

Prise en charge de la neutropénie fébrile en cancérologie

Management of fever in neutropenic adult patients with cancer

Marion Baldeyrou¹
Audrey Le Bot¹
Silvia Limonta¹
Pierre Tattevin^{1,2,3}
Matthieu Revest^{1,2,3}

¹ CHU Rennes, Hôpital Pontchaillou, Service des maladies infectieuses et réanimation médicale, 2 rue Henri Le Guilloux, 35033 Rennes cedex

² CHU Rennes, Hôpital Pontchaillou, CIC-Inserm 1414, Equipe interaction hôte-pathogène, Rennes

³ Université de Rennes, Inserm, Bacterial Regulatory RNAs and Medicine, UMR 1230, F-35000 Rennes



Correspondance : M. Revest
matthieu.revest@chu-rennes.fr

▼ Résumé

Bien que moins fréquente et moins grave qu'en hématologie, la neutropénie fébrile (NF) reste l'un des effets secondaires les plus sévères des chimiothérapies pour cancer solide. Sa prise en charge doit être stéréotypée : i) identification précoce des signes de gravité ; ii) recherche d'un foyer infectieux clinique et prélèvement systématique d'hémocultures ; iii) administration dans l'heure qui suit le début de la prise en charge de la première dose d'antibiothérapie probabiliste ; iv) évaluation de la possibilité d'une prise en charge en ambulatoire grâce à l'aide de scores dorénavant bien validés. En ambulatoire, il est recommandé d'associer une fluoroquinolone à l'amoxicilline-acide clavulanique comme traitement probabiliste. Les traitements antibiotiques en hospitalisation dépendent de la situation clinique. Qu'ils soient hospitalisés ou traités en ambulatoire, l'état clinique des patients doit faire l'objet de réévaluation régulière afin de pouvoir adapter au plus vite le traitement antibiotique qu'ils reçoivent. Grâce à cette démarche stéréotypée, les patients se verront offrir une prise en charge en cas de NF, parfaitement sécurisée et la moins contraignante possible, le recours à l'hospitalisation n'étant pas systématique.

• **Mots clés** : neutropénie fébrile, chimiothérapie, cancer solide, prise en charge

▼ Abstract

Although less frequent and severe than in hematological setting, febrile neutropenia (FN) is one of the most feared complication following chemotherapy for solid cancer. Its management has to be stereotyped: i) early detection of life-threatening organ dysfunction; ii) complete history and physical examination to identify infectious foci and systematic blood-cultures sample; iii) administration of the first dose of empirical antibiotherapy within the first hour after initial presentation; iv) identification of patients candidates for outpatient management. An oral fluoroquinolone plus amoxicillin/clavulanate is recommended as empirical outpatient therapy. Different types of antibiotic treatments are recommended for hospitalized patients, according to the patients' clinical presentation. Whether they are hospitalized or not, patients' clinical condition must be reassessed regularly in order to adapt the antimicrobial therapy if they remain febrile. Thanks to this systematic approach, management of patients with NF can be perfectly safe even for patients eligible for outpatient management.

• **Key words**: febrile neutropenia, chemotherapy, solid cancer, management

Monsieur X., patient de 57 ans, est suivi dans votre service pour un cancer du sigmoïde avec métastase hépatique. Il n'a pas d'antécédent particulier si ce n'est

une hypertension artérielle bien équilibrée sous inhibiteur de l'enzyme de conversion. Le diagnostic date de deux mois et il a reçu sept jours auparavant sa deuxième cure

Pour citer cet article : Baldeyrou M, Le Bot A, Limonta S, Tattevin P, Revest M. Prise en charge de la neutropénie fébrile en cancérologie. Hépatogastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 34-40. doi : 10.1684/hpg.2019.1834

de FOLFIRINOX plus bévacizumab. Une numération formule sanguine (NFS) a été prélevée ce matin. Elle montre une leucopénie à $400/\text{mm}^3$. Il vous appelle car il est fébrile à $38,7^\circ\text{C}$.

De quoi parle-t-on ?

La neutropénie fébrile (NF) est définie par une température $> 38,5^\circ\text{C}$ sur une seule prise ou $> 38^\circ\text{C}$ sur deux prises séparées d'au moins une heure, associée à un compte de polynucléaires neutrophiles (PNN) $< 500/\text{mm}^3$ [1]. Cette neutropénie est considérée comme secondaire à la chimiothérapie si elle survient dans les six semaines suivant cette administration [2, 3]. Vingt-cinq à 30 % des patients avec NF vont présenter des complications graves [4, 5]. La mortalité globale est de 11 %, atteignant 50 % en cas de choc septique [6, 7]. Mais ces chiffres intègrent l'ensemble des patients suivis pour cancer, y compris ceux traités pour hémopathies malignes. Or, les patients traités par chimiothérapie pour cancers solides sont considérés moins à risque de NF. Lorsqu'elle survient, elle se complique plus rarement et entraîne moins de décès qu'en hématologie, la neutropénie étant notamment moins profonde et moins prolongée [2]. Il n'en demeure pas moins que 10 à 50 % des patients recevant une chimiothérapie pour un cancer solide vont présenter une NF [1, 8]. Nous nous limiterons ici à la prise en charge de ces seuls patients.

/// Dix à 50 % des patients recevant une chimiothérapie pour un cancer solide vont présenter une neutropénie fébrile, avec documentation microbiologique dans 30 % des cas ///

Une documentation microbiologique n'est obtenue que dans 30 % des épisodes, avec notamment 10 à 25 % de bactériémies. Le risque de bactériémie est d'autant plus important que la neutropénie est profonde ($< 100/\text{mm}^3$) et prolongée (> 7 jours) [9]. Pour 10 % des patients, un foyer infectieux est retrouvé sur l'imagerie mais sans documentation microbiologique. Pour les 60 % restants, la fièvre est d'origine indéterminée. Pour ces patients, il n'est pas certain que la fièvre soit d'origine infectieuse mais elle est considérée comme telle devant la gravité potentielle d'une infection bactérienne sur ce terrain. Une antibiothérapie sera donc systématiquement initiée. Sa rapidité d'administration est primordiale car elle conditionne le pronostic [10].

/// Le risque de bactériémie est d'autant plus important que la neutropénie est profonde ($< 100/\text{mm}^3$) et prolongée (> 7 jours) ///

Prise en charge ambulatoire ou hospitalière ?

Du fait de la potentielle gravité de toute NF, la prise en charge de Monsieur X doit être la plus rapide que

possible et standardisée : i) évaluer la gravité des patients sur des critères cliniques classiques (défaillance hémodynamique, neurologique ou respiratoire) et biologiques (NFS, plaquettes, ionogramme sanguin, fonction rénale, bilan hépatique complet), ii) considérer que cette fièvre est d'origine bactérienne et se donner toutes les chances de la documenter, iii) administrer dans l'heure la première dose d'antibiothérapie empirique (voir chapitre suivant), iv) évaluer la possibilité d'une prise en charge en ambulatoire (figure 1).

De nombreux scores ou classifications ont été établis pour discriminer au mieux les patients présentant un faible risque de complications et/ou décès des patients à haut risque [2]. Le MASCC score (pour *Multinational Association for Supportive Care in Cancer*) est sans doute le plus utilisé (tableau 1) [11]. Un score ≥ 21 permet de classer les patients à faible risque de complication et de décès. Il a montré sa supériorité par rapport aux règles de Talcott qui étaient utilisées auparavant. Mais il n'est pas dénué de défaut. Il a été construit grâce à une cohorte hétérogène de patients puisqu'étaient inclus dans l'analyse, à la fois des patients traités pour cancer solide mais également des malades suivis pour hémopathies malignes, y compris leucémies aiguës et allogreffés de moelle. De plus, certains patients peuvent être « mal classés » puisque des complications graves peuvent survenir chez 11 % des malades considérés à faible risque. Il n'est donc pas suffisant pour les patients suivis pour cancer solide et nécessite d'être complété.

Le score CISNE (*Clinical Index for Stable Febrile Neutropenia*) ne s'est donc intéressé qu'à des malades suivis pour cancer solide et cliniquement stables (tableau 2). Cette notion de stabilité clinique repose sur l'évaluation préalable classique exposée dans la figure 1 et d'une classification selon le MASCC score en faible risque [12]. Cette stratégie s'est montrée pertinente pour identifier les patients pouvant être pris en charge en ambulatoire. Ainsi, selon qu'ils obtiennent un score $<$ ou ≥ 3 points, les risques respectifs de complications et de décès sont de 6 et 0 % contre 36 et 3,1 % [5]. On considère donc que les patients ayant un score CISNE < 3 peuvent être pris en charge en ambulatoire sous réserve qu'ils ne soient pas seuls à domicile, qu'ils puissent avoir accès à une structure de soins ouverte 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7 dans un délai maximal d'une heure et qu'ils aient bénéficié d'une éducation leur permettant de reconnaître les signes imposant une nouvelle évaluation médicale (signes de gravité, signes orientant vers un foyer infectieux nouveau, etc.) [2, 3].

/// L'association des scores MASCC et CISNE est pertinente pour identifier les patients à faible risque de complications et/ou décès pouvant être pris en charge en ambulatoire ///

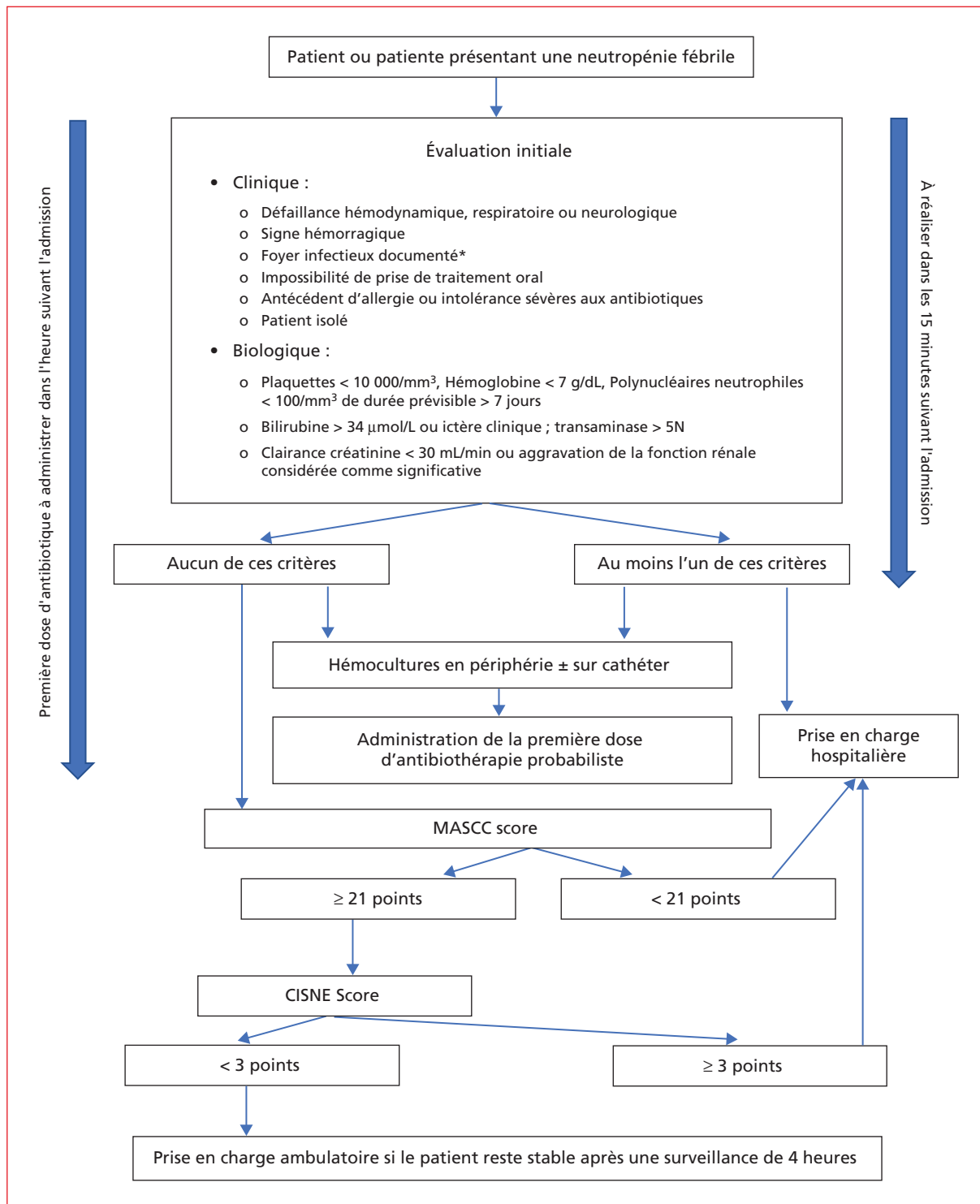


Figure 1 • Algorithme de prise en charge d'un patient présentant une neutropénie fébrile dans les suites d'une chimiothérapie pour cancer solide (adapté de [2]).
 *Cette documentation clinique de l'existence d'un foyer infectieux peut être complétée selon les circonstances par une imagerie. Exemple : imagerie thoracique si signes cliniques orientant vers une pneumopathie. N : limite supérieure de la normale. CISNE : *Clinical Index for Stable Febrile Neutropenia*. MASCC : *Multinational Association for Supportive Care in Cancer*.

TABLEAU 1 • MASCC score (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*), d'après [11].

Caractéristiques	Score
Neutropénie fébrile sans symptôme associée ou symptômes mineurs*	5
Tension artérielle systolique > 90 mmHg	5
Pas de bronchopneumopathie chronique obstructive	4
Tumeur solide ou hémopathie maligne sans infection fongique invasive	4
Pas de nécessité de réhydratation parentérale	3
Neutropénie fébrile avec symptômes modérés*	3
Patient ambulatoire	3
Âge < 60 ans	2

Score maximal : 26 ; Patient considéré à faible risque si score \geq 21 points. *L'intensité des symptômes est évaluée par le médecin en charge du patient.

Quelle antibiothérapie administrer ?

L'administration de la première dose d'antibiotique doit donc être réalisée le plus rapidement possible, après réalisation d'hémocultures et au mieux dans l'heure qui suit le début de l'évaluation clinique du patient en milieu spécialisé [8, 13]. Le choix sera orienté vers les bactéries les plus fréquemment responsables d'infection bactérienne dans ce contexte de NF.

/// La première dose d'antibiothérapie probabiliste doit être administrée, après réalisation d'hémocultures, dans l'heure qui suit le début de l'évaluation clinique ///

L'épidémiologie microbiologique s'est considérablement modifiée durant les vingt dernières années. Si dans les

TABLEAU 2 • Score CISNE (*Clinical Index for Stable Febrile Neutropenia*), d'après [12].

Variabes	Score
Indice de performance \geq 2	2
Hyperglycémie induite par un stress	2
Présence d'une bronchopneumopathie chronique obstructive	1
Cardiopathie chronique	1
Mucite de grade \geq 2 selon le National Cancer Institute	1
Monocytes < 200/mm ³	1

années 90 et au tout début des années 2000, les cocci Gram positif et notamment les staphylocoques étaient le plus souvent retrouvés, ce sont dorénavant les bacilles Gram négatif qui sont au premier plan [8, 9, 13]. Leur porte d'entrée est principalement d'origine digestive, par translocation. Ce sont eux qui doivent donc être prioritairement ciblés par cette antibiothérapie probabiliste.

/// Les neutropénies fébriles sont le plus souvent liées à un bacille Gram négatif, dont la porte d'entrée est principalement digestive ///

Cette antibiothérapie sera différente selon que l'on se trouve devant un patient à faible ou haut risque. Le patient à faible risque est le plus souvent pris en charge en ambulatoire et l'antibiothérapie choisie doit donc être administrable par voie orale. De plus, la diversité bactérienne rencontrée est moindre que pour le patient à haut risque. Le spectre antibactérien peut donc être plus étroit [2, 13].

Le dernier élément à prendre en compte est l'équilibre que l'on doit trouver entre efficacité et pression de sélection antibiotique. Les propositions qui suivent reprennent les recommandations américaines [8] et européennes [3, 13]. Mais on peut imaginer qu'elles puissent être adaptées au contexte local, en fonction de l'épidémiologie de la résistance rencontrée dans chaque centre.

Le traitement de première intention recommandé en ambulatoire est l'amoxicilline-acide clavulanique associé à la ciprofloxacine [13] même si des alternatives, comme la moxifloxacine [14], ont montré leur intérêt dans cette indication et peuvent constituer des alternatives notamment en cas d'allergie aux bêta-lactamines (figure 2).

L'ajout de vancomycine voire de daptomycine pour couvrir les staphylocoques méticilline-résistants ou les streptocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline chez les patients sans signe de gravité n'aura lieu que chez les patients à haut risque : avec point d'appel cutané ou mucite de stade 4 [15]. En cas d'instabilité hémodynamique, et ce, quel que soit le niveau de risque du patient, l'antibiothérapie consistera en piperacilline-tazobactam + daptomycine (10 mg/kg/j en une dose) qui sera préférée à la vancomycine du fait d'une toxicité rénale accrue de l'association de cette dernière à la piperacilline-tazobactam [16]. On y ajoutera de l'amikacine à une première dose de 25 à 30 mg/kg [17]. Enfin, l'utilisation de carbapénèmes en probabiliste sera réservée au tableau de choc septique chez les patients aux antécédents d'infection ou de colonisation à entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi dans les trois mois précédents. Sans ces deux conditions, leur utilisation doit être proscrite (figure 3).

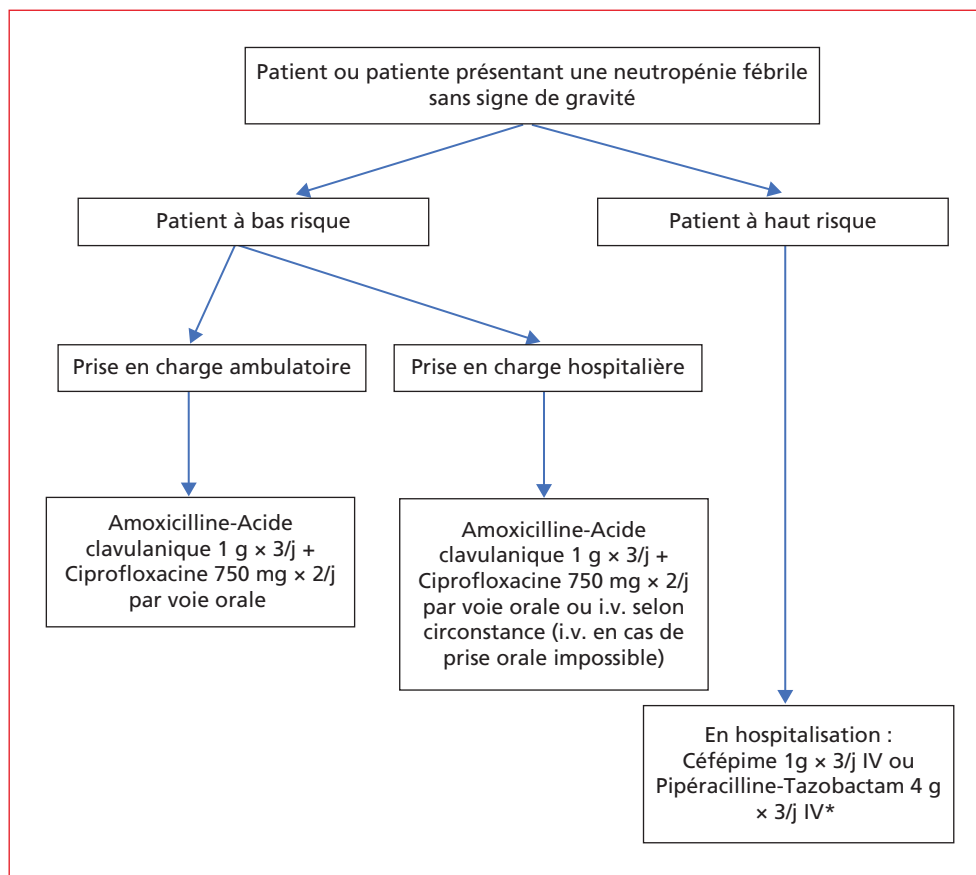


Figure 2 • Choix de l'antibiothérapie devant une neutropénie fébrile sans signe de gravité. Les posologies sont fournies pour une fonction rénale normale.

*On ajoute à cette antibiothérapie de la vancomycine (20 mg/kg IV en dose de charge sans dépasser une vitesse d'administration de 1 g/h suivi d'une dose quotidienne de 30 mg/kg IVSE) si céfépime ou daptomycine (10 mg/kg/j en une fois) si pipéracilline-tazobactam en cas de point d'appel clinique cutané ou mucite de stade 4.

/// Le traitement de première intention recommandé en ambulatoire est l'amoxicilline-acide clavulanique associé à la ciprofloxacine ///

Quelle suite de la prise en charge ?

Chez les patients pris en charge en ambulatoire, la durée attendue de neutropénie est brève, bien inférieure à sept jours. Le traitement sera donc poursuivi jusqu'à la sortie d'aplasie qui coïncide le plus souvent avec l'apyrexie survenant dans les trois jours suivant la mise en route du traitement. Si le patient reste fébrile après trois jours d'antibiotiques, une réévaluation hospitalière est nécessaire [2, 3]. Les patients doivent également être hospitalisés si l'une de ces situations survient : récurrence de la fièvre après une période initiale d'apyrexie, apparition de nouveaux signes évoquant un foyer infectieux, apparition de vomissements rendant la poursuite du traitement oral impos-

sible, hémocultures prélevées lors de l'évaluation initiale revenant positives [2].

/// Si le patient pris en charge en ambulatoire reste fébrile après trois jours d'antibiotiques, une réévaluation hospitalière est nécessaire ///

Pour les patients pris en charge en hospitalisation, plusieurs situations sont à envisager :

En l'absence de documentation :

Le patient devient apyrétique sous traitement : on poursuit le traitement à l'identique qui sera interrompu quel que soit le nombre de polynucléaires, si le patient a reçu au moins trois jours d'antibiotiques, qu'il est cliniquement stable et qu'il est apyrétique depuis au moins 48 heures. Cette attitude d'arrêt de l'antibiothérapie malgré la persistance de la neutropénie a été validée par une large étude prospective comparative confirmant l'absence de sur-risque de complications ou

de décès chez les patients bénéficiant de cette prise en charge par rapport à la poursuite du traitement jusqu'à la sortie d'aplasie avec une réduction significative du nombre de jours d'antibiotiques reçus [18].

Le patient reste fébrile mais sans dégradation de son état clinique : le bilan doit être complété par de nouvelles hémocultures et par un scanner thoraco-abdomino-pelvien à la recherche d'un foyer infectieux profond. Le traitement n'est pas modifié dans l'attente des résultats de ces examens.

Le patient reste fébrile et son état se détériore : le traitement sera modifié selon la *figure 3* et le même bilan que celui proposé juste au-dessus est réalisé.

En présence d'une documentation (hémocultures initiales positives ou pneumopathie documentée sur l'imagerie) : le traitement sera adapté à cette documentation et durera sept jours sous réserve de l'obtention d'une apyrexie d'au moins quatre jours et d'une résolution des symptômes initiaux. Une exception sera une bactériémie à *Staphylococcus aureus* qui nécessite au moins 14 jours de traitement et un bilan complémentaire après avis infectiologique.

Quelle place pour les facteurs de croissance hématopoïétique (G-CSF) ?

Les facteurs de croissance hématopoïétiques ne sont pas recommandés [2, 3].

/// Les facteurs de croissance hématopoïétiques ne sont pas recommandés en cas de neutropénie fébrile ///

Conclusion

La prise en charge d'un patient neutropénique fébrile dans les suites d'une chimiothérapie pour cancer solide est une urgence et doit s'appuyer sur une démarche standardisée. Elle permettra d'identifier le plus rapidement possible les patients les plus graves de ceux qui pourront être traités en ambulatoire et de déterminer le protocole d'antibiothérapie, systématique, adapté à chaque situation. Appliquer ce type de démarche est la

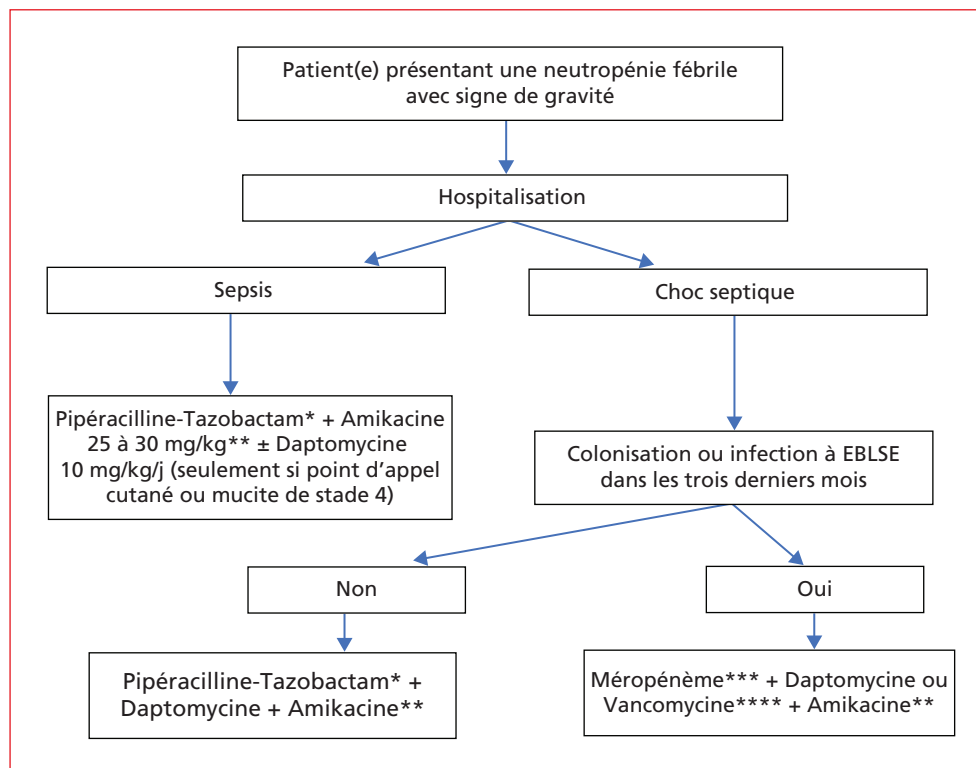


Figure 3 • Choix de l'antibiothérapie devant une neutropénie fébrile avec signes de gravité. Sepsis : fièvre + défaillance d'organe identifiée par un quick SOFA ≥ 2 (1 point si fréquence respiratoire ≥ 22 , si altération de la conscience et si tension artérielle systolique ≤ 100 mmHg). Choc septique : sepsis + malgré un remplissage vasculaire adéquat, nécessité d'administrer des amines vasoactives pour maintenir une pression artérielle moyenne ≥ 65 mmHg et lactates artériels ≥ 2 mmol/L.

*Dose de charge IV de 4 g sur 30 minutes immédiatement suivie de 16 g/j IVSE répartis en deux perfusions de 12 g et 8 g chacune.

**Un avis spécialisé est nécessaire pour l'administration d'une éventuelle deuxième dose.

***2 g \times 3/j sur des perfusions de 4 heures. Attention à ne pas dépasser une concentration de 1,5 g par 50 mL de perfusion.

****Dose de charge de 20 mg/kg IV sans dépasser une vitesse d'administration de 1 g/h suivi d'une dose quotidienne de 30 mg/kg IVSE.



TAKE HOME MESSAGES

- La prise en charge initiale d'une neutropénie fébrile doit s'attacher à identifier des signes de gravité, rechercher un foyer infectieux clinique, prélever des hémocultures et administrer dans l'heure la première dose d'antibiothérapie probabiliste.
- Des scores (MASCC – *Multinational Association for Supportive Care in Cancer* – et CISNE – *Clinical Index for Stable Febrile Neutropenia*) permettent rapidement d'identifier les patients à faible risque de complications et/ou décès pouvant être pris en charge en ambulatoire.
- Les germes le plus souvent en cause sont les bacilles Gram négatif, dont la porte d'entrée est principalement digestive.
- L'association d'une fluoroquinolone à l'amoxicilline-acide clavulanique est le traitement probabiliste recommandé chez les patients ambulatoires.
- Les traitements antibiotiques en hospitalisation dépendent de la situation clinique.
- Qu'ils soient hospitalisés ou traités en ambulatoire, l'état clinique des patients doit faire l'objet de réévaluation régulière afin de pouvoir adapter au plus vite le traitement antibiotique.
- Il n'y a pas de place pour les facteurs de croissance hématopoïétique (G-CSF) dans le traitement de la neutropénie fébrile.

condition pour offrir une prise en charge la plus sécurisée à l'ensemble des patients tout en évitant des hospitalisations inutiles pour ces patients dont les emplois du temps et la qualité de vie sont déjà bien impactés par des séjours hospitaliers multiples !

Liens d'intérêts :

les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1 • de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. . Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010 ; 21(Suppl. 5) : v252-6.

2 • Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, *et al.* Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 (14) : 1443-1453.

3 • Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, *et al.* ; ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2016 ; 27 (Suppl. 5) : v111-v118.

4 • Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006 ; 106(10) : 2258-66.

5 • Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, *et al.* Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: Validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study. *J Clin Oncol* 2015 ; 33 (5) : 465-71.

6 • André S, Taboulet P, Elie C, *et al.* Febrile neutropenia in French emergency departments: Results of a prospective multicentre survey. *Crit Care* 2010 ; 14(2) : R68.

7 • Legrand M, Max A, Peigne V, *et al.* Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2012 ; 40(1) : 43-9.

8 • Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, *et al.* Infectious Diseases Society of America. 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(4) : e56-93.

9 • Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clin Infect Dis* 2004 ; (39 Suppl. 1) : S25-31.

10 • Rosa RG, Goldani LZ. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother* 2014 ; 58 (7) : 3799-803.

11 • 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* 2000 ; 18 (16) : 3038-51.

12 • Carmona-Bayonas A, Gómez J, González-Billalabeitia E, *et al.* Prognostic evaluation of febrile neutropenia in apparently stable adult cancer patients. *Br J Cancer* 2011 ; 105 (5) : 612-7.

13 • Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, *et al.* ; ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ESCMID and ELN. 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 (12) : 1826-35.

14 • Kern WV, Marchetti O, Drgona L, *et al.* Oral antibiotics for fever in low-risk neutropenic patients with cancer : a double-blind, randomized, 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* 2013 ; 31(9) : 1149-56.

15 • Beyar-Katz O, Dickstein Y, Borok S, Vidal L, Leibovici L, Paul M. Empirical antibiotics targeting gram-positive bacteria for the treatment of febrile neutropenic patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 ; 6 : CD003914.

16 • Luther MK, Timbrook TT, Caffrey AR, Dosa D, Lodise TP, LaPlante KL. Vancomycin plus piperacillin-tazobactam and acute kidney injury in adults: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2018 ; 46(1) : 12-20.

17 • Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, Grozinsky-Glasberg S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ; (6) : CD003038.

18 • Aguilar-Guisado M, Espigado I, Martín-Peña A, *et al.* Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): An open-label, randomised, controlled phase 4 trial. *Lancet Haematol* 2017 ; 4 (12) : e573-e583.