

Enquête APLASIE

**Epidémiologie des neutropénies fébriles dans les services d'urgence en France :
enquête multicentrique prospective**

Febrile neutropenia in French emergency departments.

**Running title : Analysis of Post-chemotherapy Leuco-neutropenia with A Ssuspected
Infection in patients visiting Emergency departments.**

INVESTIGATEURS - VOORDONNATEURS

Pr Jean-Louis Pourriat

Dr Yann-Erick Claessens

Dr Stéphanie André

Service d'Accueil des Urgences

Hôpital Cochin

27 rue du faubourg Saint-Jacques

75679 Paris Cedex 14

PROMOTEUR

Laboratoire AMGEN

62, Boulevard Victor Hugo

92523 Neuilly sur Seine Cedex

COMITE SCIENTIFIQUE

Pr Catherine Cordonnier

Service d'Hématologie Clinique

Hôpital Henri-Mondor

Commission Recherche

Société Française de Médecine d'Urgences

88 boulevard de la Villette

75018 Paris

CENTRE DE GESTION STATISTIQUE

Pr Paul Landais

Dr Caroline Elie

Département de Biostatistiques

Hôpital Necker-Enfants Malades

149 rue de Sèvres 75743 Paris Cedex 15

1. Introduction

1.1 Les avancées récentes sur la prise en charge des infections sévères

Les termes de sepsis, sepsis sévère et de choc septique répondent à des définitions précises et décrivent un continuum dans la sévérité de la réponse clinique à une infection (Bone, 1992).

Ces dernières années, de nombreuses innovations sont intervenues dans la prise en charge des patients développant une infection grave (sepsis sévère et choc septique). L'optimisation des traitements symptomatiques (remplissage, drogues vasoactives, corticothérapie, contrôle glycémique) et l'emploi de thérapeutiques spécifiques (Protéine C recombinante) permettent d'améliorer la survie des malades. Cette attitude, nécessitant un monitoring invasif, est maintenant largement appliquée et recommandée une fois le malade admis en réanimation (Dellinger, 2003).

Dans notre modèle d'organisation des soins, la prise en charge de ces malades peut ne pas être optimale lors de l'arrivée initiale aux urgences (Tzeckiak, 2006). L'état clinique du malade septique peut-être faussement rassurant et les signes permettant de stratifier la gravité d'un malade septique difficile à repérer. Par ailleurs, l'affluence constante des patients aux urgences, la prise en charge simultanée de nombreux cas de gravité très variable, peuvent retarder le diagnostic et la prescription d'une thérapeutique l'établissement d'une surveillance appropriées. La formation aux pathologies infectieuses est inégale selon les médecins urgentistes dont le rôle peut parfois se limiter à l'appel du réanimateur devant une dégradation franche de l'état clinique du patient infecté. Pourtant, toutes les études s'accordent sur l'importance à la fois de la précocité du diagnostic, de la rapidité de mise en œuvre des premières mesures thérapeutiques (remplissage vasculaire et antibiothérapie probabiliste) et sur la précocité du transfert du malade des urgences en réanimation (http://www.sfm.org/documents/consensus/cc_sepsis.pdf). Cette optimisation s'inscrit dans la campagne internationale « Surviving Sepsis Campaign ».

1.2 La prise en charge d'une neutropénie fébrile

La neutropénie de grade 4 est un événement fréquent lors du traitement des pathologies cancéreuses par chimiothérapie. Elle est définie par un taux de polynucléaires neutrophiles $< 500/\mu\text{L}$ (grade 4 NCI). Cette neutropénie peut se compliquer d'une fièvre considérée le plus souvent d'origine infectieuse. Les patients d'onco-hématologie présentant une neutropénie fébrile forment une population à risque de développer des complications sévères (Paesmans, 2000). Notamment, le risque d'infection survient pour un taux de leucocytes inférieur à $1000/\mu\text{L}$, et le risque d'infection sévère est inversement proportionnel au chiffre de globule blanc (Hughes, 2002) et à la durée de la neutropénie (Forrest, Schimpff, & Cross, 2002). Ainsi 50 à 75% des patients d'onco-hématologie meurent d'infections liées à l'aplasie (Barber, 2001).

La prise en charge de l'infection en général a récemment bénéficié de progrès significatifs. La mise en place précoce d'une antibiothérapie permet en particulier une diminution significative de la mortalité (Elting & Cantor, 2002). L'introduction de facteurs de croissance après la chimiothérapie, recommandée par les sociétés savantes (Ozer et al., 2000), semble diminuer l'incidence de la neutropénie fébrile et améliorer le pronostic des patients (Smith & Hillner, 2001).

Les sociétés savantes nationales et internationales ont proposé des choix d'antibiothérapies de première intention. Le type d'antibiothérapie est dicté par le niveau de risque présenté par le patient. Ce risque est évalué par des scores développés pour juger de la non-réponse au traitement ou la survenue de complication (Klatersky, 2001, Talcott, 1991) (tableau 1). Il n'est pas certain que la performance de ces scores soit meilleure que l'avis d'experts (Kern, 2001). Plusieurs études ont validé l'utilisation des antibiotiques oraux pour la prise en charge initiale de la fièvre chez le neutropénique à « faible risque » (tableau 2). Une enquête de pratique française retrouve une utilisation préférentielle de l'association orale quinolones / céphalosporine de 3^{ème} génération ou quinolones / amoxicilline - acide clavulanique (Cordonnier et al, 2003). Concernant la prise en charge des patients à « haut risque », elle n'est

envisageable que par voie parentérale et le plus souvent en milieu hospitalier (tableau 3).

Tableau 1. Score de Klatersky

Score MASCC (Klatersky et al, 2001)	Points (faible risque si > 20)
Terrain	
Age < 60 ans	2
Patient ambulatoire	3
Absence d'insuffisance respiratoire chronique obstructive	4
Pas d'antécédent d'infection fongique	4
Clinique à l'admission	
Pas ou peu symptomatique	5
Modérément symptomatique	3
Pression artérielle systolique > 90mmHg	5
Absence de déshydratation nécessitant une perfusion	3

Tableau 2. Antibiothérapie de première intention pour les patients à « faible risque »

Antibiothérapie orale initiale pour les patients à faible risque	Références
Ofloxacine	Malik, 1992
Ciprofloxacine	Petrilli, 2000
Ciprofloxacine + clindamycine	Rubenstein, 1993
Ciprofloxacine + pénicilline	Velasco, 1999
Ciprofloxacine + ampicilline / sulbactam	Anaissie, 1997
Ciprofloxacine + amoxicilline / acide clavulanique	Freifeld, 1999, Kern, 1999, Innes, 2003

Tableau 3. Antibiothérapie de première intention pour les patients à « haut risque ».

	Monothérapie
FNCLCC	β -lactamine à large spectre (sauf choc septique)
IDSA / NCCN / IHO / SEQ	Cefepime Meropenem
IDSA / NCCN / IHO	Ceftazidime Imipenem-cilastine
IDSA / IHO / SEQ	Tazobactam-pipérilline
	Association
FNCLCC	Aminoside + β -lactamine
IDSA	Aminoside + tazobactam-pipérilline Aminoside + cefepime / ceftazidime Aminoside + imipenem-cilastine Aminoside + meropenem
NCCN	Aminoside/ciprofloxacine+ β -lactamine anti-pyocyanique Aminoside + céphalosporine large spectre
IHO	Aminoside + acyl-aminopénicilline Aminoside + céphalosporine de 3° ou 4° génération
SEQ	Non recommandé en pratique courante
FNCLCC : Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer IDSA : Infectious Disease Society of America NCCN : National Comprehensive Cancer Network IHO : Infectious Disease Working Party of the German Society of Haematology and Oncology SEQ : Chemotherapy Society of Spain	

Deux autres mesures sont également à considérer :

- l'isolement protecteur du patient,
- l'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétique (FCS) ; elle se conçoit en prophylaxie secondaire chez les patients ayant souffert de neutropénie fébrile lors de précédents traitements et est administré 24 heures après la fin de la chimiothérapie jusqu'à la sortie d'aplasie (polynucléaires neutrophiles $> 500 / \mu\text{L}$) ; en cas de neutropénie fébrile compliquée ou à risque de complication, ou lorsque la durée d'aplasie prédite est prolongée, l'introduction de FCS est à discuter (Hughes, 2002, Ozer, 2000).

Les autres mesures, telles que la transfusion de globules blancs, sont réservées à des indications exceptionnelles.

1.3 Neutropénie fébrile dans les services d'urgence

Les patients présentant une neutropénie fébrile répondent le plus souvent aux critères de sévérité : présence d'une comorbidité mettant en jeu le pronostic vital du patient, présence d'une diminution des capacités à lutter contre l'agent infectieux du fait d'une diminution de l'immunité innée et souvent également adaptative, fréquence de matériel étranger (cathéters veineux et chambres implantables), lésions cutané-muqueuses (Rolston, 1999), caractère possiblement nosocomial de l'agent infectieux. De plus, la sous-évaluation de la sévérité d'une infection est une cause du retard de mise en route du traitement dont on sait qu'elle influe sur le pronostic (Kumar, 2006). Les patients d'onco-hématologie présentant une infection répondent également à cette règle (Armstrong, 1971).

La morbi-mortalité liée aux neutropénies fébriles reste élevée (Barber, 2000). Ceci pourrait être dû à une gestion inadéquate en dépit des recommandations. La présence d'un cancer comme comorbidité est le plus souvent un facteur péjoratif dans le cadre d'une pathologie aiguë, et plus spécifiquement aux urgences chez les patients septiques (Shapiro, 2003). Peu de séries de patients en aplasie fébrile pris en charge dans les services d'urgences apparaissent dans la littérature. Lors d'une enquête monocentrique française s'intéressant à l'incidence du sepsis sévère aux urgences de 2004 à 2007, 3.5% des 1835 patients sont des patients d'onco-hématologie. Le délai d'antibiothérapie est trop long et il existe un retard global de la prise en charge des patients admis aux urgences pour neutropénie fébrile dans les suites d'une chimiothérapie aplasante (Glasmacher, 2005). L'incidence des infections dans la population générale (Martin, 2003) et la fréquence du recours aux urgences pour ce motif (Strehlow, 2006) font de l'aplasie fébrile une pathologie dont la prise en charge dans les services d'urgence doit être optimisée. A notre connaissance, il n'existe pas d'étude ayant spécifiquement étudié l'incidence des neutropénies fébriles aux urgences, et la qualité de la prise en charge de ces patients au regard des recommandations des sociétés savantes.

2. Buts de l'étude

A. L'objectif principal de notre étude est le suivant :

- estimer la fréquence des neutropénies fébriles au décours d'un traitement d'une pathologie maligne onco-hématologique consultant dans les services d'urgences en France.

B. Les objectifs secondaires sont les suivants :

Etude de pratique portant sur les éléments suivants :

- décrire les procédures de prévention des infections mises en route par le médecin oncologue/hématologue chez les patients consultant aux urgences pour neutropénie fébrile ; les comparer aux recommandations ;
- décrire les procédures de prise en charge par le médecin urgentiste des infections chez les patients consultant aux urgences pour neutropénie fébrile ; les comparer aux recommandations ;
- décrire les procédures de prise en charge par le médecin urgentiste des infections sévères et chocs septiques chez les patients consultant aux urgences pour neutropénie fébrile ; les comparer aux recommandations ;
- estimer la fréquence de la prophylaxie primaire par un GCSF

3. Patients et méthodes

Type d'étude.

Enquête de pratique observationnelle, multicentrique, prospective, nationale.

Nombre de centres.

Le nombre souhaité de centres participants est de 200 ou plus.

Patients.

Critères d'inclusion

Tout patient adulte (18 ans ou plus) se présentant aux urgences pour une neutropénie fébrile au décours d'un traitement d'une pathologie maligne onco-hématologique.

- Est considérée comme une neutropénie : leucocytes $< 1000/\mu\text{L}$ ou polynucléaires neutrophiles $< 500/\mu\text{L}$.
- Est considérée comme une fièvre : deux températures mesurées aux urgences à une heure d'intervalle au dessus de 38°C ou une mesure au dessus de 38.3°C

Critères de non inclusion

Neutropénie liée à un traitement pour une autre indication qu'une pathologie maligne onco-hématologique.

Refus du patient de participation à l'enquête.

Durée de l'étude

1 mois.

Calcul d'effectif

Sera inclus tout patient pour lequel un diagnostic de neutropénie fébrile est porté dans l'un des services d'urgences participant à l'étude.

Cette enquête a pour but d'estimer la fréquence des neutropénies fébriles aux urgences. Le nombre de sujets à inclure est a priori inconnu. Il est espéré l'inclusion de 5 patients par centre sur la durée de l'étude, soit un effectif minimal de 1000 patients. Ce nombre paraît suffisant à l'évaluation des objectifs secondaires.

4. Déroulement pratique de l'étude (Figure 1).

Mise en place et recrutement des centres.

Cette phase est prévue sur 4 mois, de Septembre à Décembre 2007. Les responsables des services d'urgence seront contactés directement par le groupe d'investigateurs-coordonnateurs pour les inviter à participer à l'enquête, en leur indiquant ses modalités. Les centres participants se verront attribuer un numéro de centre. Chaque centre désignera un responsable local de l'enquête.

Recueil des données.

L'enquête se déroulera du 15 janvier au 15 février 2008. Les patients répondant aux critères d'inclusion et acceptant que soient recueillies les données les concernant seront inclus prospectivement.

Une lettre d'information sur le déroulement de l'étude sera adressée toutes les semaines aux centres participant à l'enquête.

Au décours de la période du recueil des données « patients », il sera adressé au responsable local de chacun des centres la fiche « structure » qu'il devra remplir.

Suivi des patients, chronologie et contenu des visites, actes, examens et prélèvements :

Le recueil des données démographiques et cliniques sera effectué par chacun des investigateurs locaux, dans le cadre de la prise en charge habituelle des patients. Cette enquête étant une enquête de pratique, le schéma de l'étude ne prévoit aucune mesure qui soit de nature à modifier les pratiques locales. Aucune consultation ou hospitalisation supplémentaire n'est rendue nécessaire par l'inclusion dans l'étude. De même les prélèvements sanguins réalisés seront ceux habituellement fait lors de la prise en charge de tels patients, l'étude ne s'accompagne d'aucun examen supplémentaire lié à cette étude.

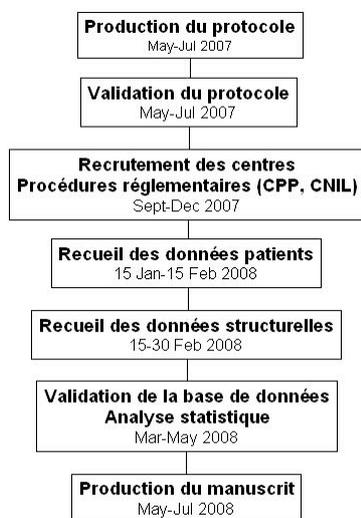
Lieu de réalisation des examens, des prélèvements et des dosages :

Les examens, prélèvements et dosages nécessaires au strict suivi clinique du patient seront réalisés dans les services d'urgences participant à l'étude et traités dans les laboratoires habituels au sein des centres hospitaliers hébergeant ces services. En particulier, il n'est pas prévu de traiter les prélèvements au sein d'un laboratoire central.

Gestion des données et monitoring :

L'implémentation des données se fera sur un formulaire électronique par le responsable local afin d'améliorer la qualité des données saisies et de faciliter l'analyse. Selon l'organisation locale, ce recueil pourra avoir lieu directement et en temps réel sur le cahier électronique, ou sur un formulai papier édité à partir du cahier électronique. Une attachée de recherche clinique veillera au bon déroulement de l'étude et à la conformité des données recueillies. Chaque nouveau dossier complet de patient donnera lieu à une indemnisation forfaitaire.

Figure 1. Calendrier prévisionnel de l'enquête.



5. Critères d'évaluation

Cette étude est essentiellement descriptive. Néanmoins, des critères de jugement restent nécessaires pour juger des objectifs secondaires.

- Evaluation du caractère « faible risque » et « haut risque » (critères de MASCC comme pertinence de l'hospitalisation ou non [Klatersky, 2000]); un patient ayant un score > 20 peut être traité en ambulatoire.

Rappel du score MASCC.

Score MASCC (Klatersky et al, 2001)	Points (faible risque si > 20)
Terrain	
Age < 60 ans	2
Patient ambulatoire	3
Absence d'insuffisance respiratoire chronique obstructive	4
Pas d'antécédent d'infection fongique	4
Clinique à l'admission	
Pas ou peu symptomatique	5
Modérément symptomatique	3
Pression artérielle systolique > 90mmHg	5
Absence de déshydratation nécessitant une perfusion	3

- Reconnaissance des sepsis sévères et des chocs septiques (critères de Bone [Bone, 1991]) ; elle est indispensable pour proposer plus précocement un traitement plus agressif.

Rappel des critères de gravité de l'infection (sepsis sévère, choc septique)

Terme	Critères de définition
A : Infection	Invasion par des microorganismes d'un tissu normalement stérile
B : Réponse systémique inflammatoire	Au moins 2 des 4 critères suivants : -Température >38°C ou <36°C -Fréquence cardiaque >90 battements/mn -Fréquence respiratoire >20/mn ou PaCO ₂ <32mmHg -Leucocytes >12 000/mm ³ ou < 4 000/mm ³
C : Sepsis	Réponse systémique inflammatoire (B) liée à une infection (A)
D : Sepsis sévère	Sepsis (C) associé : - à une hypotension (PA systolique <90 mmHg ou baisse de 40 mmHg par rapport à la PA habituelle) - ou à une hypoperfusion d'organes telle que : - Rapport PaO ₂ /FiO ₂ <280 - Acidose lactique - Oligurie (<0.5ml /kg/heure) - Altération des fonctions supérieures
E : Choc septique	Sepsis sévère (D) associé à une hypotension persistante (>1 heure) malgré un remplissage vasculaire jugé adéquat (>500 ml) ou nécessitant la présence de drogues vasoactives

- Monitoring, modalités du remplissage vasculaire et transfert en réanimation ; un patient présentant des signes de sévérité doit bénéficier d'une prise en charge optimisée ; cela se traduit par un monitoring comprenant une prise régulière de la pression artérielle, une surveillance de la diurèse, un saturomètre, un dosage artériel de lactate ; une expansion volémique de 500 ml toutes les 15 min dans les 90 premières minutes tant que la pression artérielle moyenne est < 65 mmHg ; un transfert en réanimation si le patient ne répond pas au traitement ou si son hémodynamique se détériore avant 90 minutes (tableau 4).

Tableau 4. Signes imposant l'admission en réanimation selon la Conférence de consensus sur le traitement du sepsis.

Signes de sévérité justifiant un traitement agressif en réanimation
PA moyenne < 65 mmHg malgré une expansion volémique bien conduite Majoration des signes hémodynamiques de choc Troubles de vigilance Détresse respiratoire

- Antibiothérapie : dans les 90 minutes en cas de signes de sévérité, dans les 4 heures pour les autres situations ; utilisation d'une antibiothérapie proposée par la FNLCC :
 - MASCC>20 : antibiothérapie ambulatoire par quinolone et/ou amoxicilline/acide clavulanique ou céphalosporine orale ;
 - MASCC<20 : β-lactamine à large spectre seule ou associée aux aminosides ;
 - Signes de sévérité : lactamine à large spectre associée aux aminosides
 - Réalisation des prélèvements microbiologiques adéquats ; deux hémocultures dans la première heure et un prélèvement spécifique du site infecté si cela est envisageable.

- L'isolement protecteur du patient ; il doit être fait dès la reconnaissance de l'aplasie en milieu hospitalier; l'élément de jugement sera la mise en isolement protecteur du patient ;
- La mise en place de facteurs de croissance hématopoïétiques (GCSF); elle n'est pas recommandée en pratique courante et est discutée en cas de signes de sévérité. L'élément recueilli sera l'introduction de facteurs de croissance.
- Prophylaxie secondaire par un GSCF. Elle est recommandée si le patient a présenté une neutropénie fébrile lors d'une chimiothérapie antérieure

Résumé des critères de jugement secondaires :

- a. Hospitalisation non recommandée si MASCC > 20 ; Sévérité de l'infection si présence de signes de sepsis sévère ou de choc septique ;
- b. Monitoring, contrôle hémodynamique et indication réanimatoire selon le consensus ;
- c. Contrôle du foyer infectieux selon recommandation ;
- d. Isolement protecteur ;
- e. Indication des facteurs de croissance GCSF selon les recommandations.

6. Analyse statistique.

L'analyse statistique sera réalisée par le service de Biostatistique de l'Hôpital Necker (Pr Paul Landais) à l'aide du logiciel R (<http://cran.r-project.org>). L'analyse statistique sera effectuée à la fin du recueil, de la saisie et du contrôle de cohérence des données.

Une analyse descriptive des caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques des patients inclus sera tout d'abord effectuée. Les données quantitatives sont exprimées sous formes de moyenne \pm écart-type ou de médiane avec son intervalle interquartiles, et sous forme de pourcentage avec un intervalle de confiance à 95% pour les données qualitatives.

L'incidence des neutropénies fébriles sera calculée avec un intervalle de confiance à 95%.

S'agissant d'une enquête de pratique, les objectifs secondaires portent sur l'application des bonnes pratiques de prise en charge de l'aplasie fébrile et du sepsis sévère. Cette analyse sera également descriptive. Le pourcentage de patients traités en accord avec les recommandations sera calculé pour chacun des points détaillés dans le paragraphe précédent :

- Evaluation du caractère « faible risque » et « haut risque » (critères de MASCC) ;
- Reconnaissance des sepsis sévères et chocs septiques (critères de Bone) ;
- Délais du remplissage vasculaire, du début de l'antibiothérapie et du transfert en réanimation ;
- Réalisation des prélèvements microbiologiques adéquats;
- Isolement protecteur du patient ;
- Mise en place de facteurs de croissance hématopoïétiques à la phase aiguë ;
- Prophylaxie secondaire par un GSCF.

Si les effectifs le permettent, l'application des recommandations sera comparée entre différents sous-groupes de patients, par exemple en fonction du type de cancer, des comorbidités associées. Ces comparaisons de pourcentages seront réalisées par le test du Chi-2 de Pearson ou si besoin par la méthode exacte de Fisher, pour les variables continues et paramétriques, respectivement. Tous les tests utilisés seront bilatéraux avec un seuil de significativité de

5%. Les variables dont le $P < 0.1$ seront incluses dans un modèle de régression logistique multivarié pour tester l'effets des co-variables, exprimées en odds ratio, et intervalle de confiance à 95%. Les variables dépendantes seront : l'évaluation du caractère « haut risque » selon les critères MASCC ; la reconnaissance de signes de sévérité de l'infection selon les critères de Bone; l'introduction du traitement « supportif » selon les recommandations en vigueur ; la gestion antibiotique selon les critères FNLCC ; l'isolement du patient ; la prophylaxie secondaire du GCSF ; l'introduction aux urgences de GCSF.

Données éthiques et réglementaires.

S'agissant d'une étude observationnelle, le protocole sera soumis au CNO (Comité National d'Organisation). Il sera également soumis pour approbation et enregistrement auprès de la CNIL (Commission Nationale Informatique et Liberté) et au CCTIRS (Comité Consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé).

7. Conclusion et perspectives

Nous souhaitons par cette enquête évaluer la fréquence des patients ayant une neutropénie fébrile et consultant dans les services d'urgences.

Nous espérons également démontrer, si l'effectif le permet, qu'une procédure formalisée dès les urgences améliore la qualité de la prise en charge des neutropénies fébriles en général et de leurs formes les plus sévères en particulier.

REFERENCES

- Armstrong D, Young LS, Meyer RD, Blevins AH. Infectious complications of neoplastic disease. *Med Clin North Am* 1971;55:729-45.
- Barber FD. Management of Fever in neutropenic patients with cancer. *Nurs Clin North Am*. 2001;36:631-44.
- Bone RC: Sepsis, the sepsis syndrome, multiorgan failure: a plea for comparable definitions. *Ann Intern Med*. 1991;114:332-3.
- Conférence de consensus conjointe SRLF / SFAR / SFMU. Prise en charge hémodynamique du sepsis sévère (nouveau-né exclu) http://www.sfm.org/documents/consensus/cc_sepsis.pdf
- Cordonnier C, Magnier C, Leverger G, Ghanassia JP, Herbrecht R, pour le groupe Clloh. Résultats d'une enquête de pratique en onco-hématologie réalisée en France en 2001. *Press Med*. 2004;33:324-6.
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004, 32:858-73.
- Rolston TYV. New trends in patient management: risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis*. 1999 Sep;29(3):515-21.
- Forrest GN, Schimpff SC, Cross A. Febrile neutropenia, colony-stimulating factors and therapy: time for a new methodology? *Supp Care Cancer*. 2002;10:177-80.
- Glasmacher A, von Lilienfeld-Toal M, Schulte S, Hahn C, Schmidt-Wolf IGH, Prentice A. An evidence-based evaluation of important aspects of empirical antibiotic therapy in febrile neutropenic patients. *Clin Microbiol Infect*. 2005;S11:17-23.
- 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.
- Kern WV. Risk assessment and risk-based therapeutic strategies in febrile neutropenia. *Curr Opin Infect Dis*. 2001;14:415-22.
- 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;18:3038-51.
- Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006; 34:1589-96.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003, 348:1546-54.
- Natsch S, Kullberg BJ, van der Meer JWM, Meis JFGM. Delay in Administering the First Dose of Antibiotics in Patients Admitted to Hospital with Serious Infections *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1998;17:681-4.
- Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2000;18: 3558-85.
- Paesmans M. Risk factors assessment in febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agents*. 2000;16:107-11.
- Smith TJ, Hillner BE. Ensuring quality cancer care by the use of clinical practice guidelines and critical pathways. *J Clin Oncol*. 2001;19:2886-97.
- Shapiro NI, Wolfe RE, Moore RB, Smith E, Burdick E, Bates DW: Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score: a prospectively derived and validated clinical prediction rule. *Crit Care Med*. 2003;31:670-5.
- Strehlow MC, Emond SD, Shapiro NI, Pelletier AJ, Camargo CA. National study of emergency department visits for sepsis, 1992 to 2001. *Ann Emerg Med*. 2006;48:326-31.
- Trzeciak S, Rivers EP: Emergency department overcrowding in the United States: an emerging threat to patient safety and public health. *Emerg Med J* 2003, 20:402-405.