

Does Waiting Time for Hospitalization in the Emergency Department Increase Mortality in Patients with Febrile Neutropenia? – Retrospective Observational Research

Febril Nötropeni Hastalarında Acil Serviste Yatış İçin Bekleme Süresi Mortaliteyi Arttırır mı? – Retrospektif Gözlemsel Araştırma

Yunus Emre Özlüer¹, Fatma Dilan Güvenç¹

ABSTRACT

Aim: To determine whether there is any relationship between waiting time and in-hospital mortality and length of stay in febrile neutropenia patients waiting for hospitalization in the emergency department (ED).

Material and Methods: Demographic characteristics of patients diagnosed with febrile neutropenia, who presented to Aydın Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine between 01.04.2015 and 01.08.2019, their leukocyte and neutrophil counts at the time of admission, whether antibiotics and colony stimulating factors (CSF) were administered in the ED, the waiting time for the patient for hospitalization, the department where the patients were hospitalized from the ED (wards/intensive care units), length of hospital stay and in-hospital mortality were recorded. The relationship of the obtained data between in regards to mortality and length of hospital stay was analyzed.

Results: The median age of 86 patients included in the study was 67 [IQR 17] and 52.3% (n=45) of the patients were male. The median waiting time for hospitalization in the ED was 6.7 [IQR 6.5] hours, the number of patients with solid organ malignancy was 44 (51.2%), and the number of patients admitted to the intensive care unit was 20 (23.3%). The number of patients treated with CSF was 36 (41.9%), and the number of patients who started antibiotic treatment in the ED was 65 (75.6%). The median leukocyte count at the time of admission to the ED was 725/mm³ [IQR 705], and the median neutrophil count was 135/mm³ [IQR 237.5]. No correlation was found between the duration of waiting in the emergency room and in-hospital mortality and hospital stay (p=0.480, p=0.768, respectively).

Conclusion: The waiting period for hospitalization does not affect in-hospital mortality and length of stay in the emergency departments in patients with febrile neutropenia when appropriate isolation conditions and necessary health care standards are provided.

Keywords: Febrile neutropenia, emergency room, mortality, waiting times

ÖZ

Amaç: Acil serviste yatış için bekleyen febril nötropeni hastalarında, bekleme süresi ile hastane içi mortalite ve hastanede yatış süresi arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını saptamak.

Gereç ve Yöntemler: Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı'na 01.04.2015-01.08.2019 arasında başvuran febril nötropeni tanısı almış hastaların demografik özellikleri ile başvuru sırasındaki lökosit ve nötrofil değerleri, acil serviste antibiyotik ve koloni stimülan faktör uygulanıp uygulanmadığı, acil serviste yatış için bekleme süresi, hastaların acil servisten yatışının yapıldığı bölüm (servis/yoğun bakım), hastanede kalış süreleri ve hastane içi mortalite durumları kaydedildi. Elde edilen verilerin mortalite ile hastanede kalış süresi arasındaki ilişkisi analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 86 hastanın medyan yaşı 67 [IQR 17] ve erkek hasta oranı %52,3 (n=45) idi. Hastaların acil serviste yatış bekleme süresi medyan 6,7 [IQR 6,5] saat, solid organ malignitesi olan hasta sayısı 44 (%51,2), yoğun bakım yatışı yapılan hasta sayısı 20 (%23,3) olarak tespit edildi. Koloni stimülan faktör (CSF) uygulanan hasta sayısının 36 (%41,9), acil serviste antibiyotik tedavisi başlanan hasta sayısının 65 (%75,6) olduğu görüldü. Hastaların acil servise başvuru anındaki medyan lökosit sayısı 725/mm³ [IQR 705], medyan nötrofil sayısı ise 135/mm³ [IQR 237,5] olarak tespit edildi. Yapılan korelasyon analizinde acil serviste bekleyiş süresi ile hastane içi mortalite ve hastanede kalış süresi arasında bir korelasyon saptanmadı (sırasıyla p=0,480, p=0,768).

Sonuç: Febril nötropeni hastaları için acil servislerde uygun izolasyon koşulları ve gerekli sağlık bakım standartlarının sağlanması halinde yatış için bekleme süresi hastane içi mortalite ve hastanede kalış süresini etkilememektedir.

Anahtar Kelimeler: Febril nötropeni, acil servis, mortalite, bekleme süresi

Gönderim: 13 Aralık 2021

Kabul: 14 Nisan 2022

¹ Acil Tıp Ana Bilim Dalı, Tıp Fakültesi, Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Yunus Emre Özlüer, Doktor Öğretim Üyesi **Adres:** Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Ana Bilim Dalı, Aytepe Mevkii, 09100, Efeler/AYDIN/TÜRKİYE. **Telefon:** +90 (532) 4249814 **e-mail:** yeozluer@adu.edu.tr

Atıf için/Cited as: Ozluer YE, Guvenç FD. Febril Nötropeni Hastalarında Acil Serviste Yatış İçin Bekleme Süresi Mortaliteyi Arttırır mı? – Retrospektif Gözlemsel Araştırma, Anatolian J Emerg Med 2022;5(3):99-102. <https://doi.org/10.54996/anatolianjem.1036089>

Giriş

Febril nötropeni (FN), antineoplastik kemoterapötik tedavilerin sık görülen ve hayatı tehdit edebilen bir komplikasyondur (1). Meydana gelen immün yetmezlik nedeniyle FN gelişen hastalar enfeksiyon etkenlerine açık hale gelmektedirler. Bu nedenle FN saptanan bir hastaya ivedilikle geniş spektrumlu antibiyotiklerin başlanması ve hastanın bulaş riski nedeniyle izole edilmesi tedavide önem arz etmektedir (2,3).

Ülkemizdeki hastanelerin yoğunluğu nedeniyle bu hastalar hızlıca izolasyonlarının yapılabileceği kliniklere yatışı gecikebilmekte ve bu hastalar acil serviste uygun yatağın açılmasını beklemek durumunda kalabilmektedirler. Acil servisler, birçok hastanın bir arada bulunabildiği ve çoğu zaman da kalabalık olabilen birimlerdir. Dolayısıyla, acil serviste FN tespit edilen hastaların izolasyon sorunu ortaya çıkabilmektedir.

Literatür incelendiğinde, FN hastalarının acil servislerdeki yönetimini inceleyen yeterli sayıda yayın bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı, acil serviste FN tanısı konan hastalarda mortalite üzerine etki eden faktörlerin ortaya konmasıdır. Bu faktörlerden biri olarak hastaların acil serviste bekleme süresinin hastane içi mortalite üzerine negatif etkisi olabileceğini düşünmekteyiz. Bildiğimiz kadarıyla, FN'de acil serviste yatış bekleme süresi ile mortalite ve hastanede kalış süresini inceleyen bir yayın bulunmamaktadır.

Gereç ve Yöntemler

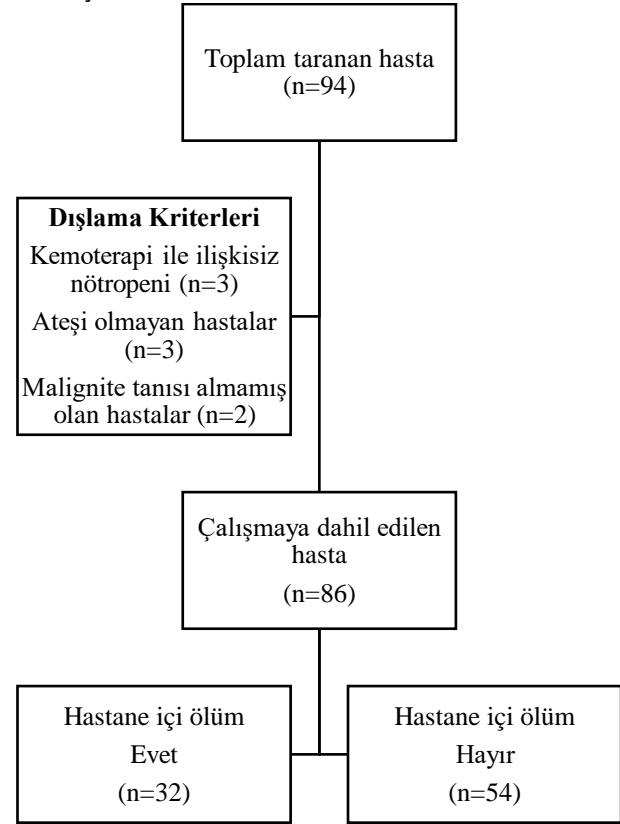
Çalışmamız retrospektif, gözlemsel bir çalışma niteliğinde olup, üçüncü basamak bir üniversite hastanesi acil servisi olarak bölgeye hizmet veren, yılda yaklaşık 72.000 hasta başvurusu olan, bir Acil Tıp kliniğinde yürütüldü. Çalışma protokolü Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) kılavuzuna uygun olarak yürütüldü ve yerel etik kurul onayı alındı (2020/116).

Acil servise 01.04.2015 – 01.08.2019 tarihleri arasında başvuran tüm hastalar arasından D70.4 (Nötropeni) ICD-10 kodu girilen hastalar hastane bilgi işlem sisteminden taranarak çalışmaya dahil edildi. Dışlama kriterleri olarak kemoterapi ile ilişkisiz nötropeni, ateş şikayetinin olmaması ve henüz doku tanısı ile malignite tanısı doğrulanmamış olması belirlendi ve bu kriterleri karşılayan hastalar çalışmadan çıkarıldı (Şekil-1). Hastaların yaş ve cinsiyet gibi demografik özelliklerinin yanı sıra, acil servise başvuru sırasındaki lökosit ve nötrofil değerleri, acil serviste antibiyotik ve koloni stimulan faktör uygulanıp uygulanmadığı, acil serviste yatış için bekleme süresi, hastaların acil servisten yatışı yapıldığı bölüm (servis/yoğun bakım), hastanede kalış süreleri ve hastane içi mortalite durumları kaydedildi.

Elde edilen veriler SPSS 20 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak analiz edildi. Çalışmamızda elde edilen sayısal değişkenlerin hiçbirisi normal dağılıma uyum göstermediği için sayısal değişkenler medyan [IQR], kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi. Gruplar arası kıyaslamalarda Mann-Whitney-U, Ki-kare ile Spearman korelasyon testi kullanıldı. Analizlerin yorumlanmasında $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışma süresinde acil serviste 94 hastaya nötropeni (D70.4) tanısı girildiği görüldü. Bu hastalardan 8'i dışlama kriterleri uyarınca çalışma dışı bırakıldı ve çalışmamıza toplam 86 hasta dahil edildi. Çalışmanın akış şeması Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1. Çalışmanın akış diyagramı

Tablo 1'de çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri sunuldu. Buna göre hastalarımızın medyan yaşı 67 [IQR 17] ve erkek hasta oranı %52,3 (n=45) olduğu gözlemlendi. Hastaların acil serviste yatış bekleme süresi medyan 6,7 [IQR 6,5] saat, solid organ malignitesi olan hasta sayısı 44 (%51,2), yoğun bakım yatış oranı %23,3 (n=20), koloni stimulan faktör (CSF) uygulama oranı %41,9 ve acil serviste antibiyotik tedavisi başlama oranının %75,6 olduğu görüldü. En sık tercih edilen antibiyotik piperasilin-tazobaktam idi (n=64, %85,3). Hastaların acil servise başvuru anındaki medyan lökosit sayısı 725/mm³ [IQR 705], medyan nötrofil sayısı ise 135/mm³ [IQR 237,5] olarak tespit edildi. Çalışmamızda hastane içi mortalite oranı %37,2 olarak tespit edildi. Yapılan karşılaştırmada yoğun bakım yatışı ve hastanede yatış süresi dışındaki parametrelerin mortalite açısından anlamlı farklılık göstermediği saptandı. Hastane içi ölüm görülen hastalarda yoğun bakım yatış oranı anlamlı olarak daha yüksekken, hastanede yatış süresi anlamlı olarak daha düşüktü (Tablo 1). Çalışmamızda hastaların acil serviste medyan bekleyiş süresi 6,7 [IQR 6,5] saat, medyan hastanede yatış süresinin ise 7,4 [IQR 9,3] gün olduğu tespit edildi. Yapılan korelasyon analizinde acil serviste bekleyiş süresi ile hastanede kalış süresi arasında bir korelasyon saptanmadı ($p=0,768$).

	Toplam (n=86)	Hastane içi Ölüm		p
		Evet (n=32)	Hayır (n=54)	
Yaş (yıl)	67 [17]	68,5 [17]	67 [17]	0,678
Cinsiyet (kadın/erkek) (%)	41/45 (47,6/52,3)	13/19 (40,6/59,4)	28/26 (51,9/48,1)	0,314
Kanser tipi (solid/hematolojik) (%)	44/42 (51,2/48,8)	12/20 (37,5/62,5)	32/22 (59,3/40,7)	0,051
Acil serviste yatış bekleme süresi (saat)	6,7 [6,5]	7 [5,5]	7 [9]	0,480
Acil servisten yatış yapılan birim (servis/yoğun bakım) (%)	66/20 (76,7/23,3)	17/15 (53,1/46,9)	49/5 (90,7/9,3)	<0,001
Ampirik antibiyotik uygulanan hasta (n) (%)	65 (75,6)	26 (81,2)	39 (72,2)	0,346
CSF uygulanan hasta (n) (%)	36 (41,9)	14 (43,8)	22 (40,7)	0,785
Ampirik antibiyotik ve CSF uygulanan hasta sayısı (n) (%)	32 (37,2)	14 (43,8)	18 (33,3)	0,334
Başvuru anındaki lökosit sayısı	725 [705]	700 [520]	770 [795]	0,159
Başvuru anındaki nötrofil sayısı	135 [237,5]	105 [292,5]	150 [220]	0,439
Hastanede kalış süresi (gün)	7,4 [9,3]	4 [9,5]	8,5 [7,25]	0,005

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların mortalite açısından demografik, klinik ve laboratuvar verileri

Tartışma

Çalışmamızda, acil serviste kemoterapötik tedaviye bağlı FN tanısı alan hastalarda acil serviste yatış için bekleme süresi ile hastanede kalış süresi ve mortalite arasında bir ilişki saptayamadık. Literatürde bu ilişkiyi inceleyen bir çalışma olmamakla birlikte FN'de mortalite oranları %2,6 ila %50,6 oranında bildirilmektedir (4,5). Çalışmamızda tespit edilen %37,2'lik mortalite oranı literatür ile uyumludur ve sonuçlarımızın genellenmesi açısından önemlidir. FN tanısı alan hastalarda acil serviste yatış için bekleme süresi ile hastanede kalış süresi ve mortalite arasında negatif bir korelasyon olabileceği düşüncesindeyiz fakat çalışmamızın sonuçlarının bu hipotezi doğrulamadığını gördük. Bunun en önemli sebebinin acil servisimizde FN gibi izolasyon gerektiren hastalıklar için ayrılmış olan bir izolasyon odası bulunması olarak tahmin ediyoruz. Ayrıca çalışmanın yapıldığı merkezin 3. Basamak bir acil servis olması, hastaların sürekli olarak Acil Tıp uzmanı hekimler tarafından takip ediliyor olmasının hastalarda gerekli tedavinin daha hızlı başlanmasına olanak sağladığı kabul edilirse çalışmamızın sonuçlarını etkileyebileceği düşüncesindeyiz.

Acil servislerin yoğunluğu özellikle ülkemizde gün geçtikçe artmaktadır. Bu yoğunluk hastane genelinde de gözlenmekte ve çoğu zaman hastalar acil serviste servis ya da yoğun bakım yataklarının boşalmasını beklemektedirler. Febril nötropeni gibi immün yetmezliğe yol açan durumların varlığında hastaların ivedilikle acil servis gibi kalabalık bir ortamdan uzak tutularak uygun yataklara yatırılması ve risk sınıflaması için önerilen modeller mevcuttur (6,7).

Bununla birlikte FN hastalarının acil servislerde yatış için bekleme süreleri ile mortalite ya da hastanede kalış süresi arasındaki ilişkiyi inceleyen bir yayına rastlamadık. Bu açıdan çalışmamız bir ilk olma özelliğini göstermektedir.

Febril nötropeni tedavisinde piperasilin-tazobaktam gibi antipsödomonal etkinliği de olan geniş spektrumlu antibiyotiklerin ampirik olarak uygulanması gereklidir (8). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2020 yılında yapılan bir retrospektif çalışmada FN yönetiminde kılavuz önerilerine uyum oranı %96,8 olarak bildirilmiştir (9). Çalışmamızdaki

acil serviste ampirik antibiyotik uygulanma oranı %75,6'dır. Acil servisimize başvuran FN tanılı hastalar öncelikle izolasyon odasına alınmakta ve uygulanması gereken ampirik antibiyoterapi ve CSF gibi tedavilere hastanın takip edildiği klinik ve Enfeksiyon Hastalıkları kliniklerinden hekimlerin katılımı ile acil serviste Acil Tıp uzmanı gözetiminde başlanmaktadır. Ülkemizde piperasilin-tazobaktam gibi antibiyotiklerin başlama yetkisi Enfeksiyon Hastalıkları uzmanlık dalında bulunduğu için bu orana çalışmanın yazarlarının herhangi bir doğrudan etkisi olmadı.

Çalışmamızdan elde edilen verilerin ışığında acil serviste ampirik antibiyoterapinin hastane içi mortalite üzerine herhangi bir etkisi gösterilemedi. Febril nötropeni yönetiminde ampirik antibiyotiklerin ilk 1 saat içinde başlanması önerilmektedir (10). Bunun yanında, Daniels ve ark. yaptıkları çalışmada FN hastalarında 3 saate kadar olan antibiyotik uygulanmasının hastane içi mortalite ve hastanede kalış süresi üzerinde bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (11). Benzer şekilde Peyrony ve ark. yaptıkları prospektif çalışmada acil serviste antibiyotik başlama süresi ile mortalite arasında bir ilişki bulunamamıştır (12). Her ne kadar çalışmamızın retrospektif dizaynı nedeniyle kapı-antibiyotik süresinin belirlenmesi mümkün değilse de antibiyoterapinin geciktirilmemesi acil servisimizde FN yönetiminin ana komponentini oluşturmaktadır.

Antibiyoterapiye benzer şekilde FN tanısı konan hastalarda gelişebilecek enfeksiyonları engellemek amacıyla antibiyoterapiye ek olarak CSF uygulanmasının nötropeniden çıkış ve hastanede kalış süresinin kısalması ile ilişkili olduğu gösterilmişse de mortalite üzerine olan etkisi ortaya konamamıştır (13). Ek olarak, 2015 yılında yayımlanan bir Cochrane sistematik derlemesinde antibiyotiklere kıyasla CSF uygulanmasının FN'de enfeksiyonların ortaya çıkmasını önleme açısından herhangi bir yarar ya da zararının gösterilemediği vurgulanmıştır (14). Literatüre paralel şekilde antibiyoterapiye ek olarak uygulanan CSF tedavisinin mortalite ve hastanede kalış süresi ile bir ilişkisini saptayamadık.

Nötrofiller, enfeksiyöz patojenlere karşı ilk sırada işlev gören, immünitenin en önemli hücrelerinden biridir. Özellikle nötrofil sayısının 500/mm³ düzeyinin altına düşmesi ciddi enfeksiyonların ortaya çıkma olasılığını ve dolayısıyla mortalite riskini belirgin olarak artırmaktadır (15). Çalışmamızda ölen hastaların başvuru lökosit ve nötrofil değerleri, her ne kadar istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamış olsa da, ölen hasta grubunda daha düşüktür. Bizim verilerimize paralel şekilde Hatamabadi ve ark. FN hastalarında yaptıkları çok merkezli çalışmada düşük başvuru lökosit değerlerinin belirgin olarak mortalite ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (16). Çalışmamızın sınırlı örneklem büyüklüğünün, ölen hasta grubundaki lökosit ve nötrofil değerlerinin düşüklüğünün istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamış olmasında etken olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda mortalite görülen olgularda yoğun bakım yatış oranı anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır. Aagard ve ark. Danimarka'da yaptıkları çalışmada FN gelişen kanser hastalarında FN gelişmeyenlere göre yoğun bakıma yatış ve mortalite insidansı belirgin olarak yüksek bulunmuştur (17). Bununla birlikte, çalışmamızın retrospektif tabiatı nedeniyle bu noktada bir sebep-sonuç ilişkisinden çok klinik durumu daha ağır olan hastaların yoğun bakıma yatırılmış olması olasılığının yüksek olması nedeniyle bu anlamlı farkın ortaya çıkmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Kısıtlılıklar

Çalışmamızın retrospektif şekilde dizayn edilmesi nedeniyle veriler bilgisayar girdilerinin taranması ile elde edilebildi. Bu nedenle hastaların hastalık derecesinin objektif olarak belirlenmesini sağlayan APACHE II ya da SOFA gibi skorlamalar yapılamadı. İkinci kısıtlılık olarak yine çalışmamızın retrospektif doğası nedeniyle hastalarda kapı-antibiyotik ve kapı-CSF uygulama süreleri saptanamadı. Yatışı yapılan hastaların ilerleyen dönemde birimler arası yaptığı geçişler çalışmamıza dahil edilmedi, sadece hastaların acil servisten hangi birime yatışının yapıldığı kaydedildi.

Sonuç

Febril nötropeni hastaları için acil servislere uygun izolasyon koşulları ve gerekli sağlık bakım standartlarının sağlanması halinde yatış için bekleme süresi hastane içi mortalite ve hastanede kalış süresini etkilememektedir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Finansan Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemiştir.

Yazar Katkısı: Tüm yazarlar makalenin hazırlanmasında eşit katkıda bulunmuştur.

Etik Onayı: Araştırma protokolü, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanlığı, Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulunun 22/06/2020 tarih ve 2020/116 sayı numarası ile incelenerek onaylanmıştır.

Yazarlar yayın ve araştırma etik kurallarını takip ettiğini beyan etmektedir.

Kaynaklar

1. Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, de Castro EM, et al. SEOM clinical practice guideline: management and prevention of febrile

neutropenia in adults with solid tumors (2018). *Clin Transl Oncol.* 2019;21(1):75-86. doi:10.1007/s12094-018-1983-4

- Baugh CW, Wang TJ, Caterino JM, et al. Emergency Department Management of Patients With Febrile Neutropenia: Guideline Concordant or Overly Aggressive? Mark Courtney D, ed. *Academic Emergency Medicine.* 2017;24(1):83-91. doi:10.1111/acem.13079
- Ba Y, Shi Y, Jiang W, et al. Current management of chemotherapy-induced neutropenia in adults: key points and new challenges. *Cancer Biol Med.* 2020;17(4):896-909. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0069
- Thursky KA, Worth LJ. Can mortality of cancer patients with fever and neutropenia be improved? *Current Opinion in Infectious Diseases.* 2015;28(6):505-513. doi:10.1097/QCO.000000000000202
- Al-Tawfiq JA, Hinedi K, Khairallah H, et al. Epidemiology and source of infection in patients with febrile neutropenia: A ten-year longitudinal study. *J Infect Public Health.* 2019;12(3):364-366. doi:10.1016/j.jiph.2018.12.006
- Kuo JC, De Silva M, Diwakarla C, et al. A Rapid Access Clinic to improve delivery of ambulatory care to cancer patients. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology.* 2017;13(3):179-184. doi:10.1111/ajco.12641
- Baugh CW, Faridi MK, Mueller EL, et al. Near-universal hospitalization of US emergency department patients with cancer and febrile neutropenia. *PLoS One.* 2019;14(5):e0216835. doi:10.1371/journal.pone.0216835
- Kochanek M, Schalk E, von Bergwelt-Baildon M, et al. Management of sepsis in neutropenic cancer patients: 2018 guidelines from the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and Intensive Care Working Party (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2019;98(5):1051-1069. doi:10.1007/s00277-019-03622-0
- Jansma B, Vakkalanka P, Talan DA, et al. Guideline adherence for the management of emergency department patients with febrile neutropenia and no infection source: Is there room for improvement? *Journal of Oncology Pharmacy Practice.* Published online 2020. doi:10.1177/1078155219896396
- 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. *JCO.* 2018;36(14):1443-1453. doi:10.1200/JCO.2017.77.6211
- Daniels LM, Durani U, Barreto JN, et al. Impact of time to antibiotic on hospital stay, intensive care unit admission, and mortality in febrile neutropenia. *Support Care Cancer.* 2019;27(11):4171-4177. doi:10.1007/s00520-019-04701-8
- Peyrony O, Gerlier C, Barla I, et al. Antibiotic prescribing and outcomes in cancer patients with febrile neutropenia in the emergency department. *PLoS One.* 2020;15(2):e0229828. doi:10.1371/journal.pone.0229828
- Mhaskar R, Clark OAC, Lyman G, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10):CD003039. doi:10.1002/14651858.CD003039.pub2
- Skoetz N, Bohlius J, Engert A, et al. Prophylactic antibiotics or G(M)-CSF for the prevention of infections and improvement of survival in cancer patients receiving myelotoxic chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(12):CD007107. doi:10.1002/14651858.CD007107.pub3
- van der Velden WJFM, Blijlevens NMA, Feuth T, et al. Febrile mucositis in haematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43(1):55-60. doi:10.1038/bmt.2008.270
- Hatamabadi H, Arhami Dolatabadi A, Akhavan A, et al. Clinical Characteristics and Associated Factors of Mortality in Febrile Neutropenia Patients; a Cross Sectional Study. *Arch Acad Emerg Med.* 2019;7(1):39.
- Aagaard T, Reekie J, Jørgensen M, et al. Mortality and admission to intensive care units after febrile neutropenia in patients with cancer. *Cancer Med.* 2020;9(9):3033-3042. doi:10.1002/cam4.2955