

# Ismeretlen eredetű láz neutropéniás betegeknél

Incze Andrea<sup>1</sup>, Chiriac Carmen<sup>1</sup>, Zaharia Kézdi Iringó<sup>1</sup>, Ţilea Brînduşa<sup>1</sup>, Georgescu Anca<sup>1</sup>, Gârbovan Cristina<sup>1</sup>, Moldovan Andreea<sup>1</sup>, Damian Smaranda<sup>2</sup>, Macarie Ioan<sup>2</sup>, Fejér Magdolna<sup>1</sup>

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, <sup>1</sup>1. sz. Fertőzőbeteg Klinika, <sup>2</sup>1. sz. Belgyógyászati Klinika, Hematológiai osztály

## Sindromul febril de etiologie neprecizată la pacienții neutropenici

Introducere: Sindromul febril la pacienții neutropenici reprezintă un factor de prognostic nefavorabil, iar absența tratamentului adecvat în evoluția se poate fi rapid fatală. Material și metodă: am luat în studiu acei pacienți cu neutropenie febrilă, la care nu s-a putut stabili cauza sindromului febril după 3 zile de investigații efectuate în spital. Rezultate: Majoritatea pacienților au avut ca și boală de bază neoplasme hematologice sau SIDA în stadiu avansat. Cauzele sindromului febril au fost infecțiile fungice (de ex. Candida glabrata), bacteriene (de ex. stafilococ coagulazo negativ) sistemice, în multe cazuri însă au rămas nedefinite. În ciuda tratamentului efectuat cu antibiotice cu spectrul larg, antimicotice, factori de stimulare ai coloniilor granulocitare, evoluția a fost frecvent fatală. Concluzii: În multe cazuri nu se poate stabili cauza febrei la pacienții neutropenici, prognosticul fiind rezervat, și de aceea aceștia trebuie să urmeze un tratament empiric instituit precoce.

Cuvinte cheie: neutropenie, febră de origine necunoscută, diagnostic, prognostic

## Fever of unknown origin in the neutropenic patient

Introduction: Fever in neutropenic patients is associated with unfavorable prognosis. The evolution of these patients can be fatal in the absence of appropriate treatment. Material and methods: we studied those neutropenic febrile patients whose cause of fever could not be established after 3 days of hospital stay. Results: The majority of the febrile neutropenic patients had advanced staged AIDS or haematologic cancers. The fever was caused by systemic yeast (Candida glabrata), and bacterial (coagulase negative staphylococci) infections. However, in many cases the cause could not be discovered. Despite the broad spectrum antibi-otic treatment, the antifungals, the granulocyte colony stimulating factors used, many patients have died. Conclusions: The causes of FUO in neutropenic patients often remain undisclosed, these patients having bad prognosis. Therefore they must receive an early introduced empirical treatment.

Keywords: neutropenia, fever of unknown origin, diagnosis, prognosis

Orvostudományi Értesítő, 2008, 81 (2): 99-102

www.orvtudert.ro

A klasszikus meghatározás értelmében egy lázas állapot akkor tekinthető ismeretlen eredetűnek, ha a hőmérsékleti értékek ismételten meghaladják a 38,3 fokot, a láz időtartama 3 hét, és egy hetes kórházi kivizsgálás során nem lehet megállapítani a láz okát. Az utóbbi években ez a meghatározás módosult, négy alcsoportot definiáltak az ismeretlen eredetű láz (fever of unknown origin – FUO) keretén belül: klasszikus, nozokomiális, HIV fertőzéshez társuló és neutropéniához társuló FUO. Abban az esetben beszélhetünk neutropéniához társuló FUO-ról, ha a hőmérsékleti értékek ismételten megaladják a 38,3 fok Celsiusot, a neutrofil granulocyták száma  $500/\text{mm}^3$  alatt van, vagy várhatóan egy-két napon belül eléri ezt az értéket, illetve a láz okára nem lehet fényt deríteni három napos kórházi kivizsgálás során.

Neutropéniásoknál a lázat leggyakrabban szisztémás, illetve lokalizált bakteriális-, gombás- (Candida, Aspergillus), illetve vírusfertőzések (cytomegalovirus, herpes simplex vírus) okozhatják. Mivel ezeknek a betegeknek az állapota nagyon gyorsan súlyosbodhat, a kimenetel halálos is lehet, rögtön a bakteriológiai vizsgálatokhoz szükséges minták levétele után el kell kezdeni az empirikus kezelést. Betalaktaminokat társíthatunk aminoglikozidokkal vagy kinolonokkal, vagy carbapenemeket, vagy Pseudomonas ellenes harmadik generációs cefalosporint (Ceftazidim) adhatunk. Glikopeptidet lehet társítani a kezelési sémához, amennyiben felmerül a gyanúja a Staphylococcus fertőzésnek. Ha a láztalanodás nem következik be 5-7 napon belül, akkor gombás fertőzésre is gondolni kell, és be kell vezetni a gombaellenes kezelést [1, 9, 13, 15].

## Anyag és módszer

Egy retrospektív tanulmányt végeztünk, felhasználva azoknak a betegeknek az adatait, akik 2004-2008 között Marosvásárhelyi 1. sz. Belgyógyászati Klinika hematológiai osztályára, 2003-2008 között a Marosvásárhelyi 1. sz. Fertőzőbeteg Klinikára ill. 2005-2006 között a bukaresti Országos „Matei Balș” Fertőzőbeteg Intézetbe voltak beutalva, és neutropéniához társuló FUO alakult ki náluk. 26 ilyen esetet találtunk.

Az alapbetegség a betegek 26,92%-ánál akut mieloid leukémia volt, egy esetben ez krónikus mieloid leukémiához társult, 11,53%-ánál akut limfoid leukémia volt, 7,69%-ánál krónikus limfoid leukémia, ez egy esetben hipogammaglobulinémiával társult, egy másik esetben pedig non-Hodgkin lymphomával, 3,84%-ánál volt myeloma multiplex, ugyancsak 3,84%-ánál myelodysplasia, vagy gyógyszer okozta agranulocytosis, vagy vasculitishez társuló agranulocytosis, illetve idiopátiás myelofibrosis. A betegek 26,92%-a volt C3-as stádiumú AIDS beteg, alacsony (átlagosan  $99/\text{mm}^3$ -es) CD4+ T lymphocitaszámmal, 7,69%-nál az AIDS limfómával társult.

A betegek neutrofil granulocytáinak az átlagértéke  $229/\text{mm}^3$  volt, az átlagos leucocytaszám pedig  $2046/\text{mm}^3$ . 33,46%-uk volt nő, 61,53%-uk férfi, majdnem minden korosztályból (10-20 év közötti 26,92%, 20-30 év közötti 11,53%, 30-40 év közötti 7,69%, 40-50 év közötti 7,69%, 50-60 év közötti 15,38%, 60-70 év közötti 15,38%, 70 év fölötti 15,38%).

## Eredmények

A lázas állapot oka az esetek 18,51%-ában tüdőgyulladás volt (7,4% Aspergillus, 3,7% Candida glabrata, illetve

Staphylococcus okozta tüdőgyulladás, egy esetben nem lehetett megállapítani a kórokozót). 14,81%-ban fordult elő bakteriális szepszis, az esetek 7,4%-ában koaguláz negatív Staphylococcus, 3,7%-ban Staphylococcus hominis illetve E. coli okozta. A betegek 11,11%-ánál az ok szisztémás mycobacterium fertőzés volt, 7,4%-ban atípusos mycobacterium, 3,7%-ban pedig miliáris tuberkulózis volt. A mycobacterium fertőzés csak a HIV pozitív betegek körében fordult elő. 3,7%-nál az ok E. coli által kiváltott húgyúti fertőzés volt. Az alapos kivizsgálás ellenére sem lehetett kideríteni az okot az esetek 51,85%-ában.

Azok a diagnosztikai módszerek, amelyek segítségével sikerült megállapítani a láz okát, a következők voltak: ismételt elvégzett mellkasi röntgenvizsgálat (26,31%), hemokultúra (21,05%), tüdőgyógyász konzílium (21,05%), köpetvizsgálat (10,52%), hasi és mellkasi CT (10,52%), urokultúra (5,26%), terápiás próba (atípusos mycobacterium empirikus kezelése; HIV fertőzött betegnél volt alkalmazva – 5,26%).

Ezekon kívül más módszereket is alkalmaztak a betegek kivizsgálásában, amelyek viszont nem segítettek a láz okának megállapításában, egy részük az alapbetegség felmérése szempontjából volt hasznos: csontvelő mikroszkópos vizsgálata (a betegek 61,53%-ánál), hasi ultrahangvizsgálat (42,3%), különböző szakkonzíliumok (76,92%), hasi, mellkasi CT (15,38%), a szív ultrahangvizsgálata, szerológiai vizsgálatok, immunogram, Koch-bacillust kimutató köpetvizsgálat, liquorvizsgálat, gasztroszkópia, koponya CT ill. mágneses rezonancia, nyirokcsomó ill. bőr szövettani vizsgálata, prokalcitoninszint meghatározás (3,84-11,53% között).

Empirikus kezelésként a betegek nagy részénél betalaktamint társítottak aminoglikoziddal vagy kinolonnal, vagy carbapenemet (11,53%) adtak, egy esetben már kezdettől bevezették a glikopeptidet is. Trimetoprim-sulfametoxazol kezelésben a betegek 19,23%-a részesült. 30,76% gombaellenes kezelésként Fluconazolt kapott, egy-egy betegnél Nistatint,

**1. táblázat.** Neutropeniás ismeretlen eredetű lázas betegnél alkalmazott antibiotikum terápia.

Csoport	Gyógyszer	Empirikus kezelés		Terápia változtatás	
Penicilinek	Penicilin G	7,69%	7,69%		
	Ticarcilin	3,84%	3,84%		3,84%
	Piperacilin - tazobactam	3,84%	3,84%	3,84%	
Aminopenicilin	Ampicilin	7,69%	15,38%	3,84%	7,69%
	Amoxicilin			3,84%	
	Augmentin	7,69%			
Cefalosporin II	Cefuroxim	11,53%	11,53%	3,84%	7,69%
	Cefamandol			3,84%	
Cefalosporin III	Ceftibuten	3,84%	26,92%	3,84%	15,38%
	Ceftriaxon	15,38%			
	Ceftazidim	7,69%		11,53%	
	Cefoperazon	3,84%			
Cefalosporin IV	Cefpirom			3,84%	3,84%
Carbapenem	Imipenem	3,84%	11,53%	11,53%	19,23%
	Meropenem	7,69%		7,69%	
Makrolid	Klaritromicin	7,69%	7,69%	15,38%	19,23%
	Azitromicin			3,84%	
Aminoglikozid	Gentamicin	15,38%	38,46%		11,53%
	Amikacin	11,53%		7,69%	
	Netilmicin	11,53%		3,84%	
Kinolonok	Ciprofloxacín	15,38%	19,23%	19,23%	34,61%
	Levofloxacín			3,84%	
	Moxifloxacín	3,84%		11,53%	
Glikopeptid	Vankomicin		3,84%	3,84%	7,69%
	Teicoplanin	3,84%		3,84%	
Oxazolidinon	Linezolid			15,38%	15,38%
Imidazol	Metronidazol			3,84%	3,84%
Szulfamid	TMP-SMX	19,23%	19,23%	7,69%	7,69%

illetve Voriconazolt alkalmaztak. 11,53% vírusellenes kezelésben is részesült (Aciclovirt kaptak). Később a laboratóriumi eredmények alapján, vagy a betegek állapotának kedvezőtlen alakulása miatt megváltoztatták az empirikus kezelést, 19,23%-nál carbapenemet, 15,38%-nál Linezolidot, 7,69%-nál glikopeptidet, 34,61%-nál kinolont, 19,23%-nál makrolidot, (utóbbi kettőt esetenként az atípusos mycobacteriumokra ható kezelés részeként), 23,07%-nál tuberkulostatikumot vezettek be (1. táblázat). Patogenetikai kezelésként vér- (15,38%), trombocytamassza- (26,92%), erythrocytamassza- (30,76%), leucocytamassza-átömlesztést (3,84%), intravénás immunglobulint (19,23%), granulocytakolónia stimuláló faktort (GCSF) (30,76%), eritropoetint (7,69%), citosztatikus kezelést (sok esetben ez váltotta ki a neutropéniát) (38,46%), kortikoterápiát (23,07%), ill. antiretrovirális kezelést (30,76%) alkalmaztak.

A neutropénia és az ennek következtében fellépő ismeretlen eredetű lázas állapot miatt meghosszabbodott a kórházban fekvés ideje (átlagosan 25,11 nap). Az elhalálozás az adott befekvés során 23,07%-os volt, a betegek 19,23%-a viszont a neutropeniás FUO-t követő első évben halt meg. 11,53%-nál ismételt kialakult a neutropénia és a láz.

## Megbeszélés

A citosztatikus kezelés, malignus hematológiai megbetegedések és egyéb okok (gyógyszeres, mielofibrózis, HIV fertőzötteknél a HIV vírus, vagy oportunisták fertőzések, pl. atípusos mycobacteriosis által okozott csontvelőérintettség) miatt kialakuló neutropénia gyakorisága egyre nagyobb az utóbbi időben, de az időtartama lerövidült a kolónia-stimuláló faktorokkal történő kezelés következtében. Ennek megfelelően kicsi azon betegek száma, akiknél a neutropeniás láz hosszabb ideig tart, és okát nem lehet meghatározni 3 napos kórházi kivizsgálás során [15].

Neutropeniás betegeknél az ismeretlen eredetű láz oka általában valamilyen fertőzés, a leggyakrabban bakteriémia vagy szepszis (irodalmi adatok alapján 34%, beteganyagunkban 14,81%), légúti fertőzés (felső légúti 23%, alsó légúti 13% - beteganyagunkban 18,51%), lágyrészfertőzés, beleértve a katéterhez társuló fertőzést (18% - beteganyagunkban nem volt ilyen eset), gasztrointesztinális eredetű fertőzés (7% - beteganyagunkban 0%). Ennek ellenére csak a betegek 35%-a reagál az empirikus antibiotikum kezelésre. Ha a láztalanodás nem követhet be 5-7 nap alatt, valószínű a gombás fertőzés (beteganyagunkban 11,11%-ban volt kimutatható), de egyéb okok is felmerülhetnek: az alkalmazott kezelésre rezisztens baktériumok vagy gombák, toxoplasmosis, mycobacteriosis (beteganyagunkban 11,11%), legionellosis, Chlamydia, Bartonella henselae, Mycoplasma fertőzés, vírusfertőzések – herpeszvírusok (citomegalovírus, herpes simplex 6 – vitatott -, Epstein-Barr-vírus, varicella zoster vírus), parainfluenza vírus, RS-vírus, influenza vírus (beteganyagunkban vírusfertőzés nem volt kimutatható, de Aciclovir kezelés az esetek 15,38%-ában volt alkalmazva), STEM sejt transzplantációt követő GVHD (Graft versus host disease - kilökődési tünet-

csoport), gyógyszer okozta láz, kemoterápia toxikus hatásaként jelentkező láz. Neutropeniás betegeknél a három napot meghaladó idő alatt elvégzett kivizsgálások sem tudnak rávezetni a láz okára az esetek kb. 50%-ában (beteganyagunkban 51,85%-ban nem derült ki az ok) [5, 15, 18, 21].

Neutropeniás FUO esetén a kivizsgálási protokoll szerint el kell végezni a mellkasi röntgenvizsgálatot, illetve a vérből, egyéb testnedvekből a baktériumtenyésztést. Beteganyagunkban is ezek az egyszerű módszerek mutatták ki a leggyakrabban a láz okát. A szakirodalom beszámol más módszerekről is, amelyeket sikerrel alkalmaztak neutropeniás FUO-s betegeknél: citomegalovírus-DNS kimutatása vérből, Aspergillus galactomannan ELISA módszerrel való kimutatása a vérből (invazív aspergillózist mutat ki), procalcitoninszint meghatározás (segít elkülöníteni a súlyos szepszist az egyéb etiológiájú FUO-tól; beteganyagunkban az esetek 7,69%-ában volt meghatározva) [10, 12, 15, 18].

Empirikus kezelésként alkalmazható enyhe esetekben perorális ciprofloxacin társítva amoxicillin-klavulánsavval, súlyos esetekben intravénás cefepim, vagy ceftazidim, vagy carbapenem monoterápiában, vagy aminoglikozid társítva pseudomonasra ható penicillinnel, illetve cefepimmal, ceftazidimmal vagy carbapenemmel. Nem észleltek szignifikáns különbséget az intravénásan alkalmazható antibiotikum sémák hatásossága között. Ha a beteg állapota nem javul 3-5 napon belül, meg kell változtatni a kezelést, és lehet társítani glikopeptidet is, ha felmerül a Staphylococcus (főleg MRSA) vagy Streptococcus pneumoniae fertőzés gyanúja (még nem azonosított Gram-pozitív baktérium jelenléte a hemokultúrában, vagy katéterhez társuló fertőzés esetén). Ha 5-7 nap alatt sem következik be javulás, gombaellenes szert kell alkalmazni, Fluconazolt, vagy Amfotericin B-t (lehetőség szerint lipid-Amfotericin B-t, mert ugyanolyan hatásos, mint az amfotericin B, de sokkal kevésbé toxikus), vagy Itraconazolt, vagy Caspofungint. Vírusellenes szereket akkor kell alkalmazni, ha a laboratóriumi vagy klinikai kép vírusfertőzést utal. A tuberkulostatikus terápianak a HIV fertőzött neutropeniás betegek körében van elsősorban javallata, a tbc és atípusos mycobacteriosis gyakorisága miatt, de nem választandó első kezelésként. A cotrimoxazollal való profilaxis neutropeniásoknál vitatott a csontvelőgátló hatása és a fellépő rezisztencia miatt, HIV fertőzötteknél javallt, ha a CD4 lymphocytaszám 200/mm<sup>3</sup> alá csökken, de a neutropeniás időszakokban sok esetben náluk is felfüggesztik ezt a kezelést. A beteganyagunkban alkalmazott kezelési sémák a fenti javaslatoknak megfelelőek voltak. A GCSF alkalmazása súlyos esetekben javallt [1, 2, 4, 6, 7, 8, 11, 15, 17, 19, 20].

Az elhalálozási arány neutropeniás FUO esetén 3-10% közötti. Beteganyagunkban ennél magasabb, 23,07% volt. Rosszabb a prognózisa azoknak a neutropeniás lázas betegeknél, akiknél a láz eredete ismert, kezdettől vannak klinikai vagy laboratóriumi bizonyítékai a fertőzésnek. A betegek 13%-ánál ismétlődhet a FUO (beteganyagunkban 11,53%-nál fordult elő ismételt) [3, 5, 14].

## Következtetések

A neutropénia és az ezt követő lázas állapot elsősorban malignus hematológiai, illetve egyéb daganatos betegknél fordul elő, főleg a citosztatikus kezelés kapcsán. Előfordulhat előrehaladott stádiumú AIDS-es betegknél is, a HIV vírus, vagy az opportunista fertőzések (pl. atípusos mycobacterium) okozta csontvelőérintettség miatt, ill. malignus hematológiai megbetegedések társulása esetén.

A láz oka általában bakteriális, vagy vírusos, vagy gombás fertőzés, de csak az esetek kb. 50%-ában deríthető ki. Gyakori a baktérium (pl. Staphylococcus) vagy gomba (Aspergillus, Candida) okozta tüdőgyulladás, ill. a szepszis (Staphylococcus, Gram-negatív kórokozók). AIDS-hez társuló neutropénia esetén gyakori a mycobacterium fertőzés (más esetekben csak kb. 5% a gyakorisága).

A leggyakrabban diagnózishoz vezető vizsgálati módszerek az ismételt mellkasi röntgenfelvételek és a vérből, ill. különböző testnedvekből elvégzett leoltások.

A neutropéniás láz kimenetele rövid időn belül halálos lehet, ezért a minták levétele után azonnal el kell kezdeni az empirikus kezelést, betalaktám antibiotikumot társítva aminoglikoziddal vagy kinolonnal, vagy ceftazidimot, cefepimet ill. carbapenemet adva; ha Staphylococcus fertőzés gyanúja is felmerül (pl. katéterhez társuló fertőzés), glikopeptidet is kell társítani. A laboratóriumi eredmények függvényében kell változtatni a kezelésem; ha a beteg nem láztalanodik le 5-7 nap alatt, gombaellenes kezelést is kell alkalmazni. Vírusfertőzés gyanúja esetén vírusellenes szereket is kell alkalmazni. Profilaktikus TMP-SMX alkalmazása vitatott mellékhatásai miatt (neutropénia, rezisztencia) – AIDS esetén javallt (ha  $CD4^+ < 200/mm^3$ ).

Megfelelő kezelés alkalmazása esetén a neutropéniás FUO kimenetele kedvező, az elhalálozási arány alacsonyabb, mint az ismert etiológiájú neutropéniás lázas állapotokban.

## Irodalom

1. Bartlett J. G. – *Pocket Book of Infectious Disease Therapy*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004, 206-210.
2. Blau I. W., Fuser A. A. – *Review of comparative studies between conventional and liposomal amphotericin B (Ambisome) in neutropenic patients with fever of unknown origin and patients with systemic mycosis*, Mycoses, 2000, 43(9-10): 325-332.
3. Bodey G. P., Rodriguez V., Chang H. Y. et al. – *Fever and infection in leukemic patients: a study of 494 consecutive patients*, Cancer, 1978, 41(4): 1610-1622.
4. Böhme A., Shah P. M., Stille W. Et al. – *Piperacillin/tazobactam versus cefepime as initial empirical antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients: a prospective randomized pilot study*, Eur J Med Res, 1998, 3(7): 324-330.
5. Buchheidt D., Böhme A., Cornely O. A. et al. – *Diagnosis and treatment of documented infections in neutropenic patients – recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)*, Ann Hematol, 2003, 82 Suppl 2: S127-132.
6. Cherif C., Björkholm M., Engervall P. et al. – *A prospective,*

*randomized study comparing cefepime and imipenem-cilastatin in the empirical treatment of febrile neutropenia in patients treated for haematological malignancies*, Scand J Infect Dis, 2004, 36(8): 593-600.

7. Cornely O. A., Bethe U., Seifert H. et al. – *A randomized monocentric trial in febrile neutropenic patients: caftreiaxone and gentamicin vs cefepime and gentamicin*, Ann Hematol, 2002, 81(1): 37-43.
8. Fanci R., Paci C., Leoni F. et al. – *Ticarcillin-clavulanic acid plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin in the empirical treatment of fever in acute leukemia: a prospective randomized trial*, J chemother, 2003, 15(3): 253-259.
9. Fauci A. S., Braunwald E., Isselbacher K. J. et al. – *Harrison Principiile medicinei interne*, Teora, Bucureşti, 2001, 858-861.
10. Fleischhack G., Kambeck I., Cipic D. et al. – *Procalcitonin in paediatric cancer patients: its diagnostic relevance is superior to that of C-reactive protein, interleukin 6, interleukin 8, soluble interleukin 2 receptor and soluble tumour necrosis factor receptor II*, Br J Haematol, 2000, 111(4): 1093-1102.
11. Harten P., Seyfarth B., Schmitz N. – *Febrile neutropenia – practical aspects*, Med Klin (Munich), 1998, 93(10): 598-611.
12. Herbrecht R., Letscher-Bru V., Oprea C. et al. – *Aspergillus galactomannan detection in the diagnosis of invasive aspergillosis in cancer patients*, J Clin Oncol, 2002, 20(7): 1898-1906.
13. Knockaert D. C., Vanderschueren S., Blockmans D. – *Fever of unknown origin in adults: 40 years on*, J Intern Med, 2003, 253(3): 263-275.
14. Laws H. J., Ammann R. A., Lernbecher T. – *Diagnostic procedures and management of Fever in pediatric cancer patients*, Klin Padiatr, 2005, 217 Suppl 1: S9-16.
15. Mandell G. L., Bennett J. E., Dolin R. – *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Elsevier, Philadelphia, 2005, 718-727, 3448-3458.
16. Maschmeyer G. – *Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients*, Diagn Microbiol Infect Dis, 1999, 34(3): 205-212.
17. Maschmeyer G., Daenen S., de Pauw B. E. et al. – *Prevention of infection in acute leukemia*, Haematol Blood Transfus, 1990, 33:525-530.
18. Persson L., Dahl H., Linde A. et al. – *Human cytomegalovirus, human herpesvirus-6 and human herpesvirus-7 in neutropenic patients with fever of unknown origin*, Clin Microbiol Infect, 2003, 9(7): 640-644.
19. Subira M., Martino R., Gomez L. et al. – *Low-dose amphotericin B lipid complex vs. conventional amphotericin B for empirical antifungal therapy of neutropenic fever in patients with haematologic malignancies – a randomized, controlled trial*, Eur J Haematol, 2004, 72(5): 342-347.
20. Subira M., Martino R., Sureda A. et al. – *Safety and efficacy of low-dose amphotericin B lipid complex for empirical antifungal therapy of neutropenic fever in patients with haematologic malignancies*, Methods Find Exp Clin Pharmacol, 2001, 23(9): 505-510.
21. Weinberger M., Elattar I., Marshall D. et al. – *Patterns of infection in patient with aplastic anemia and the emergence of Aspergillus as a major cause of death*, Medicine (Baltimore), 1992, 71(1): 24-43.