

Meropenem: experiencia clínica en el paciente neutropénico

Hospital de la Princesa
C/Diego de León nº 62
Madrid 28006

INTRODUCCIÓN

En el paciente neutropénico, los carbapenémicos pueden utilizarse de diversos modos: como tratamiento empírico en el paciente febril; como tratamiento dirigido frente a patógenos específicos; y como profilaxis antibiótica de amplio espectro¹. El uso más extendido, sin duda, es como tratamiento empírico en el paciente febril, que es sobre lo que se centrará la presente revisión.

Hace más de 30 años Gerald Bodey y Stephen Schimpff establecieron los pilares fundamentales para el manejo de las infecciones en el paciente neutropénico, sobre los que se sustentaron todos los avances posteriores. En 1966 Bodey estableció, con un estudio que incluyó sólo a 52 pacientes, la relación cuantitativa precisa entre neutropenia e infección², estableciéndose la cifra de menos de 500 granulocitos / mm³ como el dintel clásico de neutropenia de riesgo. Unos años más tarde Schimpff publicó el estudio que convirtió a la antibioterapia empírica precoz como el tratamiento estándar de los pacientes con neutropenia que desarrollan fiebre³. En este estudio, no randomizado y no controlado, se observó que el tratamiento antibiótico empírico y precoz aumentaba la supervivencia de los pacientes neutropénicos con bacteriemias por gramnegativos, fundamentalmente *Pseudomonas aeruginosa*, comparado con el tratamiento estándar aplicado en aquella época (esperar a tratar hasta documentar la causa de la fiebre): 70% vs 9%. Desde entonces se ha considerado a la terapia antimicrobiana empírica, precoz y de amplio espectro dirigida fundamentalmente a gramnegativos y cubriendo necesariamente a *P.aeruginosa* como el tratamiento estándar y obligado de los pacientes neutropénicos que desarrollan fiebre. En aquella época (década de los 70 y 80) los bacilos gramnegativos eran los aislamientos más frecuentes (80% o más) y dentro de ellos *P.aeruginosa* era uno de los más frecuentes y el causante de mayor mortalidad. La necesidad de cobertura amplia,

cubriendo *P.aeruginosa* se realizaba inicialmente con dos o más antibióticos, la denominada terapia combinada, por varios motivos entre los que se encontraba la limitación de espectro de los antimicrobianos disponibles. Hace 3 décadas los antibióticos tenían un espectro claramente más limitado que los disponibles actualmente, por lo que se requerían varios antibióticos para alcanzar una cobertura razonablemente amplia. A principios de la década de los 80 aparecieron los primeros antibióticos suficientemente potentes para ser empleados en monoterapia, siendo ceftazidima la primera (1983). Posteriormente aparecieron imipenem (1985), piperacilina-tazobactam (1993), cefepima (1993) y finalmente meropenem (1994). Diversos ensayos randomizados mostraron la eficacia y seguridad de la monoterapia en el tratamiento de los pacientes neutropénicos febriles, inaugurando así la polémica de terapia combinada vs. monoterapia en el tratamiento empírico de estos pacientes. Hace 30 años nos bastó un estudio no controlado de 75 pacientes para convencernos a todos de la necesidad y eficacia de la terapia antimicrobiana empírica, precoz y de amplio espectro en el tratamiento de los pacientes neutropénicos febriles³. Posteriormente hicieron falta centenares de pacientes en estudios randomizados para mostrar la validez de la monoterapia. Finalmente, se han necesitado miles de pacientes incluidos en ensayos randomizados para concluir, en el metaanálisis de Cochrane⁴, que el "gold standard" actual es la monoterapia. Y esto se debe a 4 razones fundamentales: una supervivencia similar, si no mejor con la monoterapia; un porcentaje de fracasos menor; una probabilidad similar de desarrollar sobreinfecciones; y una clara menor incidencia de efectos adversos. Otro meta-análisis publicado en el mismo año llegó a la misma conclusión⁵. Por tanto podemos concluir que existe evidencia suficiente para considerar actualmente a la monoterapia con β -lactámicos de amplio espectro el "gold standard" de la terapia antibacteriana empírica del paciente febril con cáncer y neutropenia.

Correspondencia:
Rafael de la Cámara
Servicio de Hematología
Hospital de la Princesa
C/Diego de León nº 62
Madrid 28006

Fax 91-520 23 26
jrcamara@telefonica.net

NEUTROPENIA DE ALTO RIESGO: ANTIBIOTERAPIA DISPONIBLE

Actualmente la mortalidad por infecciones bacterianas en los episodios de neutropenia prolongada es baja (inferior al

5%). Se está pasando de aplicar el mismo tratamiento para todos los pacientes con fiebre y neutropenia, coloquialmente conocido como "café para todos", a tratamientos adaptados al riesgo de complicaciones en cada caso. Esto ha permitido la administración de antibioterapia oral o/y antibioterapia ambulatoria para determinados episodios de neutropenia febril en vez de la terapia intravenosa hospitalaria clásica⁶. Existen varios índices pronósticos para la estratificación del riesgo de los episodios de neutropenia febril. El más conocido y empleado para pacientes adultos es el índice MASCC⁷. Una vez clasificado el riesgo de la neutropenia febril se debe decidir dónde se va a tratar al paciente y el tipo de antibioterapia (tabla 1). Para los pacientes con neutropenia febril de alto riesgo, el tratamiento se realiza ingresado en el hospital con antibióticos intravenosos. Es en este grupo de pacientes donde meropenem tiene su indicación.

Actualmente son cinco los antibióticos de amplio espectro que se emplean rutinariamente en el tratamiento del paciente neutropénico con alto riesgo de complicaciones y se recomiendan en las guías de mayor uso⁸⁻¹⁰: ceftazidima, piperacilina-tazobactam, cefepima, imipenem y meropenem. Meropenem ha sido el último "gran antibiótico" de amplio espectro lanzado al mercado para el tratamiento empírico del paciente neutropénico. Tigeciclina (aprobada en 2005) tiene una pobre actividad frente a *P.aeruginosa*, consigue unos bajos niveles séricos que plantean dudas para el tratamiento de las bacteriemias y se carece de experiencia en pacientes neutropénicos. Por todo ello no se recomienda en el tratamiento de estos pacientes de manera empírica. Doripenem (aprobado en 2007) es el último carbapenem aprobado pero no está estudiado en el tratamiento empírico de pacientes neutropénicos. A raíz de la publicación de dos recientes metaanálisis^{11,12} se suscitó controversia sobre el empleo de cefepima en el tratamiento de los pacientes con neutropenia y fiebre. En estos metaanálisis, el uso de cefepima se asoció con un incremento significativo de la mortalidad global, tanto si se empleaba en monoterapia como en terapia combinada, y en pacientes neutropénicos como no neutropénicos. No hubo diferencias en la mortalidad de causa infecciosa. No quedaba claro a qué se debía este incremento de mortalidad global visto en los metaanálisis pero en ninguno de los estudios individuales analizados, incluyendo al multicéntrico español¹³. Diversos autores mostraron sus dudas sobre el significado de estos metaanálisis¹⁴. En base a estos resultados la FDA revisó los datos de seguridad de cefepima y publicó recientemente (junio 2009) sus conclusiones: no hay mayor mortalidad en los pacientes tratados con cefepima, por lo que es un fármaco apropiado para sus indicaciones aprobadas¹⁵.

Un aspecto central en el tratamiento de los pacientes neutropénicos con fiebre es la epidemiología bacteriana. Dado que por definición el tratamiento se inicia empíricamente al aparecer fiebre, es esencial que el antibiótico elegido cubra a los patógenos más frecuentes y los causantes de mortalidad. En la década de los 80 se inició el cambio epidemiológico del predominio de bacteriemias por gramnegativas a bacteriemias por grampositivos que fueron los patógenos más frecuentes (70%) durante la década de los 90. Actualmente la situación ha

cambiado desde el inicio del milenio y existe un equilibrio (50%) entre grampositivos y gramnegativos con tendencia a un aumento de estos últimos. Así por ejemplo en el último estudio publicado de la EORTC, las bacterias grampositivas supusieron el 49% y las gramnegativas el 51% de las infecciones documentadas¹⁶. Los agentes más frecuentes entre los grampositivos son estafilococos coagulasa negativos, estreptococos, y con menor frecuencia *S.aureus*; y entre los gramnegativos: *E.coli*, *Klebsiella* y *P.aeruginosa*. Meropenem, imipenem, cefepima y piperacilina-tazobactam tienen excelente actividad frente al neumococo y los estreptococos viridans, actividad que carece ceftazidima. Esta es una de las razones por la que la ceftazidima recibe un menor nivel de recomendación en las guías⁹, o incluso no se recomienda en monoterapia empíricamente¹⁷.

CARACTERÍSTICAS DEL MEROPENEM EN TERAPIA EMPÍRICA

Los carbapenémicos tienen un espectro antibacteriano que es más amplio que la mayoría de los demás antibióticos. Son activos frente a bacterias resistentes frente a otros antimicrobianos, incluyendo otros β -lactámicos. Tienen un buen perfil de seguridad, en particular el meropenem. Por todo ello, su uso en el tratamiento empírico de los pacientes neutropénicos está muy extendido. El meropenem tiene en su ficha técnica indicación para el tratamiento empírico de los pacientes neutropénicos con fiebre, tanto en adultos como en niños mayores de 3 meses, y es uno de los agentes recomendados para el tratamiento empírico en las guías IDSA con nivel A¹⁸ y guías NCCN con nivel 1⁹. Son varias las características que hacen del meropenem un antibiótico atractivo para el tratamiento de la neutropenia febril (tabla 2).

El meropenem es un carbapenem del grupo II con un amplio espectro de actividad frente a bacterias aerobias y anaerobias, grampositivas y gramnegativas, incluyendo las productoras de β -lactamasas de espectro ampliado (BLEA) y las β -lactamasas AmpC. Los carbapenémicos son los antibióticos de primera elección frente a enterobacterias productoras de β -lactamasa de espectro ampliado (BLEA), bacterias que desafortunadamente están aumentando en frecuencia. Como todos los antibióticos empleados en el tratamiento del paciente neutropénico con fiebre de elevado riesgo, el meropenem cubre la *P.aeruginosa*. El meropenem, tras más de una década de uso sigue presentando un magnífico espectro de actividad. En los estudios epidemiológicos extensos, como el MYSTIC europeo (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection)¹⁸, el meropenem es el agente más activo frente a enterobacterias (*E.coli*; *Klebsiella* spp.; *Enterobacter* spp.; *Proteus mirabilis*, *Serratia* spp.; *Citrobacter* spp.; *Morganella morganii*) y frente a bacilos gramnegativos no fermentadores (*Acinetobacter* spp, *P.aeruginosa*). El meropenem resultó activo frente a todas las enterobacterias con BLEAs y frente al 95,2% de las productoras de β -lactamasas AmpC. Los datos para el imipenem fueron del 97,3% y 93,3% respectivamente¹⁸. El MYSTIC es uno de los pocos programas que examina globalmente y de forma longitudi-

Tabla 1	Esquema de manejo de los pacientes neutropénicos febriles	
Riesgo del episodio* Índice MASCC 7	Alto <21	Bajo ≥ 21
Lugar de tratamiento	Hospital	Hospital o Hospital de Día o Domicilio paciente
Tipo de antibioterapia Pautas de tratamiento	Intravenosa	Intravenosa o Secuencial (iv/oral) u Oral
	Monoterapia (el estándar) <ul style="list-style-type: none"> • Ceftazidima • Cefepima • Piperacilina/tazobactam • Imipenem • Meropenem Terapia combinada con aminoglucósido	Si vía oral posible y recomendable: Ciprofloxacino + amoxicilina-clavulánico

*Riesgo de complicaciones del episodio febril. Existen diferentes criterios de clasificación, siendo el índice MASCC el más empleado.

Tabla 2	Cualidades de meropenem en el tratamiento empírico del paciente neutropénico con fiebre
<ol style="list-style-type: none"> 1. Actividad microbiológica <ol style="list-style-type: none"> a. Amplia cobertura (grampositivos, gramnegativos), mantenida desde hace más de 15 años <ol style="list-style-type: none"> i. El agente más activo frente a <i>P.aeruginosa</i> y las enterobacterias causantes de mayor morbi-mortalidad (<i>E. coli</i>; <i>Klebsiella</i> spp) b. Actividad frente a bacterias productoras de BLEA y AmpC β-lactamasas 2. Buena tolerancia <ol style="list-style-type: none"> a. Permite una administración rápida b. No interacciones medicamentosas c. No nefrotoxicidad / hepatotoxicidad 3. Bajo potencial comicialógeno 4. Amplia experiencia clínica publicada 	

nal los patrones de resistencia de patógenos nosocomiales. El programa MYSTIC se estableció en 1997, y se focaliza en la monitorización del meropenem y otros agentes de amplio espectro frente a aislamientos clínicos hospitalarios, que es donde se emplea el meropenem fundamentalmente. En la última publicación¹⁸ colaboraron 28 centros europeos de los que 6 fueron españoles. Para *P.aeruginosa*, imipenem mostró el doble de resistencia que el meropenem (30% vs 14%)¹⁸. Meropenem tiene una actividad bactericida tiempo dependiente como el resto de antibióticos β-lactámicos. La característica farmacodinámica que mejor define su actividad bactericida es el porcentaje de tiempo en el que la concentración libre del fármaco está por

encima de la CMI (T>CMI). Para el caso de los carbapenémicos se estima que esta relación (T > CMI) debe ser al menos del 40% para su actividad bactericida y de al menos 20% para la bacteriostática¹⁹. Meropenem tiene un menor potencial para seleccionar cepas resistentes comparado con imipenem²⁰. Como ocurre con todos los antibióticos, un uso excesivo suscita los temores del desarrollo de resistencias e infecciones de brecha por agentes resistentes a los carbapenémicos como son el *Enterococcus faecium*, *Stenotrophomonas maltophilia* y estafilococos resistentes a meticilina. Fuera de estas bacterias la resistencia a carbapenémicos está actualmente limitada y confinada fundamentalmente a *P.aeruginosa* y *A.baumannii*. No obstante, exis-

Tabla 3 Estudios randomizados de tratamiento antibiótico en pacientes neutropénicos febriles

Autor (año)	Nº episodios Meropenem / comparador	Antibióticos
MSG (1995) ²⁶	153 / 151	Mero vs cefta
Lindblad R (1998) ²⁸	92 / 95	Mero vs cefta
Vandercam B (2000) ²⁹	54 / 52	Mero vs cefta
Feld R (2000) ²⁴	206 / 203	Mero vs cefta
Fleischhack G (2001) ²⁵	172 / 170	Mero vs cefta
Hung KC (2003) ³⁹	39 / 37	Mero vs cefta
Kutluk T (2004) ³⁰	24 / 25	Mero vs cefepima
Oguz A (2006) ³¹	33 / 32	Mero vs cefepima
Oppenheim BA (2001) ³³	80 (entre ambos)	Mero vs pipTazo
Reich G (2005) ³²	116 / 116	Mero vs pipTazo
Shah PM (1996) ³⁴	33 / 33	Mero vs imipenem
Cometta A (1996) ²³	483 / 475	Mero vs cefta+amk
De la Camara R (1997) ³⁵	46 / 47	Mero vs cefta+amk
Behre G (1998) ³⁷	34 / 37	Mero vs cefta+amk
Akova M (1999) ³⁶	40 / 43	Mero vs cefta+amk
Agaoglu L (2001) ³⁸	30 / 30	Mero vs cefta+amk
Duzova A (2001) ⁴⁰	45 / 45	Mero vs pip+amk
Aksoylar S (2004) ⁴¹	31 / 19	Mero+amk vs pipTazo+amk
Total: 1.631/1.610		

MSG: The Meropenem Study Group of Leuven, London and Nijmegen

Mero: meropenem; cefta: ceftazidima; pipTazo: piperacilina-tazobactam; amk: amikacina; pip: piperacilina.

ten otras bacterias resistentes a los carbapenémicos, incluyendo *Klebsiella pneumoniae* y *E.coli* productoras de carbapenemasas, aunque son poco frecuentes en Europa. El *Acinetobacter spp* multiresistente sí que es un patógeno frecuentemente aislado en Europa aunque es un patógeno más importante en unidades de cuidados intensivos que en salas de hematología.

El amplio espectro de los carbapenémicos es una ventaja a la hora de iniciar el tratamiento empírico en el paciente neutropénico. El retraso en el inicio de la antibioterapia adecuada se asocia a un mal pronóstico en diversas infecciones bacterianas graves, entre las que se encuentra las que acontecen en los pacientes neutropénicos. Actualmente, con un fondo de incremento constante de bacterias resistentes, la elección del antimicrobiano apropiado se hace más difícil. El empleo de un agente de amplia cobertura desde el inicio seleccionado en base a la prevalencia local de patógenos con ajuste posterior una vez aislado el agente causal aumenta la probabilidad de administrar la terapia adecuada desde un inicio²¹.

El meropenem se elimina principalmente por vía renal y requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. En cambio no requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática. No es nefrotóxico ni hepatotóxico, lo que en este tipo de pacientes es una característica a considerar. El meropenem tiene una buena tolerancia en el sistema nervioso central y es el único carbapenem aprobado para el tratamiento

de la meningitis bacteriana, con un potencial neurotóxico menor que el imipenem²². La incidencia de convulsiones relacionadas con el antibiótico es baja (0,07%), comparable a la obtenida con cefalosporinas (0,04%) e inferior a la obtenida con imipenem (0,23%)²². Dado que los pacientes neutropénicos pueden recibir otros fármacos potencialmente epileptógenos, el empleo de un carbapenem con menor potencial comicialógeno es una ventaja. Los pacientes que reciben ganciclovir no deben de recibir imipenem dado el riesgo de convulsiones. Esta interacción no se ha descrito con meropenem. La tolerancia a su administración es buena incluso cuando se administra rápidamente, lo que permite administrar la dosis de 1 g en bolus en 5 minutos o como infusión en 20-30 minutos. En el caso del imipenem, dosis superiores a 500 mg deben administrarse en infusión de 40-60 minutos. La mayor rapidez de administración de meropenem supone una ventaja en los pacientes neutropénicos ya que frecuentemente reciben abundante medicación intravenosa mediante infusiones.

Si bien la actividad y tolerabilidad del antibiótico a emplear es muy importante, no es el único factor que condiciona su elección. Un factor fundamental a la hora de escoger el antibiótico más idóneo para el tratamiento empírico de un paciente neutropénico es la epidemiología local. Actualmente, la epidemiología bacteriológica de los centros puede ser muy distinta, lo que lógicamente condiciona la elección del antibió-

tico más apropiado. Otro factor a tener en cuenta es la historia de aislamientos bacterianos y de uso de antibióticos en el paciente.

EXPERIENCIA CLÍNICA

La experiencia publicada con meropenem en el tratamiento empírico de los pacientes neutropénicos es muy extensa (tabla 3). Se ha estudiado en al menos 18 ensayos randomizados que han incluido más de 1.600 pacientes en la rama de tratamiento con meropenem. Los estudios con más pacientes incluidos son el de la EORTC que comparaba meropenem con la pauta combinada clásica de ceftazidima más amikacina con 958 pacientes incluidos²³, y el multicéntrico de Feld et al. que comparaba meropenem con ceftazidima en monoterapia con 409 episodios incluidos²⁴. En pacientes neutropénicos febriles, el meropenem en monoterapia se ha comparado con monoterapia con ceftazidima²⁴⁻²⁹, cefepima^{30,31}, piperacilina-tazobactam^{32,33} e imipenem³⁴. Y frente a terapia combinada se ha comparado con ceftazidima + amikacina^{23, 35-39}, cefepima + netilmicina³⁸, y piperacilina + amikacina⁴⁰. Existe un estudio con pocos pacientes que comparó meropenem más amikacina frente a piperacilina-tazobactam más amikacina⁴¹.

En cuanto a eficacia, la respuesta y supervivencia con meropenem en los ensayos randomizados resultó similar al comparador excepto en 3 ensayos donde el meropenem obtuvo una significativa mayor eficacia que el comparador: en dos estudios se comparó con ceftazidima en monoterapia^{24,25} y en uno con piperacilina-tazobactam³². En pacientes no neutropénicos meropenem comparado con imipenem mostró en un metaanálisis de 27 estudios randomizados mejor tolerancia y ser más eficaz clínica y bacteriológicamente⁴².

Existen varios metaanálisis recientes (≥ 2002) que analizan la terapia empírica en pacientes neutropénicos febriles^{5,11,12,43-46}. En un reciente metaanálisis de 37 estudios randomizado en monoterapia, los regímenes con carbapenémicos (imipenem o meropenem) se asociaron con menos fallos de tratamiento, menos modificaciones de la pauta y menos adiciones de vancomicina, pero con una mayor incidencia de colitis pseudomembranosa¹¹, si bien 6 de 7 estudios analizados para este efecto adverso emplearon imipenem no meropenem. Imipenem se asoció con un incremento en 3 veces en el riesgo de convulsiones comparado con el resto de β -lactámicos¹¹.

EL FUTURO

Los pacientes hematológicos con neutropenia lógicamente no escapan a la situación actual de resistencia antibiótica. El aumento de resistencia entre las bacterias gramnegativas es preocupante, en particular entre *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, y *A. baumannii*. Los dos primeros son patógenos frecuentes en los pacientes neutropénicos mientras que el último es más frecuente en pacientes de unidades de cuidados intensivos. Actualmente vivimos una situación de "calma tensa" en relación con las infecciones bacterianas en los pacientes

neutropénicos. Tenemos un relativo amplio arsenal de antibióticos, y una baja mortalidad de causa infecciosa bacteriana en estos pacientes (<5%). No obstante, existe un aumento preocupante de resistencias en bacterias tanto grampositivas como gramnegativas. Este aumento de resistencias ha obligado a emplear antibióticos abandonados hace años por tóxicos, como es el caso de la colistina intravenosa. Están apareciendo bacterias gramnegativas en nuestro medio, en particular *P. aeruginosa*, que son resistentes a todos los antimicrobianos disponibles incluyendo colistina. En los últimos años, varios laboratorios farmacéuticos han abandonado o han recortado notablemente su inversión en la investigación de nuevos antibióticos⁴⁷. Si tenemos en cuenta que se tardan unos 10 años entre el desarrollo de un nuevo antibiótico y su comercialización final, la disminución de la actividad investigadora junto con el aumento incesante de resistencias con graves consecuencias clínicas es una mezcla nada halagüeña para un futuro no muy lejano. La falta de nuevos antibióticos frente a las infecciones por gramnegativos refuerza la necesidad de optimizar las terapias disponibles y prevenir la extensión de los patógenos resistentes⁴⁸. El empleo sensato de los antibióticos de amplio espectro, entre los que se encuentra meropenem es necesario para preservar su actividad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perez-Simon JA, Garcia-Escobar I, Martinez J, Vazquez L, Caballero D, Canizo C, et al. Antibiotic prophylaxis with meropenem after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2004 Jan;33(2):183-7.
2. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med.* 1966 Feb;64(2):328-40.
3. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med.* 1971 May 13;284(19):1061-5.
4. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *Bmj.* 2003 May 24;326(7399):1111.
5. Furno P, Bucaneve G, Del Favero A. Monotherapy or aminoglycoside-containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2002 Apr;2(4):231-42.
6. Vidal L, Paul M, Ben Dor I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Antimicrob Chemother.* 2004 Jul;54(1):29-37.
7. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, 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.
8. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents

- in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002 Mar 15;34(6):730-51.
9. National Comprehensive Cancer Network. Prevention and treatment of cancer-related infection. NCCN V.2.2009. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [serial on the Internet]. 2009; Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/infections.pdf.
 10. Link H, Bohme A, Cornely OA, Hoffken K, Kellner O, Kern WV, et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients--guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol*. 2003 Oct;82 Suppl 2:S105-17.
 11. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Feb;57(2):176-89.
 12. Yahav D, Paul M, Fraser A, Sarid N, Leibovici L. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007 May;7(5):338-48.
 13. Sanz MA, Lopez J, Lahuerta JJ, Rovira M, Batlle M, Perez C, et al. Cefepime plus amikacin versus piperacillin-tazobactam plus amikacin for initial antibiotic therapy in haematology patients with febrile neutropenia: results of an open, randomized, multicentre trial. *J Antimicrob Chemother*. 2002 Jul;50(1):79-88.
 14. Nguyen TD, Williams B, Trang E. Cefepime Therapy and All-Cause Mortality. *Clin Infect Dis*. 2009 Feb 19.
 15. FDA. FDA ALERT [06/17/2009]: Information for Healthcare Professionals: Cefepime (marketed as Maxipime). 2009; Available from: "<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm167254.htm>".
 16. Viscoli C, Cometta A, Kern WV, Bock R, Paesmans M, Crokaert F, et al. Piperacillin-tazobactam monotherapy in high-risk febrile and neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect*. 2006 Mar;12(3):212-6.
 17. Garcia-Rodríguez JA, Gobernado M, Gomis M, Mensa J, Picazo J, Prieto J, et al. Guía clínica para la evaluación y el tratamiento del paciente neutropénico con fiebre. *Rev Esp Quimioterap*. 2001;14(1):75-83.
 18. Turner PJ. MYSTIC Europe 2007: activity of meropenem and other broad-spectrum agents against nosocomial isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009 Feb;63(2):217-22.
 19. Nicolau DP. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Meropenem. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;47(s1):S32-S40.
 20. Sakyo S, Tomita H, Tanimoto K, Fujimoto S, Ike Y. Potency of carbapenems for the prevention of carbapenem-resistant mutants of *Pseudomonas aeruginosa*: the high potency of a new carbapenem doripenem. *J Antibiot (Tokyo)*. 2006 Apr;59(4):220-8.
 21. Kollef MH. Introduction: Update on the Appropriate Use of Meropenem for the Treatment of Serious Bacterial Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;47(s1):S1-S2.
 22. Baldwin CM, Lyseng-Williamson KA, Keam SJ. Meropenem: a review of its use in the treatment of serious bacterial infections. *Drugs*. 2008;68(6):803-38.
 23. Cometta A, Calandra T, Gaya H, Zinner SH, de Bock R, Del Favero A, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto Infection Program. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40(5):1108-15.
 24. Feld R, DePauw B, Berman S, Keating A, Ho W. Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Oncol*. 2000;18(21):3690-8.
 25. Fleischhack G, Hartmann C, Simon A, Wulff B, Havers W, Marklein G, et al. Meropenem versus ceftazidime as empirical monotherapy in febrile neutropenia of paediatric patients with cancer. *J Antimicrob Chemother*. 2001 Jun;47(6):841-53.
 26. Equivalent efficacies of meropenem and ceftazidime as empirical monotherapy of febrile neutropenic patients. The Meropenem Study Group of Leuven, London and Nijmegen. *J Antimicrob Chemother*. 1995 Jul;36(1):185-200.
 27. Boogaerts M, Demuyneck H, Mestdagh N. Equivalent efficacies of meropenem and ceftazidime as empirical monotherapy of febrile neutropenic patients. The Meropenem Study Group of Leuven, London and Nijmegen. *J Antimicrob Chemother*. 1995;36(1):185-200.
 28. Lindblad R, Rodger S, Adriansson M, Andreasson B, Backstrom B, Johansson P, et al. Empiric monotherapy for febrile neutropenia--a randomized study comparing meropenem with ceftazidime. *Scand J Infect Dis*. 1998;30(3):237-43.
 29. Vandercam B, Gerain J, Humblet Y, Ferrant A, Wauters G, Moreau M, et al. Meropenem versus ceftazidime as empirical monotherapy for febrile neutropenic cancer patients. *Ann Hematol*. 2000;79(3):152-7.
 30. Kutluk T, Kurne O, Akyuz C, Ceyhan M, Kanra G, Buyukpamukcu M, et al. Cefepime vs. Meropenem as empirical therapy for neutropenic fever in children with lymphoma and solid tumours. *Pediatr Blood Cancer*. 2004 Mar;42(3):284-6.
 31. Oguz A, Karadeniz C, Citak EC, Cil V, Eldes N. Experience with cefepime versus meropenem as empiric monotherapy for neutropenia and fever in pediatric patients with solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol*. 2006 Apr-May;23(3):245-53.
 32. Reich G, Cornely OA, Sandherr M, Kubin T, Krause S, Einsele H, et al. Empirical antimicrobial monotherapy in patients after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: a randomised, multicentre trial. *Br J Haematol*. 2005 Jul;130(2):265-70.
 33. Oppenheim BA, Morgenstern GR, Chang J, et al. Safety and efficacy of piperacillin/tazobactam versus meropenem in the treatment of febrile neutropenia. *J Infect*. 2001;43:A67.
 34. Shah PM, Heller A, Fuhr HG, Walther F, Halir S, Schaumann R, et al. Empirical monotherapy with meropenem versus imipenem/cilastatin for febrile episodes in neutropenic patients. *Infection*. 1996 Nov-Dec;24(6):480-4.

35. De la Cámara R, Figuera A, Sureda A, Hermida G, Verge G, Olalla I, et al. Meropenem versus Ceftazidima plus amikacin in the Treatment of Febrile Episodes in Neutropenic Patients: a randomised study. *Haematologica*. 1997 Nov-Dec;82(6):668-75.
36. Akova M, Akan H, Kortzen V, Biberoglu K, Hayran M, Unal S, et al. Comparison of meropenem with amikacin plus ceftazidime in the empirical treatment of febrile neutropenia: a prospective randomised multicentre trial in patients without previous prophylactic antibiotics. Meropenem Study Group of Turkey. *Int J Antimicrob Agents*. 1999;13(1):15-9.
37. Behre G, Link H, Maschmeyer G, Meyer P, Paaz U, Wilhelm M, et al. Meropenem monotherapy versus combination therapy with ceftazidime and amikacin for empirical treatment of febrile neutropenic patients. *Ann Hematol*. 1998;76(2):73-80.
38. Agaoglu L, Devencioglu O, Anak S, Karakas Z, Yalman N, Biner B, et al. Cost-effectiveness of cefepime + netilmicin or ceftazidime + amikacin or meropenem monotherapy in febrile neutropenic children with malignancy in Turkey. *J Chemother*. 2001 Jun;13(3):281-7.
39. Hung KC, Chiu HH, Tseng YC, Wang JH, Lin HC, Tsai FJ, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empirical therapy for neutropenic fever in children with malignancy. *J Microbiol Immunol Infect*. 2003 Dec;36(4):254-9.
40. Duzova A, Kutluk T, Kanra G, Buyukpamukcu M, Akyuz C, Secmeer G, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with piperacillin plus amikacin as empiric therapy for neutropenic fever in children with lymphoma and solid tumors. *Turk J Pediatr*. 2001 Apr-Jun;43(2):105-9.
41. Aksoylar S, Cetingul N, Kantar M, Karapinar D, Kavakli K, Kansoy S. Meropenem plus amikacin versus piperacillin-tazobactam plus netilmicin as empiric therapy for high-risk febrile neutropenia in children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004 Mar;21(2):115-23.
42. Edwards SJ, Emmas CE, Campbell HE. Systematic review comparing meropenem with imipenem plus cilastatin in the treatment of severe infections. *Curr Med Res Opin*. 2005 May;21(5):785-94.
43. Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropaenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(2):CD003038.
44. Bliziotis IA, Michalopoulos A, Kasiakou SK, Samonis G, Christodoulou C, Chrysanthopoulou S, et al. Ciprofloxacin vs an aminoglycoside in combination with a beta-lactam for the treatment of febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc*. 2005 Sep;80(9):1146-56.
45. Paul M, Borok S, Fraser A, Vidal L, Leibovici L. Empirical antibiotics against Gram-positive infections for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2005 Apr;55(4):436-44.
46. Vardakas KZ, Samonis G, Chrysanthopoulou SA, Bliziotis IA, Falagas ME. Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2005 Jul;5(7):431-9.
47. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009 Jan 1;48(1):1-12.
48. Paterson DL. Impact of Antibiotic Resistance in Gram-Negative Bacilli on Empirical and Definitive Antibiotic Therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;47(s1):S14-S20.