

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12 и 87/13), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ ПРИ
ИНФЕКЦИИ КАЈ ИМУНОСУПРИМИРАНИ ПАЦИЕНТИ И ПАЦИЕНТИ СО
КАНЦЕР

Член 1

Со ова упатство се пропишува третманот при инфекции кај имуносупримирани пациенти и пациенти со канцер.

Член 2

Начинот на третман на инфекции кај имуносупримирани пациенти и пациенти со канцер е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на третман при инфекции кај имуносупримирани пациенти и пациенти со канцер по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на третманот, при што тоа од страна на докторот соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 07-8861/2
30 ноември 2013 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Тодоров

ИНФЕКЦИИ КАЈ ИМУНОСУПРИМИРАНИ ПАЦИЕНТИ И ПАЦИЕНТИ СО КАНЦЕР

МЗД Упатство
20.12.2011

- Основни податоци
- Болести и лекови кои предизвикуваат имunosупресија
- Причини за инфекции кај болни од канцер
- Покачена температура кај имunosупримирани пациенти
- Инфекции кај пациенти со канцер без тешка гранулоцитопенија
- Превенција на бактериски и габични инфекции кај неутропенични пациенти или кај пациенти кои имале трансплантација на коскена срцевина
- Превенција и третман на инфекции кај спленектомирани пациенти
- Варичела (крупна сипаница) и херпес зостер
- Цитомегаловирус (ЦМВ)
- Инфлуенца и други респираторни вирусни инфекции
- Туберкулоза
- Pneumocistis jirovecii
- Габични инфекции
- Поврзани извори
- Референци

ОСНОВИ ПОДАТОЦИ

- Кај фебрилен имунокомпромитиран пациент веданш се одредува бројот на гранулоцити во крвта.
- Апсолутниот број на гранулоцити е поважен, отколку серумските вредности на Ц-реактивниот протеин (ЦРП) при одлуката за хоспитализација.
- Пневмококна, менингококна, Haemophilus influenzae и вакцинација за инфлуенца се препорачуваат за спленектомирани пациенти.

БОЛЕСТИ И ЛЕКОВИ КОИ ПРИЧИНУВААТ ИМУНОСУПРЕСИЈА

- Малигни хематолошки заболувања.
- Хуманимунодефициентен вирус (ХИВ) инфекција.
- Конгенитални имунодефициенции (hypogammaglobulinaemia, оштетена фагоцитоза, нарушувања во клеточниот имунитет).
- Трансплантација на органи и на матични клетки.
- Предвремено родени бебиња.
- Цитотоксични лекови (вклучувајќи azathioprine и methotrexate, препишувани за реуматоиден артрит).
- Ciclosporin, mycophenolate, tacrolimus.
- Кортикостероиди (дневни дози еднакви или > 10 мг на преднизон).
- Биолошки агенси (тумор некротизирачки фактор (TNF)/alpha инхибитори).
- Antilymphocyte globuline.

ПРИЧИНИ НА ИНФЕКЦИИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО КАНЦЕР

- Неутропенија (по цитостатска терапија)
 - Грам негативни бактерии (ентеробактерии, pseudomonas).
 - Stafilokokus aureus.
 - Stafilokokus epidermidis (централен венски катетер).
 - Viridans streptococci (mucositis).
 - Enetrococci (перианални инфекции).
 - Габи (Candida species).
 - Aspergillus moulds (особено кај тешки и пролонгирани неутропении, повеќе од неколку недели).
- Нарушувања во хуморалниот имунитет (миелома, хронична лимфоцитна леукемија).
 - Бактерии со капсула (пневмоки, Haemophilus influenzae, менингококи).
- Спленектомирани пациенти
 - Пневмококи, Haemophilus influenzae, менингококи.
 - Нарушувања во клеточниот имунитет (ХИВ инфекција, лимфоми, трансплантација на органи).
 - Микобактерии.
 - Листерија.
 - Салмонела.
 - Херпес вируси (Herpes simplex, Varicella zoster, cytomegalovirus).
 - Тохоплазма.
 - Pneumocistis jirovecii.
 - Criptococcus.
 - Кандида специес.
 - Aspergillus moulds.

ПОКАЧЕНА ТЕМПЕРАТУРА/ТРЕСКА КАЈ ИМУНОСУПРИМИРАНИ ПАЦИЕНТИ

- Кај фебрилен пациент (температура $>38^{\circ}\text{C}$ мерена во два наврати во интервал од пола или цел час, или $>38^{\circ}\text{C}$ при едно мерење), веднаш се одредува бројот на крвните гранулоцити.
 - Ако бројот го надминува $1 \times 10^9/\text{л}$, пациентот генерално се третира како нормален пациент со температура.
 - Ако бројот е под $1 \times 10^9/\text{л}$, треба да се поспомнева на септична инфекција и пациентот треба да се хоспитализира.
 - Кај тешки имунодефициентни пациенти веднаш по земањето на хемокултура треба да се започне со емпирирска антибиотерапија со широк спектар на дејство, бидејќи текот на болеста тешко може да се предвиди и може да биде фулминантен (5). Подоцна, кога ќе се добијат резултати од хемокултура и осетливост на причинителите, може да се замени антибиотската терапија.
 - Иницијална емпирирска антибиотска терапија за неутропеничен пациент е piperacillin-tazobactam или комбинација на третогенерациски цефалоспорин и аминогликозид.
 - Минимална должина на антибиотска терапија кај неутропеничен пациент е 7 дена, а лековите не треба да се прекунуваат, сè додека пациентот не биде афебрилен барем во текот на 4 дена.
- Апсолутниот број на неутрофилни гранулоцити е позначаен, отколку концентрацијата на серумското ЦРП при одлуката за хоспитализација.
- Концентрацијата на серумскиот ЦРП е обично висока кај бактериска инфекција, но може да биде скоро нормална на почетокот на инфекцијата.
 - Ако температурата трае повеќе од 12 часа, нормалната ЦРП концентрација скоро и да ја исклучува можноста за тешка бактериска инфекција.

- Поради тоа, покачената температура е единствен сигурен знак за инфекција кај неутропенични пациенти, бидејќи локалната инфламаторна реакција и останатите имицинг техники често се нодоволни кога постои тешка неутропенија.

ИНФЕКЦИИ КАЈ ПАЦИЕНТИ СО КАНЦЕР БЕЗ ТЕШКА ГРАНУЛОЦИТОПЕНИЈА

- Бројот на гранулоцити е под $1,0 \times 10^9/L$.
- Инфекциите се обично асоцирани со опструкција, пробивање на анатомските граници од тумори, инвазивни процедури некротични туморни маси.
- Причинителите на инфекции се просечно вирулентни бактерии.
- Долгите хоспитализации ги изложуваат пациентите на интрахоспитални инфекции со колонизација на интестинални бактерии, што е причина за тешки инфекции.
- Овие инфекции треба да се третираат како и кај останатите имунодефициентни пациенти.
- Локалната радиотерапија може да го зголеми ризикот од инфекција со оштетување на мукозната обвивка на гастроинтестиналниот тракт.

ПРЕВЕНЦИЈА НА БАКТЕРИСКИ И ГАБИЧНИ ИНФЕКЦИИ КАЈ НЕУТРОПЕНИЧНИ ПАЦИЕНТИ ИЛИ ПАЦИЕНТИ ПО ТРАНСПЛАНТАЦИЈА НА КОСКЕНА СРЦЕВИНА

- Клучот за превенирање на интрахоспитални инфекции е соодветно одржување на болничката хигиена, што го превенира пренесувањето на инфекциите преку нечисти раце. Во прилог е, секако, да се скрати периодот на неутропенија (leucocyte growth factors).
- Иако профилактичкото давање на флорокинолони кои би требало да ја намалат можноста од бактериска инфекција и фебрилните периоди кај неутропенични пациенти (ннд- А), повеќето експерти мислат дека овој пристап на профилактичка употреба на антибиотици е повеќе штетен отколку што носи бенефит.(6,1).
- Профилактичката употреба на антифунгални агенси има влијание во редукцијата на површинската кандидијазна инфекција во устата и во фаринксот (ннд- А).
- Доказите за профилактичко дејство на антифунгалната медикација во превенција на длабоки инфекции е појака кај пациенти кај кои е спроведена алогена трансплантација на коскена срцевина. Според тоа, рутинска профилакса со флуконазол е индицирана само кај овие пациенти (1).
 - Дозите на flukonazol за профилактичка употреба треба да се 400 мг/ден.
 - Posaconazol се покажал како поефективен од flukonazole и itraconazole во превенција на габични инфекции кај пациенти со акутна миелоидна леукемија или миелодиспластичен синдром.(4). Сепак, систематската употреба на антифунгална профилакса кај голем број на имунокомпромитирани пациенти може да води кон појава на почеста резистенција за некои габични видови, поради што е потребна поединечна проценка за користење на профилакса со фокусирање кон високо ризични пациенти.

ПРЕВЕНЦИЈА И ТРЕТМАН НА ИНФЕКЦИИ КАЈ СПЛЕНЕКТОМИРАНИ ПАЦИЕНТИ

- Splenektomijata го зголемува ризикот за појава на сериозни инфекции во текот на животот кај ваквиот пациент. Инфекциите се асоцирани со висок морталитет (како 60% кај пневмококна септикемија).
- Сериозни инфекции причинуваат инкапсулирани бактерии како пневмококи, Haemophilus influenzae тип b и менингококи.
- Зголемен ризик од инфекција имаат и пациенти со спленична инсуфициенција, вклучувајќи ги оние со sickle cell анемија, таласемија, есенцијална тромбоцитопенија, трасплантација на коскена срцевина и лимфопролиферативни болести.
- Следниве вакцини се препорачани кај спленектомирани пациенти(8):

- Пневмококната вакцина за сите спленектомирани пациенти
 - Вакцината се дава 2 недели пред елективната спленектомија.
 - Бустер дозата треба да се даде барем еднаш, 5 години по првата вакцинација.
 - Постојат инсуфициентни докази од истражувања за ефикасноста и сигурноста на повторувањата на бустер дозата.
- Вакцина против *Haemophilus influenzae* тип b
 - Препорачана е за пациенти кои во детска возраст не биле вакцинирани со Hib вакцината.
 - Вакцината се дава само еднаш.
- Менингококната вакцина
 - Вакцината не штити од инфекции причинети од менингококи тип b. Заштитниот ефект против менингококи од типот A и C се со пократок рок на траење. Според британското упатство, менингококната вакцина треба да се дава кај сите пациенти по спленектомирање и пред да патуваат во епидемични области(8).
 - Ревакцинација со менингококна вакцина треба да се дава на секои 3-5 години.
- Вакцина против инфлуенца
 - Вакцинација против инфлуенца се спроведува секоја година, бидејќи го зголемува ризикот од секундарни бактериски инфекции.
- Потребно е пациентите да ги информираат здравствените работници во итните служби за нината спленектомија.
- Во случај на студ и покачена температура, потребно е пациентите веднаш да контактираат лекар.
- Петдневна терапија со amoxicillin- klavulonska киселина е индицирана по каснувањето од животното (8).
- Ако постои сомневање за сериозна инфекција кај спленектомиран пациент, треба парентерално да се администрира доза на penicillin, пред да се реализира транспорт во болница.
- Ако е можно без големи одлагања и задржувања, потребно е да се земе и хемокултура пред да се даде пеницилинот.
- Ако сакаат да патуваат во ендемски подрачја каде е голем ризикот од маларија, треба да бидат информирани за зголемениот ризик за тешка форма на болест која може да се развие кај нив и треба да бидат заштитени со профилакса.

ВАРИЧЕЛА (КРУПНА СИПАНИЦА) И ХЕРПЕС ЗОСТЕР

- Варичела вирусот предизвикува тешка и екстензивна болест кај имунодефициентни пациенти кои предходно имале варичела.
 - Кај пациенти кои биле изложени на варичела се дава варичела зостер хиперимунглобулин² во рок од 3 дена по експозицијата.
 - Ако постојат симптоми на варичела, се започнува веднаш со антивирусен третман (интравенски ацикловир), бидејќи нетретирана примарна варичела е асоцирана со многу висок морталитет кај имунодефициентни пациенти.
- Исто така, херпес зостер (реактивација на варичела вирусот) може да биде невообичаено агресивен и бргу да се шири кај сериозно имунодефициентни пациенти.
- Поради тоа, треба да се отпочне антивирусен третман (aciclovir или valaciclovir) веднаш по појавата на првите везикули.
- Антивирусен третман(1) за херпес зостер секогаш е индициран кај пациенти со канцер, со исклучок на случаи каде поминале повеќе од три дена до појавата на првите везикули и неколку дена до појавата на нови кожни лезии.

ЦИТОМЕГАЛОВИРУС (ЦМВ)

- ЦМВ е специфична инфекција кај пациенти со трансплантирана коскена срцевина или трансплантирани органи. Вирусот може да се реактивира по долга имуносупресивна

терапија кај пациенти кои самите се позитивни за ЦМВ антитела и оние кои се негативни за ЦМВ антитела, но кои добиле трансплант од донор кој е позитивен за ЦМВ антитела. Кај овие пациенти се дава превентивна терапија со Ganciklovir или Foscarnet. Превентивната терапијата се базира на следење на CMV-pp65-антиген или CMV- DNA-PCR (2,3).

- ЦМВ инфекцијата може да се третира со ganciklovir, foscarnet или со cidofovir.
- Морталитетот на ЦМВ пневмонија е многу висока. Третманот е антивирусен, во комбинација со интравенски имуноглобулин.

ИНФЛУЕНЦА И ДРУГИ РЕСПИРАТОРНИ ИНФЕКЦИИ

- Како и многу други респираторни вируси и инфлуенца вирусите може да причинат тешка, дури и фатална болест кај пациенти со тешка имунодефициенција. Инхибитори на неуроаминидаза или amantidine може да се користат во третман и профилакса на инфлуенца.(2). Инхибитори на неуроаминидаза се ефикасни против двата вируси А и Б, аматидин само против А вирусот.
- Другите респираторни вируси, особено параинфлуенца и респираторен синцицијален вирус (РС), може да предизвикаат тешка инфекција кај имунодефициентни пациенти. Инхалационен рибавирин може да се проба да се вклучи во третманот на овие инфекции.

ТУБЕРКУЛОЗА

- Незаборавајте ја можноста на реактивација на туберкулозата кај имunosупримираните пациенти. Претходна изложеност на туберкулоза, позитивен туберкулински тест (реакција >15 мм) и фиброзни промени (лузни) на графитата на белите дробови сугерираат латентна туберкулоза. Во ризичната група се лицата кои биле родени пред 1950 год., биле изложени на активна туберкулоза, имигрираат од подрачја со висока преваленца на туберкулоза, злоупотребуваат наркотици или се социјално изолирани.
- Профилактички третман со isoniazid доаѓа предвид ако:
 - Претходна туберкулоза не е третирана со хемиотерапија.
 - Третирана туберкулоза пред 1970 год. (пред појавата на ефикасни комбинации на хемотерапија).
 - Пациентот бил изложен на фамилијарен извор на белодробна туберкулоза уште како дете.

PNEUMOCYSTIS JIROVECIИ

- Секундарна или примарна превенција е индицирана, во зависност од етиологијата на имunosупресијата. Медикаментозна профилакса се дава кај сите пациенти кои имале алогена трансплантација на коскена срцевина(6) или трансплантација на солиден орган, ХИВ инфицирани болни со ниво на ЦД 4 помалку од $0,2 \times 10^9/L$. Профилакса за Pneumocystis jirovecii треба да се разгледа кај пациенти кои примаат долготрајни цитостатски хемиотерапии кои го супримираат клеточниот имунитет и кортикостероиди во големи дози.
- Терапија која се дава во профилактичка цел е сулфотриметаприм, три пати неделно или инхалација со pentamidine , дадена еднаш месечно. Профилактичката терапија продолжува 6 месеци по алогена трансплантација на коскена срцевина или солиден орган, дури и подолго ако пациентот прима потенцијално имносупримирачки лекови, на пр. кортикостероиди или cyclosporin. Профилактички терапијата кај ХИВ инфицирани пациенти се дава сè додека бројот на ЦД4 клетки не се покачи на ниво од $0,2 \times 10^9/L$.
- Лек на избор за третманот на инфекција со Pneumocystis jirovecii е sulphatrimetoprim во интравенска форма во големи дози. Кај алергични пациенти се користат алтернативи, како

и.в. pentamidine, atovaquone или комбинација на primaquine и clindamycin. Кај исклучиво тешки инфекции, во третманот се додаваат и кортикостероиди.

ГАБИЧНИ ИНФЕКЦИИ

- Кај пациенти со тешка и пролонгирана неутропенија често се дава емпириски антимиотик, ако тие и по 3-5 дена од третманот со широко спектарни антибиотици и понатаму фебризираат.
- Во денешно време, лошо толерирачкиот amphotericin B се заменува со нова липидна формулација на amphotericin B, со лекови од echinocandin класата (caspofungin) и со широко спектарни азоли (voriconazole) во емпириски антифунгален третман. Тие се, исто така, ефикасни како amphotericin B, но нивната цена е повисока.
- Флуконазол во некои случаи би можел да биде добар избор за емпириски третман, но проблемот е неговото слабо делување кај микотични инфекции, причинети од мувли и се поголемата резистентност кај квасочните габички. Можноста за резистенција кај квасочните габи кон fluconazole треба да се има предвид, особено кај пациенти со претходна долготрајна профилакса со fluconazole.
- Voriconazole е лек на избор при третманот на потврдена аспергилоза(7).
- Лекови од echinocandin класата (caspofungin, andulafungin ili micafungin) или липиден amphotericin B се прв избор во третманот на квасочни инфекции при резистенција на fluconazole(10).

Референци

1. Meunier F, Paesmans M, Autier P. Value of antifungal prophylaxis with antifungal drugs against oropharyngeal candidiasis in cancer patients. Eur J Cancer B Oral Oncol 1994 May;30B(3):196-9. [PubMed](#)
2. Dykewicz CA, Centers for Disease Control and Prevention (U.S.), Infectious Diseases Society of America, American Society of Blood and Marrow Transplantation. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. Clin Infect Dis 2001 Jul 15;33(2):139-44. [PubMed](#)
3. Deaney NB, Tate H. A meta-analysis of clinical studies of imipenem-cilastatin for empirically treating febrile neutropenic patients. J Antimicrob Chemother 1996 May;37(5):975-86. [PubMed](#)
4. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med 2007 Jan 25;356(4):348-59. [PubMed](#)
5. CDC guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and American society of Blood and Marrow Transplantation. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000;49:1-125.
6. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young LS. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002 Mar 15;34(6):730-51. [PubMed](#)
7. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF et al; Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 2002 Aug 8;347(6):408-15. [PubMed](#)
8. Davies JM, Barnes R, Milligan D, British Committee for Standards in Haematology. Working Party of the Haematology/Oncology Task Force. Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. Clin Med 2002 Sep-Oct;2(5):440-3. [PubMed](#)
9. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009 Mar 1;48(5):503-35. [PubMed](#)

10. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D et al; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009 Mar 1;48(5):503-35. [PubMed](#)

Автори:

Juha H. Salonen

Article ID: ebm00003 (001.003)

© 2012 Duodecim Medical Publications Ltd

Инфекции кај имunosупримирани пациенти и пациенти со канцер – Поврзани извори

Поврзани извори

18.7.2011

- Cochrane-ови прегледи
- Други потврдени докази
- Литература

Cochrane- ови прегледи

- Кога се работи за докажана, веројатна или суспектна фунгална инфекција, децата имаат помалку шанси да развијат нефротоксичност од липидната форма на amphotericin B, во споредба со класичниот amphotericin B.
- Орални антибиотици се прифатлива алтернатива на интравенозни антибиотици за третманот на фебрилна неутропенија кај пациенти со канцер и низок ризик за можни компликации (ннд- **A**).
- Профилактиска терапија со интравенски amphotericin B може да ја подобри прогнозата кај пациенти со канцер и неутропенија (ннд- **C**).
- Емпириски анти грам-позитивен антибиотски третман со гликопептиди (vancomycin, teicoplanin²¹) не ја подобрува состојбата кај фебрилни неутропенични пациенти (ннд- **B**).
- Примарна антимикотична профилакса со итраконазоле или fluconazole е ефикасна во редукција на инциденцата на криптококни болести кај возрасни со примарна ХИВ болест (ннд- **A**).
- Превентивен третман со антивирусни средства за приматели на трансплантации на солиден орган го редуцираат ризикот од цитомегалувирусна болест во споредба со плацебо или стандардна нега. Резултатите се слични со рутинската профилактиска антивирусна терапија (ннд- **A**).
- Постојат неубедливи докази за или против општата употреба на гранулоцитна трансфузија за лекување на инфекции кај пациенти со неутропенија, предизвикана од хемотерапија (ннд- **D**).
- Интравенскиот amphotericin B има документирано докажано влијание врз морталитетот кај пациенти со канцер и неутропенија. Не постојат доволни докази за ефектите на другите антифунгални агенси (ннд- **C**).
- Кетоконазолот може да биде ефикасен за ерадикација на орална кандидијаза кај пациенти со канцер кои примаат други хемотераписки или радиолошки третмани. Дозата на clotrimazole од 50 мг се јавува како поефикасна од дозата од 10 мг (ннд- **C**).
- Профилактиската употреба на trimethoprim/sulfamethoxazole ја намалува појавата на Pneumocystis pneumonia (PCP) кај имунокомпромитирани пациенти кои не се ХИВ позитивни. Исто така се намалува морталитетот од PCP (ннд- **A**).
- Испирањето на централниот венски катетер во комбинација со vancomycin и хепарин ја намалува можноста од развој на грам-позитивни катетер поврзани инфекции кај онколошки пациенти (ннд- **B**).

- Профилактичка гранулоцитна трансфузија во дози барем од 1×10^{10} се смета дека се ефикасни во редуција на ризикот од морталитет од инфекции кај пациенти со неутропенија или неутрофилна дисфункција, но има инсуфициентни докази за ова тврдење од адекватни иследувања (ннд- **D**).
- Антибиотската профилакса го редуцира морталитетот кај афебрилни неутропенични пациенти по спроведената хемотерапија. Доказите се појаки кога се во прашање кинолони. Спроведување на грам-позитивна профилакса ја редуцира инциденцата од грам-позитивна бактериемија (ннд- **A**).
- Imipenem- cilastatin може да биде поефикасен од бета-лактамски базичен третман во емпиријска терапија на фебрилни неутропенични пациенти (ннд- **C**).

1. **EBM Guidelines, 20.12.2011, www.ebm-guidelines.com**
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 4 години.**
3. **Предвидено е следно ажурирање до декември 2015 година.**