nap, az adagolás 30 000–48 000 NE/nap. Kórházi felvételt indokol FN esetén az alábbi tényezők bármelyikének jelenléte: tartós lázzal járó neutropénia, visszatérő láz, kezelés mellett megjelenő infekcióra utaló tünetek, szájon át történő gyógyszerelés nehezítettsége, antibiotikum-váltás szükségessége [1–4].

Az NCCN 2017-es irányelve FN esetén az alábbi javaslatot adja a G-CSF-terápiára [3]:

- Ha a beteg jelenleg rövid hatású G-CSF-profilaxisban részesül, akkor folytatni kell a G-CSF-kezelést.
- Ha a profilaktikusan tartós pegfilgrastim- vagy lipogilgrastimkezelést kapott, akkor nem szükséges további G-CSF-terápia.
- Ha nem kapott profilaktikus G-CSF-terápiát és nincs infekciós kockázat, akkor G-CSF nem szükséges.
- Ha nem kapott profilaktikus G-CSF-terápiát és van infekciós kockázat, akkor rövid hatású G-CSF szükséges.

Az infekciós komplikáció rizikófaktora a következők: szepszis, életkor >65 év, súlyos neutropénia (ANC<0,1 G/L), több mint 10 napja fennálló neutropénia, pneumónia, invazív

gombainfekció, egyéb zajló infekció, láz miatti kórházi felvétel, előző neutropéniás történet.

Az elkezdett antibiotikus terápia hossza a beteg állapotától, a láz szanálásának idejétől, a vesefunkciótól és az emelkedő ANC-től függ. Naponta kell monitorozni a laborparamétereket és 2–4 óránként a lázat, amíg lázmentes nem lesz a beteg és az ANC≥0,5 G/L-re nem emelkedik legalább 24 óráig. Ha a betegnél alacsony rizikójú az FN, az ANC≥0,5 G/L-re emelkedik, 48 órája már lázmentes és nem áll fent infekció, akkor orális antibiotikumra lehet váltani (II/A evidenciaszint). Ha magas rizikójú az FN és a fenti paraméterek teljesülnek, akkor a kombinált antibiotikus terápiából el lehet hagyni az aminoglikozidot, és intravénás monoterápiával folytatni (V/D evidenciaszint). Ha ezek nem teljesülnek, akkor folytatni kell a kombinált intravénás antibiotikus terápiát (II/A evidenciaszint).

Ha a magas rizikójú FN-es beteg az elkezdett iv. antibiotikus terápia mellett is lázas 48 órán túl is, de klinikailag stabil, akkor folytatni kell a terápiát. Ha 48 óra múlva is lázas és instabil az elkezdett iv. széles spektrumú terápia mellett, akkor váltani vagy szélesíteni kell az antibiotikus terápia spektrumát. Infektológust érdemes ilyen esetekben bevonni a terápiás döntésbe. Ha a láz 4–6 napon túl tart, akkor érdemes antifungális terápiával kiegészíteni a kezelést. Elhagyni az antibiotikus terápiát akkor javasolt, ha ANC≥0,5 G/L, a betegnek nincsen tünete, legalább 48 órája lázmentes és negatív a hemokultúrája [2, 15].

4. TÁBLÁZAT. Kulcsfontosságú ajánlások lázas neutropénia esetén

1. Az FN morbiditása 20–30%, mortalitása 10%.
2. Az FN effektíven megelőzhető >20% rizikó esetén a G-CSF adásával. Értékelésénél a kapott kemoterápiát és a betegspecifikus faktorokat együtt kell nézni (II/A evidenciaszint).
3. A felnőtt, lázas neutropéniás betegek kockázatelemzése a Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) index alapján történik (II/A evidenciaszint).
4. A lázas neutropéniás beteg alacsony kockázat esetén orális antibiotikum-terápiával járó betegként kezelhető (II/A evidenciaszint).
5. A lázas neutropéniás beteg magas kockázat esetén hospitalizációt igényel szoros monitorozással. Az antibiotikum-választásnál kétsédelem nélkül széles spektrumú antibiotikum elkezdése szükséges a helyi rezisztenciaviszonyok figyelembevételével (II/A evidenciaszint).

Akkor érhet el a kezelő onkológus megfelelő sikert a betegnél a terápiával, ha megfelelő időben megfelelő szupportációs kezelésben is részesíti a beteget. Az FN a kemoterápiás kezelése egyik legsúlyosabb mellékhatása, de ha megfelelően van a primer és szekunder profilaxis alkalmazva a jelenlegi G-CSF-terápiákkal, akkor kevesebb FN-es beteget kell kezelnünk. Ha pedig kialakul az FN még ennek ellenére is, akkor az időben elkezdett adekvát antibiotikus és G-CSF-kezeléssel uralható ez a mellékhatás is.

IRODALOM

1. Apro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 47:8–32, 2011
2. Klastersky J, Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 27[suppl 5]:111–118, 2016
3. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology – Myeloid growth factors, 2017. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf
4. ASCO Clinical Practice Guideline: Antimicrobial Prophylaxis in Neutropenic Adult Oncology Outpatients 2012. www.instituteforquality.org/sites/instituteforquality.org/files/fn_slide_set_12.13.12.pdf
5. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 23:4198–4214, 2005
6. Cooper KL, Madan J, Whyte S, et al. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 11:404, 2011
7. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor in febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 25:3158–3167, 2007
8. Wang L, Baser O, Kutikova L, et al. The impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors on febrile neutropenia during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 23:3131–3140, 2015
9. Mitchell S, Li X, Woods M, et al. Comparative effectiveness of granulocyte colony stimulating factors to prevent febrile neutropenia and related complications in cancer patients in clinical practice: a systematic review. *J Oncol Pharm Pract* 22:702–716, 2016
10. Müller V, Tamási L. Szupportív kezelés tüdődaganat miatt kemoterápiában részesülő betegekben. *Medicina Thoracalis* 65:2–8, 2012
11. Müller V, Tamási L, Gálffy G, Losonczy Gy. Tüdőrák miatt kemoterápiában részesített betegek szupportív kezelése a mindennapi gyakorlatban. *Magy Onkol* 56:159–165, 2012
12. Sinkó J. A lázas neutropénia ellátása az onkológiai gyakorlatban. *Klin Onkol* 49–55, 2014
13. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 18:3038–3051, 2000
14. Sinkó J. A neutropéniás onkológiai beteg infekcióinak kezelése és megelőzése. *Magy Onkol* 55:155–163, 2011
15. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology – Prevention and treatment of cancer related infections, 2017. oralcancerfoundation.org/wp-content/uploads/2016/09/infections.pdf
16. Elting LS, Lu C, Escalante CP, et al. Outcomes and cost of outpatient patient management of 712 patients with febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 26:606–611, 2008
17. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh, T et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 341:305–311, 1999
18. Innes H, Lim SL, Hall A, et al. Management of febrile neutropenia in solid tumours and lymphomas using the Multinational Association for Supportive Cancer (MASCC) risk index: feasibility and safety in routine clinical practice. *Support Care Cancer* 16:485–491, 2008
19. Kern WV, Marchetti O, Drgona L, et al. Oral antibiotics for fever in low-risk neutropenic patients with cancer: a double-blind, multicenter trial comparing single daily moxifloxacin with twice daily ciprofloxacin plus amoxicillin-clavulanic acid combination therapy – EORTC infectious diseases group trial XV. *J Clin Oncol* 31:1149–1156, 2013
20. Pherwani N, Ghayad JM, Holle LM, et al. Outpatient management of febrile neutropenia associated with cancer chemotherapy: risk stratification and treatment review. *Am J Health Syst Pharm* 72:619–631, 2015
21. Feld R. Blood stream infections in cancer patients with febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents* 32(Suppl 1):S30–S33, 2008
22. Montassier E, Batard E, Gastinne T, et al. Recent changes in bacteremia in patients with cancer: a systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 32:841–850, 2013
23. Furno P, Bucaneve G, Del Favero A. Monotherapy or aminoglycoside-containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2:231–242, 2002