

OTÁVIO AUGUSTO CAMARA CLARK

Este exemplar corresponde à versão final da Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas, Área de Concentração em Medicina Interna do(a) aluno(a) **Otávio Augusto C. Clark**.

Campinas, 13 de fevereiro de 2003.


Prof(a). Dr(a). Paulo Eduardo Pizão
Orientador(a)

***FATORES ESTIMULADORES DE COLÔNIAS PARA
O TRATAMENTO DA NEUTROPENIA FEBRIL
PÓS- QUIMIOTERAPIA: REVISÃO SISTEMÁTICA DA
LITERATURA E META-ANÁLISE***

CAMPINAS

2003

**UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SECÃO CIRCULANTE**

OTÁVIO AUGUSTO CAMARA CLARK

***FATORES ESTIMULADORES DE COLÔNIAS PARA
O TRATAMENTO DA NEUTROPENIA FEBRIL
PÓS- QUIMIOTERAPIA: REVISÃO SISTEMÁTICA DA
LITERATURA E META-ANÁLISE***

*Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual
de Campinas para a obtenção do título de Doutor em
Ciências Médicas, área de Medicina Interna.*

ORIENTADOR: PROF. DR. PAULO EDUARDO PIZÃO

CAMPINAS

2003

UNIDADE	DB
Nº CHAMADA	T/UNICAMP
	C 547 f
V	EX
TOMBO BC	56280
PROC.	16-124/03
C	☐
D	☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	9/12/03
Nº CPD	

MO0192017-9

ib ad 304364

**Carteira catalográfica elaborada pela biblioteca da faculdade de ciências
médicas da UNICAMP**

C547f

Clark, Otávio Augusto Camara

Fatores estimuladores de colônias para o tratamento da neurotopenia febril pós quimioterapia: revisão sistemática da literatura meta-análise / Otávio Augusto Camara Clark. Campinas, SP : [s.n.], 2003.

Orientador : Paulo Eduardo Pizão

Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Câncer. 2. Infecção. I. Paulo Eduardo Pizão. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Banca examinadora da tese de doutorado

Orientador:

Prof. Dr. Paulo Eduardo Pizão

Membros:

Prof. Dr. Auro Del Giglio – Faculdade de Medicina do ABC

Prof. Dr. Carlos Lotfi – Hospital A.C. Camargo

Prof. Dr. Ubirajara Ferreira – Fac. Medicina da UNICAMP

Profª. Dra. Sílvia Regina Brandalise – Fac. Medicina da UNICAMP

Profª. Dra. Maria do Rosário de Oliveira Latorre – Fac. Saúde Pública da USP

Prof. Dr. Luís Carlos Teixeira – Fac. Medicina da UNICAMP

Programa de pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas

Data: 13 de Fevereiro de 2003

DEDICATÓRIA

Para Luciana:

*Por todas as horas de preciosa convivência
roubadas por este trabalho.*

Ao prof. Dr. Flávio Dantas por ter me ensinado o gosto pelo método científico e ao prof. Dr. Benjamin Djulbegovic por ter me dado a oportunidade de desenvolver habilidades científicas antes inimagináveis para mim. A ambos, espero num futuro distante possa dar-lhes o maior presente que um aluno pode dar a seu mestre – superá-los.

Ao Dr. Aldemar Araújo Castro, o ser mais obcecado com perfeição que eu jamais conheci.

Ao Dr. Carlos Roberto Monti pelas horas de convivência produtiva que nos fazem querer ir longe.

Ao Grupo PET-Medicina/UFU, onde tudo começou.

A minha família, meu pai Raymond, minha mãe Nuncy e a minha avó Lenita por terem me dado a oportunidade fantástica de aprender sempre.

Aos inseparáveis companheiros de trabalho e amigos André e Emma por dividirem o sonho de um trabalho impecável.

Aos componentes da banca de avaliação desta tese - Prof. Dr. Auro Del Giglio (Faculdade de Medicina do ABC), Prof. Dr. Carlos Lotfi (Hospital A.C. Camargo), Prof. Dr. Ubirajara Ferreira (Fac. Medicina da UNICAMP), Profa. Dra. Sílvia Regina Brandalise (Fac. Medicina da UNICAMP), Profa. Dra. Maria do Rosário de Oliveira Latorre (Fac. Saúde Pública da USP), Prof. Dr. Luís Carlos Teixeira (Fac. Medicina da UNICAMP) e ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo Eduardo Pizão pelos valiosos comentários que enriqueceram esta tese.

	PÁG.
RESUMO	<i>xxvii</i>
ABSTRACT	<i>xxxix</i>
1. INTRODUÇÃO	35
1.1. Fatores estimuladores de colônias.....	39
1.2. Revisões sistemáticas da literatura.....	44
1.3. Colaboração Cochrane.....	44
2. OBJETIVOS E HIPÓTESE	47
2.1. Objetivos gerais.....	49
2.2. Objetivos específicos.....	49
2.3. Hipótese.....	49
3. MÉTODOS	51
3.1. Critérios de inclusão de estudos.....	53
3.1.1. Tipo de estudo.....	53
3.1.2. Pacientes.....	53
3.1.3. Intervenções.....	53
3.2. Busca de artigos.....	54
3.2.1. Busca em bases de dados computadorizadas.....	54
3.2.2. Consulta a especialistas.....	57
3.2.3. Referências de artigos relevantes.....	57
3.2.4. Pesquisa em resumos de congressos científicos relevantes.....	57
3.3. Análise das referências obtidas na busca de estudos.....	58

3.4. Extração de dados.....	58
3.4.1. Variáveis estudadas.....	60
3.5. Análise e apresentação dos dados.....	61
3.6. Meta-análise.....	61
3.6.1. Meta-análise de desfechos clínicos dicotômicos.....	62
3.6.2. Meta-análise dos desfechos clínicos quantitativos relativos ao tempo para um desfecho clínico (sobrevida).....	62
3.6.3. Análise de heterogeneidade.....	63
4. RESULTADOS.....	65
4.1. Descrição dos estudos.....	67
4.2. Randomização de pacientes versus episódios.....	72
4.3. Qualidade metodológica.....	73
4.4. Meta-análise.....	76
4.4.1. Mortalidade geral.....	78
4.4.2. Mortalidade relacionada à infecção.....	81
4.4.3. Tempo para alta hospitalar.....	84
4.4.4. Tempo para recuperação dos neutrófilos.....	87
4.4.5. Tempo para recuperação de febre e para retirada dos antibióticos.....	90
4.4.6. Efeitos colaterais.....	91
4.4.7. Análise de subgrupos.....	94
5. DISCUSSÃO.....	109
6. CONCLUSÃO.....	119
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	123

8. ANEXOS.....	141
Anexo 1: Artigo publicado na Cochrane Database of Systematic Reviews (Protocolo da revisão).....	143
Anexo 2: Artigo original submetido para publicação na Cochrane Database of Systematic Reviews.....	149
Anexo 3: Estratégia de pesquisa de estudos em bases de dados informatizadas.....	171
1. Estratégia metodológica usada no <i>EMBASE</i>	171
2. Estratégia metodológica usada no <i>MEDLINE</i> e Cancerlit.....	172
3. Estratégia metodológica usada no <i>LILACS</i>	173
4. Estratégia final – combinação da estratégia de busca por estudos randomizados com os termos específicos desta revisão.....	174
Anexo 4: Formulário de extração dos dados.....	175
Anexo 5: Artigo sobre re-randomização de pacientes.....	181

LISTA DE ABREVIATURAS E NOTAÇÕES

ASH	<i>American Society of Hematology</i>
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ATB	antibióticos
CANCERLIT	<i>Cancer Literature Database</i>
CCTR	<i>Cochrane Controlled Trials Register</i>
°C	Graus Celsius
ECR	Estudos clínicos randomizados
FEC	Fatores estimuladores de colônias
FEC-G	Fatores estimuladores de colônias de granulócitos
FEC-GM	Fatores estimuladores de colônias de granulócitos e macrófagos
fig	Figura
gl	Graus de liberdade
h	Horas
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalo de confiança
l	Litro
LILACS	Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
Masc Seq	Mascaramento da sequência de alocação de pacientes

MEDLINE	<i>Medlars On Line Database</i>
n/a	não avaliável ou não disponível
OR	<i>Odds Ratio</i>
O – E	número de eventos observado menos os esperados
Random	Randomização adequada
SCI	<i>Science Citation Index</i>
Sem re-rand	Sem estudos que permitiram re-randomização
TVP	Trombose venosa profunda
Var	Variância
X2	Qui quadrado

LISTA DE TABELAS E QUADROS

	<i>PÁG.</i>
Tabela 1: Tempo para resolução da febre em dias expresso em medianas e amplitude.....	90
Tabela 2: Tempo para retirada dos antibióticos em dias expresso em medianas e amplitude.....	91
	<i>PÁG.</i>
Quadro 1: Estudos excluídos e razão para exclusão.....	70
Quadro 2: Características dos estudos incluídos.....	71
Quadro 3: Características metodológicas dos estudos incluídos.....	75
Quadro 4: Desfechos clínicos avaliáveis por estudo.....	77

	PÁG.
Figura 1: Representação esquemática do resultado da busca de estudos.....	69
Figura 2: Efeito da adição de FEC na mortalidade de pacientes com neutropenia febril.....	79
Figura 3: Efeito da adição de FEC na mortalidade de pacientes com neutropenia febril após a exclusão do estudo de Aviles <i>et al.</i>	80
Figura 4: Efeito da adição de FEC na mortalidade relacionada à infecção de pacientes com neutropenia febril.....	82
Figura 5: Efeito da adição de FEC na mortalidade relacionada à infecção de pacientes com neutropenia febril após a exclusão de estudo de Aviles <i>et al.</i>	83
Figura 6: Efeito da adição de FEC no tempo para alta hospitalar.....	85
Figura 7: Efeito da adição de FEC no tempo para alta hospitalar após a exclusão do estudo de Mayordomo <i>et al.</i>	86
Figura 8: Efeito da adição de FEC tempo para recuperação de neutrófilos de pacientes com neutropenia febril.....	88
Figura 9: Efeito da adição de FEC tempo para recuperação de neutrófilos de pacientes com neutropenia febril após a exclusão do estudo de Mayordomo <i>et al.</i>	89
Figura 10: Incidência de TVP em pacientes com neutropenia febril que receberam FEC + ATB ou ATB.....	92
Figura 11: Incidência de efeitos colaterais em pacientes com neutropenia febril que receberam FEC + ATB ou ATB.....	93

Figura 12:	Análise de subgrupo: mortalidade geral.....	95
Figura 13:	Análise de subgrupo: mortalidade relacionada à infecção.....	96
Figura 14:	Análise de subgrupo: tempo para alta hospitalar.....	97
Figura 15:	Análise de subgrupo: tempo para recuperação dos neutrófilos.....	98
Figura 16:	Análise da mortalidade de acordo com o tipo de FEC recebido.....	100
Figura 17:	Análise da mortalidade relacionada à infecção de acordo com o tipo de FEC recebido.....	101
Figura 18:	Análise da influência do FEC no tempo para alta hospitalar de acordo com o tipo de FEC recebido.....	102
Figura 19:	Análise da influência do FEC no tempo para recuperação dos neutrófilos de acordo com o tipo de FEC recebido.....	103
Figura 20:	Incidência de TVP de acordo com o tipo de FEC recebido.....	104
Figura 21:	Incidência de efeitos colaterais de acordo com o tipo de FEC recebido.....	105
Figura 22:	Influência dos critérios para alta hospitalar no efeito do FEC no tempo de internação: tempo sem febre.....	107
Figura 23:	Influência dos critérios para alta hospitalar no efeito do FEC no tempo de internação: contagem de neutrófilos.....	108



RESUMO

RAZÕES: A neutropenia febril é uma complicação freqüente em pacientes tratados com quimioterapia. É potencialmente fatal e requer intervenção médica imediata. O tratamento padrão é feito com antibióticos (ATB) e cuidados gerais. Devido ao efeito conhecido de algumas citocinas (fatores estimuladores de colônias – FEC) em aumentar o número de neutrófilos circulantes, vários estudos clínicos avaliaram a relevância da adição de FEC no tratamento da neutropenia febril. Os resultados destes estudos são controversos e nenhuma conclusão definitiva pôde ser alcançada. Uma revisão sistemática da literatura é altamente recomendável para avaliar esta questão.

MÉTODOS: Revisão sistemática e meta-análise de estudos clínicos randomizados que comparem o uso de FEC mais ATB contra ATB apenas no tratamento da neutropenia febril. Os resultados da meta-análise são expressos como *Odds Ratio* de Peto (OR) e *Hazard Ratio* (HR) com o correspondente intervalo de confiança de 95% (IC). Os desfechos clínicos avaliados são mortalidade (geral e relacionada à infecção), tempo de hospitalização, tempo para recuperação dos neutrófilos, tempo para resolução da febre, tempo para retirada dos antibióticos e efeitos colaterais.

RESULTADOS: Mais de 9000 referências foram revistas. Treze estudos foram incluídos. A mortalidade geral não foi influenciada pelo uso de FEC [OR= 0,68; IC 95%= 0,43 a 1,08; p=0,1]. Um resultado significativo foi obtido na análise de mortalidade relacionada à infecção [OR= 0,51; IC95%= 0,26 a 1,00; p= 0,05], porém este resultado foi muito influenciado por um único estudo que teve uma alta proporção de mortes. Quando este estudo é excluído, um possível efeito do FEC desaparece [OR= 0,85; IC95%= 0,33 a 2,20; p= 0,7]. O grupo tratado com FEC teve um menor tempo de hospitalização [HR = 0,63; IC 95%= 0,49 a 0,82; p= 0,0006] e um menor tempo para recuperação dos neutrófilos [HR= 0,32; IC 95%= 0,23 a 0,46; p < 0,00001].

CONCLUSÃO: Os dados deste estudo não validam o uso rotineiro do FEC em pacientes com neutropenia febril, quando o objetivo é reduzir mortalidade. Há porém um efeito significativo do FEC em reduzir o tempo de internação.



ABSTRACT

Colony Stimulating Factors for the Treatment of Febrile Neutropenia

BACKGROUND: Febrile Neutropenia is a frequent event in cancer patients treated with chemotherapy. It is a potentially life threatening situation and requires prompt medical intervention. The standard treatment includes supportive care plus broad-spectrum antibiotics (ATB). Due to the known effect of some cytokines (colony stimulating factors – CSF) on increase the numbers of circulating neutrophils, clinical studies have been done to evaluate their role on the treatment of febrile neutropenia. The results of these studies are, indeed, controversial. A systematic review is highly recommended to evaluate the role of CSF on the treatment of febrile neutropenia.

METHODS: A systematic review of randomized controlled trials that compare the use of CSF plus ATB versus ATB alone on the treatment of febrile neutropenia. When appropriate, the results of individual studies were pooled on a meta-analysis. The pooled results are expressed as Peto's Odds Ratio (OR) and Hazard Ratio (HR) with the correspondent 95% confidence interval (CI). The outcomes evaluated are mortality (overall and infection related), time of hospitalization, time to neutrophil recover, time to defervescence time to withdrawals of antibiotics and side effects.

RESULTS: more than 9000 references were screened. 13 studies were included. The overall mortality was not influenced by the use of CSF [OR= 0.68; CI95%= 0.43 to 1.08; p=0.1]. A significant result was obtained to the use of CSF on reducing infection related mortality [OR= 0.51; CI95% = 0.26 to 1.00 ;p=0.05], but this result was highly influenced by one study. When this study is excluded from our analysis, this possible result disappears [OR= 0.85; CI95% = 0.33 to 2.20; p 0.7]. The group treated with CSF had a shorter time of hospitalization [HR= 0.63; CI 95%= 0.49 a 0.82; p=0.0006] and a shorter time to neutrophil recovering [HR= 0.32; CI 95%= 0.23 a 0.46; p < 0.00001].

CONCLUSION: The present data do not support a role of CSF on reducing mortality of patients with febrile neutropenia, but they have a positive influence on the time of hospitalization.



1. INTRODUÇÃO

Os medicamentos para o tratamento do câncer, comumente chamados de quimioterápicos, buscam por formas diferentes impedir ou bloquear a replicação das células tumorais (CHU & DEVITA JR, 2001; DEVITA JR 2001). Porém, devido à falta de especificidade molecular, estes medicamentos também bloqueiam ou impedem a replicação de células saudáveis, causando diversos efeitos indesejados , como queda de cabelo, descamação epitelial, diarreia e mucosite (CHU & DEVITA JR, 2001; DEVITA JR, 2001).

Dentre os órgãos mais afetados pelos quimioterápicos está a medula óssea (DEVITA JR, 2001; FINIEWICZ & WINGARD, 2001), responsável pela produção dos componentes do sangue num processo chamado hematopoiese. Todos os elementos hematopoiéticos derivam de uma mesma célula tronco pluripotencial que inicialmente é capaz de se replicar em outra célula igual, mas que, dependendo de estímulos específicos, se diferencia em uma das linhagens hematopoiéticas e se transformam nos elementos maduros do sangue – hemáceas, linfócitos, plaquetas, neutrófilos, etc. (SIEFF & WILLIAMS, 1995). Vários estímulos podem iniciar a hematopoiese e a conseqüente produção e lançamento na corrente sanguínea de um ou mais tipos celulares (SIEFF & WILLIAMS, 1995). Por exemplo: quando há hipóxia, o rim produz a eritropoietina que vai estimular as células pluripotenciais a se diferenciarem em hemáceas (SIEFF & WILLIAMS, 1995); em resposta a reações inflamatórias, notadamente a infecções, os macrófagos teciduais e células dendríticas produzem citocinas que estimulam as células tronco da medula óssea a se diferenciarem em células da linhagem granulocítica (HOTCHKISS & KARL, 2003; SIEFF & WILLIAMS, 1995) que irão formar os neutrófilos, principais células de defesa do organismo contra infecções (DEVITA JR, 2001).

Por sua ação citotóxica, os quimioterápicos podem causar a inibição ou parada da hematopoiese, através de inibição da replicação celular ou destruição de células (SCHIMPF, 2001). Particularmente afetados são as células cuja vida fora do ambiente da medula óssea é curta. Os neutrófilos são especialmente atingidos por quimioterápicos: como sua vida é curta (6 a 10 h) (FINIEWICZ & WINGARD, 2001) alterações na sua produção podem causar rapidamente uma queda na quantidade de neutrófilos circulantes. Os neutrófilos são a principal defesa celular contra bactérias e fungos (DEVITA JR, 2001)

e quedas no número circulantes de neutrófilos predisõem o organismo à infecção (FINIEWICZ & WINGARD, 2001).

Quando o número de neutrófilos circulantes cai abaixo de $0,5 \times 10^9/l$ de sangue o risco de infecções aumenta muito (SCHIMPFF, 2001). Infecções em pacientes neutropênicos, provocam um quadro clínico oligossintomático, devido a incapacidade do organismo oferecer uma resposta inflamatória adequada por ter um baixo número de neutrófilos (PIZZO, 1999; SCHIMPFF, 2001). A ocorrência de febre é freqüentemente o único sinal de que uma infecção se instalou (PIZZO, 1999; SCHIMPFF, 2001), causando um quadro conhecido como neutropenia febril (BODEY & ROLSTON, 2001).

Quando tratamento antibiótico não é instituído rapidamente em pacientes neutropênicos com infecção, a mortalidade pode atingir níveis tão altos quanto 70% (SCHIMPFF, 2001). Esta relação direta entre nível de neutrófilos, ocorrência de infecção e mortalidade foi primeiro descrita por Bodey em 1966 (BODEY, BUCKLEY, SATHE, 1966) que demonstrou que de 22 pacientes neutropênicos que desenvolveram quadro sugestivo de infecção, apenas um sobreviveu.

No início da história da quimioterapia para o câncer, não se considerava a febre por si só como indicativo de infecção em pacientes neutropênicos. A prática comum era aguardar até se ter comprovação da infecção para se instituir o tratamento com antibióticos na neutropenia febril (SCHIMPFF, 2001). Porém, um estudo (SCHIMPFF *et al.*, 1971) utilizando antibioticoterapia, mesmo sem a identificação microbiológica do agente causal, iniciada imediatamente após o aparecimento da febre, demonstrou tal redução na mortalidade que este tratamento foi instituído como padrão. Neste estudo, Schimpff *et al.* utilizaram a combinação de dois antibióticos - carbenicilina e gentamicina – logo após o aparecimento de febre em pacientes neutropênicos (SCHIMPFF *et al.*, 1971). A mortalidade caiu dramaticamente quando comparada às séries anteriores: até então mais de 50% dos pacientes com neutropenia febril morriam, sendo que em algumas séries a mortalidade chegava a 90% (BODEY, BUCKLEY, SATHE, 1966). Após a instituição da antibioticoterapia imediatamente após o aparecimento da febre menos de 20% dos pacientes morreram (SCHIMPFF *et al.*, 1971; SCHIMPFF, 2001).

Desde então, o tratamento padrão da neutropenia febril pós-quimioterapia inclui suporte clínico mais antibióticos de largo espectro (PIZZO, 1999; ROLSTON, 1999). Não há consenso, porém, sobre qual é o melhor antibiótico ou combinação de antibióticos (BODEY & ROLSTON, 2001; GIAMARELLOU & ANTONIADOU, 2001; HUGHES *et al.*, 2002; ROLSTON, 1999).

Há também controvérsias sobre qual nível de neutrófilos deve-se adotar como referência no diagnóstico da neutropenia. Alguns preconizam o diagnóstico após os neutrófilos caírem abaixo de $1 \times 10^9/l$ de sangue e outros abaixo de $0,5 \times 10^9/l$ (FINIEWICZ & WINGARD, 2001; MAHER *et al.*, 1994; MAYORDOMO, *et al.*, 1995; RIIKONEN *et al.*, 1994; SCHIMPF, 2001). Porém, é geralmente aceito que febre em pacientes com menos de $1 \times 10^9/l$ neutrófilos circulantes, é diagnóstico de neutropenia febril e indicativo de início de antibioticoterapia (PIZZO, 1989, 1999; SCHIMPF, 2001).

1.1. FATORES ESTIMULADORES DE COLÔNIAS

Fatores estimuladores de colônias (FEC) são uma família de citocinas que regulam a proliferação, diferenciação e funções de células hematopoiéticas (FINIEWICZ & WINGARD, 2001; GRIFFIN, 2001). Mais de 20 moléculas diferentes de FEC já foram identificadas (FINIEWICZ & WINGARD, 2001; GRIFFIN, 2001). Alguns FEC foram testadas em estudos clínicos para diferentes aplicações, tais como: aumento no número circulantes de células tronco em transplante de medula óssea, prevenção de infecção em pacientes neutropênicos, prevenção primária de neutropenia em pacientes recebendo quimioterapia (FINIEWICZ & WINGARD, 2001; GRIFFIN, 2001; LYMAN, 2002; SEGAL, WALSH, HOLLAND, 2001) e tratamento da anemia relacionada ao câncer (CLARK *et al.*, 2002).

Entre estes FEC, os fatores estimuladores de colônias de granulócitos (FEC-G) e os fatores estimuladores de colônias de granulócitos e macrófagos (FEC-GM) têm sido estudados em pacientes com câncer devido ao seu efeito em aumentar o número de neutrófilos circulantes (BUCHSEL *et al.*, 2002; FINIEWICZ & WINGARD, 2001).

O FEC-G estimula a proliferação da linhagem granulocítica, produtora de neutrófilos, através da ligação com um receptor localizado na membrana das células desta linhagem da medula óssea (HUBEL, DALE, LILES, 2002; PETROS, 2001). A administração de FEC-G em humanos, resulta em aumento dose dependente do número de neutrófilos circulantes (GRIFFIN, 2001; PETROS, 2001), devido principalmente à redução do tempo de evolução de célula tronco para neutrófilos maduros (GRIFFIN, 2001). FEC-GM é um fator de crescimento para a linhagem mielóide que estimula o crescimento de colônias de granulócitos, macrófagos e eosinófilos (GRIFFIN, 2001; PETROS, 2001) através de ligação com um receptor de membrana em células de linhagem mielóide e nas células progenitoras de macrófagos, principalmente (PETROS, 2001). Administração de FEC-GM em humanos resulta em aumento na contagem sanguínea de neutrófilos, eosinófilos, macrófagos e, algumas vezes, linfócitos (GRIFFIN, 2001; PETROS, 2001).

Vários tipos de FEC-G e FEC-GM estão disponíveis no mercado. Entre os mais usados estão a filgrastima e a lenograstima (FEC-G) e a sargramostima e a molgramostima (FEC-GM) (HUBEL, DALE, LILES, 2002). Tanto o FEC-G quanto o FEC-GM demonstraram efetividade em reduzir a incidência de neutropenia febril quando administrados imediatamente após a quimioterapia (FREYER, LIGNEAU, TRILLET-LENOIR, 1998; LYMAN, KUDERER, DJULBEGOVIC, 2002) e como terapia de suporte em pacientes submetidos a transplante de medula óssea (GRIFFIN, 2001; PETROS, 2001).

O conhecido efeito do FEC-G e do FEC-GM em aumentar o número de neutrófilos circulantes, serviu de motivação para a realização de ensaios clínicos randomizados (ECR) destinados a avaliar seu efeito como terapia complementar aos antibióticos nos pacientes com neutropenia febril (HUBEL, DALE, LILES, 2002). Os resultados destes estudo foram conflitantes: dois estudos randomizados não encontraram efeito significativo dos FECs no tempo de hospitalização (ANAISSIE *et al.*, 1996; MAHER *et al.*, 1994) enquanto em um este resultado foi benéfico (RIIKONEN *et al.*, 1994). Tempo para resolução da febre pareceu ser favorável em alguns (MAYORDOMO, *et al.*, 1995; RAVAUD *et al.*, 1998) e não em outro (VELLENGA, *et al.*, 1996b). Diferentes resultados sobre o uso do FEC são relatados para pacientes classificados de acordo com o risco de desenvolver complicações sérias (RAVAUD *et al.*, 1998). Dentre

oito estudos randomizados conhecidos, a mortalidade dos pacientes neutropênicos febris foi diminuída pelo uso de FEC em apenas um (AVILES *et al.*, 1996).

Vários problemas metodológicos, conhecidamente ligados a tendenciosidades em ensaios clínicos (EGGER, SMITH, ALTMAN, 2001), ocorreram nestes estudos e podem comprometer seus resultados. Estes estudos foram em sua maioria financiados pela indústria (ANAISSIE *et al.*, 1996; ARNBERG *et al.*, 1998; BIESMA *et al.*, 1990; MAHER *et al.*, 1994; MAYORDOMO *et al.*, 1995; MITCHELL *et al.*, 1997; RAVAUD *et al.*, 1998). Os métodos de randomização usados não foram adequadamente descritos em vários deles (ARNBERG *et al.*, 1998; BIESMA *et al.*, 1990; MAHER *et al.*, 1994; MAYORDOMO *et al.*, 1995; MITCHELL *et al.*, 1997; RAVAUD *et al.*, 1998). De particular interesse numa avaliação da metodologia de ECR são os métodos usados para ocultar do pesquisador a seqüência de alocação dos pacientes, por serem considerados a principal característica metodológica ligada a superestimativa de efeito em ECR (SCHULZ *et al.*, 1995). Há vários ECR sobre o uso de FEC em pacientes com neutropenia febril que não descreveram os métodos de mascaramento da seqüência de alocação (ANAISSIE *et al.*, 1996; ARNBERG *et al.*, 1998; BIESMA *et al.*, 1990; LOPEZ-HERNANDEZ *et al.*, 2000; RAVAUD *et al.*, 1998; RIIKONEN *et al.*, 1994; VELLENGA *et al.*, 1996; YOSHIDA *et al.*, 1999). Poucos ECR foram duplo-cegos (ARNBERG *et al.*, 1998; BIESMA *et al.*, 1990; MAHER *et al.*, 1994; MITCHELL *et al.*, 1997; RIIKONEN *et al.*, 1994). Todas estas características, ou a ausência delas, podem introduzir tendenciosidades nos resultados (EGGER, SMITH, ALTMAN, 2001).

O tamanho da amostra destes estudos também pode ser uma importante fonte de viés: segundo cálculos dos próprios autores, relatados nas respectivas publicações, o tamanho da amostra adequada para estes estudos variou de 140 (VELLENGA *et al.*, 1996) a 210 (GARCIA-CARBONERO *et al.*, 2001), aceitando-se um nível de significância de 95% ($\alpha=0,05$), com poder estatístico de 80% ($\beta=0,2$) para detectar uma diferença (Δ) entre 20% e 25% entre os grupos. Entre treze estudos randomizados que avaliaram a questão da adição de FEC aos antibióticos no tratamento da neutropenia febril pós-quimioterapia, apenas seis tiveram número de pacientes igual ou maior que 140, o que denota que a maior parte dos estudos pode não ter tido poder estatístico para detectar individualmente uma

diferença entre os grupos. O problema de estudos com baixo poder estatístico é reconhecido na literatura (FREIMAN *et al.*, 1978) e tem trazido problemas na adoção de tratamentos eficazes, porém avaliados em estudos randomizados com tamanho inadequado da amostra (FREIMAN *et al.*, 1978; LAU, SCHMID, CHALMERS, 1995; YUSUF *et al.*, 1985). Uma das maneiras propostas de se resolver este problema é através da realização de análises agregadas dos estudos – meta-análise (YUSUF *et al.*, 1985).

O uso de FEC é geralmente associado com efeitos colaterais leves (APPELBAUM, 1989), tais como dor muscular, óssea e reações que simulam gripe, chamadas genericamente de “*flu-like*”. Uma meta-análise já publicada detectou um aumento na incidência de trombose venosa profunda (TVP) em pacientes recebendo FEC (BARBUI *et al.*, 1996).

Baseada nestes resultados – contradição na eficácia e presença de efeitos colaterais - a American Society of Clinical Oncology (ASCO) (ASCO 1994; ASCO 1996; ASCO 1997; OZER *et al.*, 2000) e outras sociedades (IMMUNOCOMPROMISED HOST SOCIETY 1990; HUGHES *et al.*, 2002; SCHAISSON *et al.*, 1998) não recomendam o uso rotineiro de FEC no tratamento da neutropenia febril pós-quimioterapia. Estas recomendações são baseadas nos dados reportados por cada estudo isoladamente e nenhuma análise agregada dos dados foi realizada por estas entidades. As recomendações feitas levam em conta apenas os resultados relativos a mortalidade e em nenhuma delas há menção a outros importantes desfechos clínicos, como tempo de hospitalização, tempo de uso de antibióticos ou efeitos colaterais, o que idealmente deveria ser feito. Estas recomendações poderiam ser bastante melhoradas e ter uma força maior se viessem a ser feitas considerando-se a totalidade da evidência disponível e incorporassem os resultados referentes a estes outros desfechos clínicos. Apesar das recomendações de entidades representativas não endossarem o uso de FEC, este é utilizado rotineiramente em vários serviços (BENNET *et al.*, 1999) e o principal argumento dos médicos que defendem seu uso é justamente a falta de uniformidade nas conclusões dos estudos randomizados (BENNET *et al.*, 1999).

Uma revisão sistemática da literatura, se feita de modo adequado, poderia ajudar a resolver este conflito entre a prática médica e as recomendações: a ampla busca por estudos e a síntese estatística poderia oferecer uma evidência de melhor qualidade para a tomada de decisão clínica e esclarecer os pontos de conflito entre os estudos (COOK, MULROW, HAYNES, 1997; EGGER, SMITH, ALTMAN, 2001). Uma revisão sistemática poderia também, através de análises de subgrupos, detectar se e quais grupos de pacientes podem se beneficiar do uso de FEC e testar a estabilidade das conclusões através de análises de acordo com a qualidade metodológica dos estudos.

Uma revisão sistemática recentemente publicada (BERGHMANS *et al.*, 2002) avaliou a questão da adição de FEC no tratamento dos pacientes com neutropenia febril. A meta-análise realizada não mostrou diferenças na mortalidade entre os grupos que receberam ou não FEC. Este estudo, porém, avaliou apenas a mortalidade, revisou apenas artigos escritos em inglês ou francês e restringiu sua busca a bases de dados anglófonas. Não houve também busca em anais de congressos. Dois importantes estudos que deveriam ter sido incluídos nesta revisão (GARCIA-CARBONERO *et al.*, 2001; LOPEZ-HERNANDEZ *et al.*, 2000) não o foram. Não houve também análise de outros desfechos clínicos importantes, como tempo de hospitalização ou efeitos colaterais. Mesmo no único desfecho clínico analisado – mortalidade, quatro estudos randomizados que relatam este resultado (BIESMA *et al.*, 1990; GARCIA-CARBONERO *et al.*, 2001; LOPEZ-HERNANDEZ *et al.*, 2000; RAVAUD *et al.*, 1998) não foram incluídos na meta-análise, nem as razões para sua exclusão oferecidas. Assim, esta revisão sistemática não responde adequadamente à questão proposta e o real papel do FEC em neutropenia febril continua a ser desconhecido.

Considerando que a questão do uso de FEC em neutropenia febril ainda não está resolvido e que faltam dados agregados que possam embasar as recomendações de entidades e a decisão clínica, outra revisão sistemática da literatura deve ser realizada a fim de obtermos informações válidas para uma decisão médica baseada nas melhores evidências disponíveis (COOK, MULROW, HAYNES, 1997).

1.2. REVISÕES SISTEMÁTICAS DA LITERATURA

As revisões sistemáticas da literatura ocupam o topo da hierarquia da confiabilidade para a decisão clínica, juntamente com os estudos clínicos randomizados com grande amostra (DER SIMONIAN & LAIRD, 1986; GUYATT & RENNIE, 2002; MULROW, 1994; NIXON, KHAN, KLEIJNEN, 2001; OXMAN & GUYATT, 1993; PARMAR, STEWART, ALTMAN, 1996). Se diferenciam da revisão clássica, chamada discursiva, por focarem em uma questão clínica específica e por serem feitas com metodologia científica rigorosa que assegura sua reprodutibilidade e validade interna (COOK, MULROW, HAYNES, 1997; CLARKE & OXMAN, 2000; EGGER, SMITH, ALTMAN, 2001). Um movimento internacional destinado a realizar revisões sistemáticas da literatura foi criado no final dos anos 80 – a Colaboração Cochrane (COCHRANE COLLABORATION, 2002).

1.3. COLABORAÇÃO COCHRANE

A Colaboração Cochrane tem por objetivo preparar, manter e promover o acesso de revisões sistemáticas dos efeitos de intervenções em saúde (CLARKE & OXMAN, 2000; EGGER, SMITH, ALTMAN, 2001). A Colaboração inclui pesquisadores de todo o mundo, inclusive do Brasil, e é organizada em centros que colaboram uns com os outros no processo (CLARKE & OXMAN, 2000). O trabalho é espontâneo e freqüentemente voluntário (CLARKE & OXMAN, 2000).

As revisões produzidas pela Colaboração Cochrane passam por um processo de avaliação crítica rigoroso desde sua idealização (CLARKE & OXMAN, 2000; EGGER, SMITH, ALTMAN, 2001): quando há intenção de realizar uma revisão deve-se registrar o título junto à Colaboração e enviar um plano de intenção que contém as informações preliminares sobre a condução da pesquisa. Caso o título seja aprovado por um comitê de especialistas, procede-se à redação de um protocolo de pesquisa, detalhando-se como a revisão será feita. Este protocolo é submetido a um processo de revisão por especialistas da área, participantes e não participantes da Colaboração “*peer review*”. Após esta revisão o

projeto é re-encaminhado aos autores junto com as críticas e sugestões dos avaliadores. O projeto é corrigido e publicado na *Cochrane Database of Systematic Reviews*, ficando sujeito a críticas de leitores. A revisão em si então é feita e enviada para publicação, passando pelo mesmo processo de *peer review* que o projeto e, quando aprovada, publicada em versão completa na mesma revista. Se a revisão for feita seguindo o projeto, a publicação da mesma depois de pronta é assegurada. Este rigor metodológico da Colaboração na elaboração de revisões tem levado à produção de revisões sistemáticas de melhor qualidade que as feitas fora da Colaboração (JADAD *et al.*, 1998). A *Cochrane Database of Systematic Reviews* é uma revista eletrônica publicada em CD-ROM, indexada no MEDLINE e em outras bases de dados.

A importância da Colaboração Cochrane é tal que várias revistas médicas, entre elas o *Lancet*, o *Journal of the American Medical Association* e o *British Medical Journal* têm concordado em publicar revisões Cochrane, mesmo quando estas já foram publicadas no *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CLARKE & OXMAN, 2000; EGGER, SMITH, ALTMAN, 2001). As agências européias de fomento à pesquisa têm atribuído a uma publicação na *Cochrane Database of Systematic Reviews* o mesmo peso de uma publicação no *British Medical Journal*. A Colaboração Cochrane tem sido comparada à do Projeto Genoma em importância (NAYLOR, 1995).

Esta tese teve o título registrado na Colaboração e o projeto aprovado e publicado (CLARK, CASTRO, CLARK, 2001). O texto integral do protocolo publicado em inglês, está no anexo 1. Segundo as normas da Colaboração Cochrane, a publicação do artigo original está assegurada, uma vez que o projeto tenha sido seguido (CLARKE & OXMAN, 2000) – o artigo original submetido para publicação na *Cochrane Database of Systematic Reviews* está no anexo 2.



2. OBJETIVOS E HIPÓTESE

2.1. OBJETIVOS GERAIS

Realizar uma revisão sistemática dos estudos randomizados publicados sobre o uso de FEC no tratamento da neutropenia febril.

Avaliar se a adição de FEC-G e FEC-GM ao tratamento padrão com antibióticos influencia no prognóstico dos pacientes com neutropenia febril pós-quimioterapia.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a influência da adição de FEC-G e FEC-GM aos antibióticos em pacientes com neutropenia febril quanto aos seguintes desfechos clínicos:

Mortalidade geral

Mortalidade relacionada à infecção

Tempo para alta hospitalar

Tempo para recuperação dos neutrófilos.

Tempo para resolução da febre.

Tempo para retirada dos antibióticos.

Efeitos colaterais – dor muscular, reações “*flu-like*” e TVP

2.3. HIPÓTESE

A hipótese nula a ser testada é que a adição de FEC não influencia no prognóstico dos pacientes com neutropenia febril em nenhum dos desfechos clínicos avaliados.



3. MÉTODOS

Revisão sistemática da literatura. Foram utilizados os métodos recomendados pela Colaboração Cochrane (CLARKE & OXMAN, 2000). O projeto de pesquisa deste estudo foi aceito e já publicado na revista da Colaboração (anexo 1) (CLARK, CASTRO, CLARK, 2001).

3.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE ESTUDOS

Foram incluídos os estudos que preenchessem os seguintes critérios de inclusão:

3.1.1. Tipo de estudo

Estudos clínicos randomizados com desenho paralelo que compararam o uso de antibióticos versus antibióticos mais FEC no tratamento da neutropenia febril pós-quimioterapia.

3.1.2. Pacientes

Adultos ou crianças com qualquer tipo de câncer com neutropenia (contagem absoluta de neutrófilos menor que $1 \times 10^9/l$) e febre (temperatura corporal maior que $38.5^{\circ}C$ em uma medida ou maior que $38^{\circ}C$ em pelo menos duas medidas) iniciadas após a quimioterapia.

3.1.3. Intervenções

Comparação de antibióticos versus antibióticos mais FEC.

3.2. BUSCA DE ARTIGOS

Uma busca ampla nas principais bases de dados e em outras fontes foi realizada. A estratégia de busca objetivou sempre ser o mais inclusiva possível. Uma representação processo de busca está representada no fluxograma 1 e os detalhes dos termos de busca utilizados nas bases de dados no anexo 3.

3.2.1. Busca em bases de dados computadorizadas

Bases de dados eletrônicas pesquisadas:

CANCERLIT (*NCI's Bibliographic Literature Database*)

EMBASE (*Excerpta Medica Database*)

LILACS (*Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde*)

MEDLINE (*Medlars On Line*)

SCI (*Science Citation Index*)

The Cochrane Controlled Trials Register (CCTR)

Estratégia de busca em bases de dados:

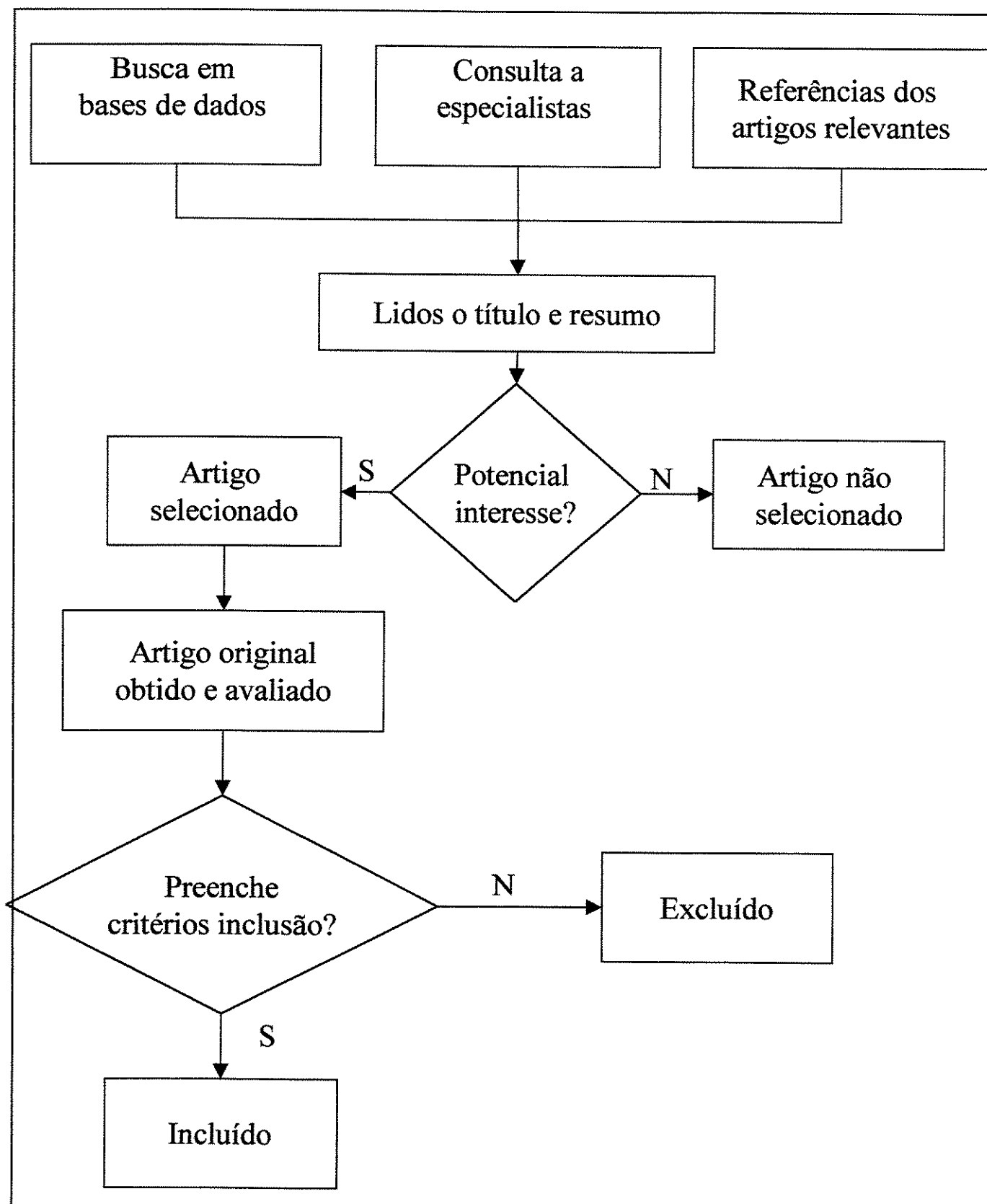
A busca por estudos que preenchessem os critérios de inclusão desta revisão sistemática – estudos clínicos randomizados com desenho paralelo que tenham comparado o uso de ATB + FEC contra ATB apenas- teve basicamente duas partes: Na primeira – estratégia otimizada para identificação de estudos randomizados – utilizou-se uma extensa combinação de termos do tesouro das bases de dados com termos do título e do resumo (palavras do texto) para identificação de ECR. Para o MEDLINE e CANCERLIT foi utilizada a estratégia otimizada para identificação de ECR (DICKERSIN, SCHERER, LEFEBVRE, 1994) recomendada pela Colaboração Cochrane (CLARKE & OXMAN, 2000). Adaptações desta estratégia foram usadas para busca no EMBASE (DICKERSIN,

SCHERER, LEFEBVRE, 1994) e no LILACS (CASTRO, CLARK, ATALLAH, 1999). Esta estratégia tem uma sensibilidade de 87% na identificação de ECR (DICKERSIN, SCHERER, LEFEBVRE, 1994) e é a estratégia de busca de ECR com melhor sensibilidade que se conhece (DICKERSIN, SCHERER, LEFEBVRE, 1994; EGGER, SMITH, ALTMAN, 2001), mas tem a desvantagem de ser pouco específica – menos de 20% dos artigos obtidos são verdadeiramente ECR (DICKERSIN, SCHERER, LEFEBVRE, 1994).

A segunda parte da estratégia de busca – específica para estudos sobre neutropenia febril que utilizaram FEC - consistiu de termos para localizar estudos sobre uso de FEC que tenham incluído a palavra “febre” (ou sua correspondente em inglês ou espanhol) no título, no resumo ou no tesauro.

A combinação destas duas partes forneceu o conjunto de referências que foram consideradas para uma primeira análise.

Uma busca adicional no SCI foi feita, procurando estudos que tenham citado os estudos incluídos. Os detalhes sobre a estratégia de busca e os termos usados em cada base de dados estão descritas no anexo 3.



Fluxograma 1 – Representação esquemática do processo de busca de estudos.

Legendas: S – sim; N- não.

3.2.2. Consulta a especialistas

Especialistas e pesquisadores em oncologia e hematologia foram consultados sobre a existência de estudos não identificados ou não publicados. As coleções pessoais de dois pesquisadores envolvidos neste projeto (Dr. Gary Lyman – *University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, USA* e Dr. Benjamin Djulbegovic – *H Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa, FL, USA*) foram pesquisadas.

3.2.3. Referências de artigos relevantes

As referências de artigos relevantes foram pesquisadas. Todos os artigos listados que pudessem preencher os critérios de inclusão foram obtidos para análise.

Consideramos como artigos relevantes os estudos selecionados como de potencial interesse e as diretrizes clínicas de entidades representativas como a ASCO e Immunocompromised Host Society.

3.2.4. Pesquisa em resumos de congressos científicos relevantes

Os anais dos congressos da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) e da *American Society of Hematology* (ASH) foram revistos manualmente dos anos 1985 a 2001.

Dois revisores (OACC e Dr. Aldemar Araújo Castro – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo-SP) reviram a lista de referências e selecionaram os estudos incluídos independentemente.

3.3. ANÁLISE DAS REFERÊNCIAS OBTIDAS NA BUSCA DE ESTUDOS

Todas as referências recuperadas pelas estratégias de busca tiveram seu título e resumo lidos por dois pesquisadores (OACC e Dr. Aldemar Araújo Castro – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo-SP). Caso houvesse qualquer indicativo, por menor que fosse, que uma referência pudesse preencher os critérios de inclusão deste estudo, esta foi incluída numa lista de estudos selecionados. Todas as referências selecionadas como sendo de potencial interesse tiveram o correspondente artigo original obtido. Cada um destes artigos foi lido pelos pesquisadores que avaliaram se este preenchia ou não os critérios de inclusão.

Caso o artigo preenchesse os critérios de inclusão, era separado para que seus dados fossem extraídos. Caso o artigo não preenchesse os critérios, era excluído desta revisão e as razões de sua exclusão listadas.

3.4. EXTRAÇÃO DE DADOS

Para cada artigo incluído uma análise cuidadosa e uma leitura atenta foi feita com vistas à extração de dados.

Um formulário específico para extração de dados (anexo 4) foi elaborado e submetido a um pré-teste com três estudos da mesma área, mas não incluídos nesta revisão. Durante o pré-teste não se detectou nenhuma falha ou ambigüidade no formulário e o mesmo foi aprovado para uso na pesquisa principal.

Os dados de cada estudo incluído foram extraídos independentemente por dois revisores (OACC e Prof. Dr. Benjamin Djulbegovic, *H Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Tampa, FL, USA*). O nome do primeiro autor e o ano de publicação foram usados como identificador do estudo. Todos os dados foram extraídos diretamente dos artigos publicados ou calculados a partir das informações disponíveis.

De cada estudo, foram extraídos dados gerais, características metodológicas e as variáveis de estudo. Atenção especial foi dada aos aspectos metodológicos ligados empiricamente a tendenciosidades (EGGER, SMITH, ALTMAN, 2001) – método de randomização, método de mascaramento da sequência de alocação, se o estudo era duplo cego, se houve uso de placebo, se a análise foi por intenção de tratamento, se houve descrição das perdas de pacientes no estudo, se houve cálculo do tamanho da amostra, se o estudo foi multicêntrico e qual o patrocinador do estudo.

Detalhes referentes à randomização foram extraídos e duas classificações foram feitas – quanto ao método de randomização e quanto ao método de mascaramento da sequência de alocação de pacientes. A randomização foi considerada adequada se houvesse no artigo a descrição de um método que não permitisse aos pesquisadores saber de antemão a sequência de randomização, como por exemplo o uso de tabelas de números randômicos, sequências de números geradas por computador e uso de envelopes selados embaralhados (JUNI, ALTMAN, EGGER 2001). O mascaramento da sequência de alocação foi considerado adequado se não permitia aos pesquisadores saber de antemão para qual braço o próximo paciente seria randomizado, como por exemplo o uso de central de randomização, uso de envelopes selados e uso de frascos codificados (JUNI, ALTMAN, EGGER 2001; STERNE, EGGER, SMITH 2001).

Uma análise de subgrupos foi planejada para ser executada de acordo com o tipo de FEC utilizado, tipo de neoplasia (hematológica e sólida) critérios utilizados para alta hospitalar do paciente, uso em adultos e crianças, contagem de neutrófilos à admissão e de acordo com as principais características metodológicas ligadas a tendenciosidades.

Caso uma determinada variável de interesse não fosse relatada diretamente pelos autores, uma extração de dados adicionais foi feita com vistas a encontrar elementos que permitissem o cálculo desta variável. Por exemplo: se um estudo não relatasse diretamente o número de eventos ocorridos nos grupos, mas houvesse um gráfico de onde este dado pudesse ser extraído, assim foi feito.

Os dados foram extraídos dos artigos publicados e não houve tentativa de contactar os autores sobre dados não publicados.

3.4.1. Variáveis estudadas

Desfechos clínicos dicotômicos:

Mortalidade geral.

Mortalidade relacionada à infecção.

Eventos adversos – dor muscular, dor óssea, reações “*flu-like*” e TVP.

Desfechos clínicos quantitativos relativos ao tempo decorrido para um evento (sobrevivência):

Tempo para alta hospitalar.

Tempo para a recuperação dos neutrófilos.

Tempo para resolução da febre.

Tempo para retirada dos antibióticos.

Variáveis utilizadas nas análises de subgrupos

Participantes: crianças e adultos

Tipo de tumor: neoplasia hematológica (linfomas, leucemias e mieloma múltiplo) ou sólida.

Critério diagnóstico de neutropenia (contagem de neutrófilos).

FEC utilizado.

Critérios para alta hospitalar – tempo afebril e número de neutrófilos.

Adequação dos métodos de randomização.

Adequação do mascaramento da sequência de alocação.

Estudo duplo cego.

Análise por intenção de tratamento.

Uso de placebo.

Fonte de financiamento.

Cálculo do tamanho da amostra.

Descrição das perdas de pacientes.

Estudo multicêntrico.

3.5. ANÁLISE E APRESENTAÇÃO DOS DADOS

A análise foi feita com base em nossa hipótese nula que a adição de FEC aos antibióticos não altera os resultados do tratamento da neutropenia febril. No teste de hipóteses foi considerado um nível de significância $\alpha=0.05$ para a rejeição da hipótese nula.

A análise dos dados foi realizada no programa estatístico Review Manager 4.1 (*Cochrane Collaboration Software*).

3.6. META-ANÁLISE

Meta-análise é uma técnica estatística que permite a combinação de resultados de vários estudos em um único sumário estatístico (DEEKS & ALTMAN, 2001). Basicamente a meta-análise é um processo de dois estágios: primeiro um sumário estatístico é calculado para cada estudo; então é realizada uma média ponderada destes resultados, que é o sumário do efeito final do tratamento (DEEKS & ALTMAN, 2001). A meta-análise pode ser realizada para vários tipos de dados, entre eles: Risco Relativo (RR), Risco Absoluto (RA), Odds Ratio (OR), Hazard Ratio (HR) e médias.

3.6.1. Meta-análise de desfechos clínicos dicotômicos

A meta-análise das variáveis dicotômicas – mortalidade geral, relacionada à infecção e efeitos adversos - pode ser realizada de acordo com diversos métodos e o resultado pode ser expresso como RR ou OR, entre outras medidas. O mais utilizado em meta-análise é o OR, que pode, entretanto superestimar o resultado, especialmente quando a proporção de eventos nos grupos estudados é grande. Porém quando o número de eventos é pequeno, o OR e o RR praticamente se equivalem (DEEKS & ALTMAN, 2001). Se os resultados de OR e RR forem equivalentes nesta meta-análise, os dados serão apresentados como OR. Caso existam diferenças, ambos serão mostrados.

A meta-análise de OR de i estudos é feita através da fórmula $OR = \frac{\sum (1/Var_i \times OR_i)}{\sum (1/Var_i)}$, que combina os resultados de cada estudo em um único sumário estatístico, ponderando cada estudo por sua variância (DEEKS & ALTMAN, 2001).

A fórmula da meta-análise de RR é bastante similar $RR = \frac{\sum (1/Var_i \times RR_i)}{\sum (1/Var_i)}$.

3.6.2. Meta-análise dos desfechos clínicos quantitativos relativos ao tempo para um desfecho clínico (sobrevida)

A meta-análise das variáveis quantitativas relativas ao tempo para um desfecho clínico (análise de sobrevida) – neste estudo tempo para alta hospitalar, tempo para recuperação dos neutrófilos, tempo para resolução da febre, tempo para retirada dos antibióticos – deve ser feita utilizando-se preferencialmente HR (DEEKS & ALTMAN, 2001; GREEN *et al.* 2002).

A meta-análise do HR de i estudos é feita através da fórmula $HR = \exp \left[\frac{\sum (1/Var_i \times \ln(HR_i))}{\sum 1/Var_i} \right]$ que combina o resultado do HR de cada estudo, ponderado pelo inverso da variância.

Quando o HR não é fornecido no estudo, é possível realizar seu cálculo indiretamente. Através dos métodos descritos por PARMAR, calcula-se o somatório do número de eventos observados menos o número de eventos esperados ($O - E$) e a variância de cada estudo a partir de vários parâmetros diferentes (PARMAR, TORRI, STEWART, 1998). Assim, o cálculo do HR de cada estudo pode ser feito e conseqüentemente a meta-análise também.

Este método (PARMAR, TORRI, STEWART, 1998) tem sido usado em várias meta-análises, como por exemplo as de Green *et al* (GREEN *et al.* 2001) e Djulbegovic *et al.* (DJULBEGOVIC *et al.*, 2001) com sucesso. O método de Parmar para o cálculo indireto do HR em meta-análise (PARMAR, TORRI, STEWART, 1998) teve sua fidedignidade testada contra várias meta-análises de dados individuais de pacientes e obteve basicamente os mesmos resultados destas (TIERNEY *et al.* 2001).

3.6.3. Análise de heterogeneidade

Um problema comum e que pode mesmo invalidar os resultados de uma meta-análise é o problema da heterogeneidade entre os estudos (THOMPSON, 2001). Os estudos podem ser diferentes do ponto de vista clínico – não terem utilizados os mesmos pacientes, as mesmas intervenções, etc. (SUTTON *et al.*, 2000). Podem também ser estatisticamente diferentes, se os resultados dos estudos (OR, RR, HR, etc.) e seus respectivos intervalos de confiança diferem entre si estatisticamente (SUTTON *et al.*, 2000; THOMPSON, 2001). Entre os testes estatísticos de heterogeneidade mais usados estão o qui-quadrado (DERSIMONIAN & LAIRD, 1986) e o método do “*Funnel Plot*” (EGGER *et al.*, 1997). Caso se detecte heterogeneidade entre os estudos e esta não possa ser explicada por diferenças clínicas, frequentemente é inadequado realizar a meta-análise (SUTTON *et al.*, 2000; THOMPSON, 2001).

Quando há heterogeneidade em meta-análise, deve-se buscar o motivo pelo qual ela ocorreu (THOMPSON, 2001). Deve-se investigar as influências de possíveis diferenças clínicas entre estudos, mais que apenas confiar no teste de heterogeneidade

(THOMPSON, 2001). Várias estratégias podem ser usadas (SUTTON *et al.*, 2000), sendo uma das mais usadas realizar análises sucessivas excluindo e incluindo estudos de acordo com suas características, sempre na busca de uma explicação (CLARKE & OXMAN, 2002). Outra abordagem defendida por alguns autores quando há heterogeneidade entre os estudos, é o uso de cálculos que usam o chamado “modelo randômico” para combinar os estudos na meta-análise (DEEKS & ALTMAN, 2001). Porém, não há consenso sobre se é realmente adequado usá-lo nestes casos (DEEKS & ALTMAN, 2001; THOMPSON & POCKOCK, 1991).

Para avaliar a adequação estatística de se realizar as meta-análises desta revisão sistemática, foi utilizado o método do qui-quadrado (DERSIMONIAN & LAIRD, 1986) e do “*Funnel Plot*” (EGGER *et al.*, 1997) na detecção de heterogeneidade.

Quando houve heterogeneidade estatística, uma possível explicação foi intensamente buscada. Se uma causa plausível fosse encontrada, uma análise separando as possíveis causas foi feita e a devida explicação fornecida. Se nenhuma explicação possível para a heterogeneidade pudesse ser encontrada e a heterogeneidade fosse causada por dados com direção divergente (i.e. dados favorecendo um ou outro tratamento), a meta-análise não foi feita.

Nesta revisão a preferência foi sempre tentar encontrar explicações para possíveis heterogeneidades através das características dos estudos ou dos pacientes incluídos. Não utilizamos métodos com modelo randômico na análise de heterogeneidade.



4. RESULTADOS

4.1. DESCRIÇÃO DOS ESTUDOS

No total, quase 9000 referências foram analisadas. A figura 1 apresenta uma descrição detalhada do processo de busca de estudos. Quarenta e quatro referências foram selecionadas como de potencial interesse e os artigos originais foram obtidos e lidos. Destas, 22 foram excluídas por várias razões (quadro 1) (BALCERSKA *et al.*, 1995; BEVERIDGE *et al.*, 1999; FENG & ZHOU, 1998; FENGYI & LIQIANG, 1998; GEBBIA *et al.*, 1994; GUNAY *et al.*, 1998; HERRMANN *et al.*, 1990; KAKU *et al.*, 1993; KAWA *et al.*, 1999; KOTAKE *et al.*, 1999; MICHON *et al.*, 1998; MORIYAMA *et al.*, 1993; MOTOYOSHI *et al.*, 1986; NAKAJIMA *et al.*, 1995; OHNO *et al.*, 1997; OSHITA *et al.*, 2000; SCHRODER *et al.*, 1999; SODA *et al.*, 1996; TORRECILLAS *et al.*, 1998; VAN PELT *et al.*, 1997; YALCIN *et al.*, 1996; YAMAZAKI *et al.*, 1989).

Vinte e dois ECR preencheram os critérios de inclusão (ANAISSIE *et al.*, 1996; ARNBERG *et al.*, 1998; AVILES *et al.*, 1996; BIESMA *et al.*, 1990; BODEY *et al.*, 1994; GARCIA-CARBONERO *et al.*, 1999a; GARCIA-CARBONERO *et al.*, 1999b; GARCIA-CARBONERO *et al.*, 2001; LOPEZ-HERNANDEZ *et al.*, 2000; MAHER *et al.*, 1994; MAYORDOMO *et al.*, 1992; MAYORDOMO *et al.*, 1993; MAYORDOMO *et al.*, 1995; MITCHELL *et al.*, 1997; MONTALAR *et al.*, 1998; RAVAUD *et al.*, 1995; RAVAUD *et al.*, 1998; RIIKONEN *et al.*, 1994; UYL-DE GROOT *et al.*, 1997; VELLENGA, *et al.*, 1996a; VELLENGA, *et al.*, 1996b; YOSHIDA *et al.*, 1999).

Destes vinte e dois, nove eram publicações duplicadas ou resumos com resultados precoces (BODEY *et al.*, 1994; GARCIA-CARBONERO *et al.*, 1999a; GARCIA-CARBONERO *et al.*, 1999b; HARTMANN *et al.*, 1996; MAYORDOMO, *et al.*, 1992; MAYORDOMO, *et al.*, 1993; RAVAUD *et al.*, 1995; UYL-DE GROOT *et al.*, 1997; VELLENGA, *et al.*, 1996a).

Quatorze estudos originais preencheram os critérios de inclusão – estudos randomizados, com desenho paralelo que comparam o uso de antibióticos versus antibióticos mais FEC. Ao todo, 1569 pacientes foram incluídos nestes estudos. Os detalhes relacionados às características individuais dos estudos incluídos, estão descritos no quadro 2. Um destes ECR foi publicado em forma de resumo apenas (MONTALAR *et al.*, 1998) e

nenhuma informação sobre os desfechos clínicos estava disponível. Houve duas tentativas de contatar os autores deste estudo por carta e correio eletrônico, mas não houve resposta. Ele foi então excluído da análise. Este estudo contém 51 pacientes e sua inclusão teria baixo potencial de mudar os resultados.

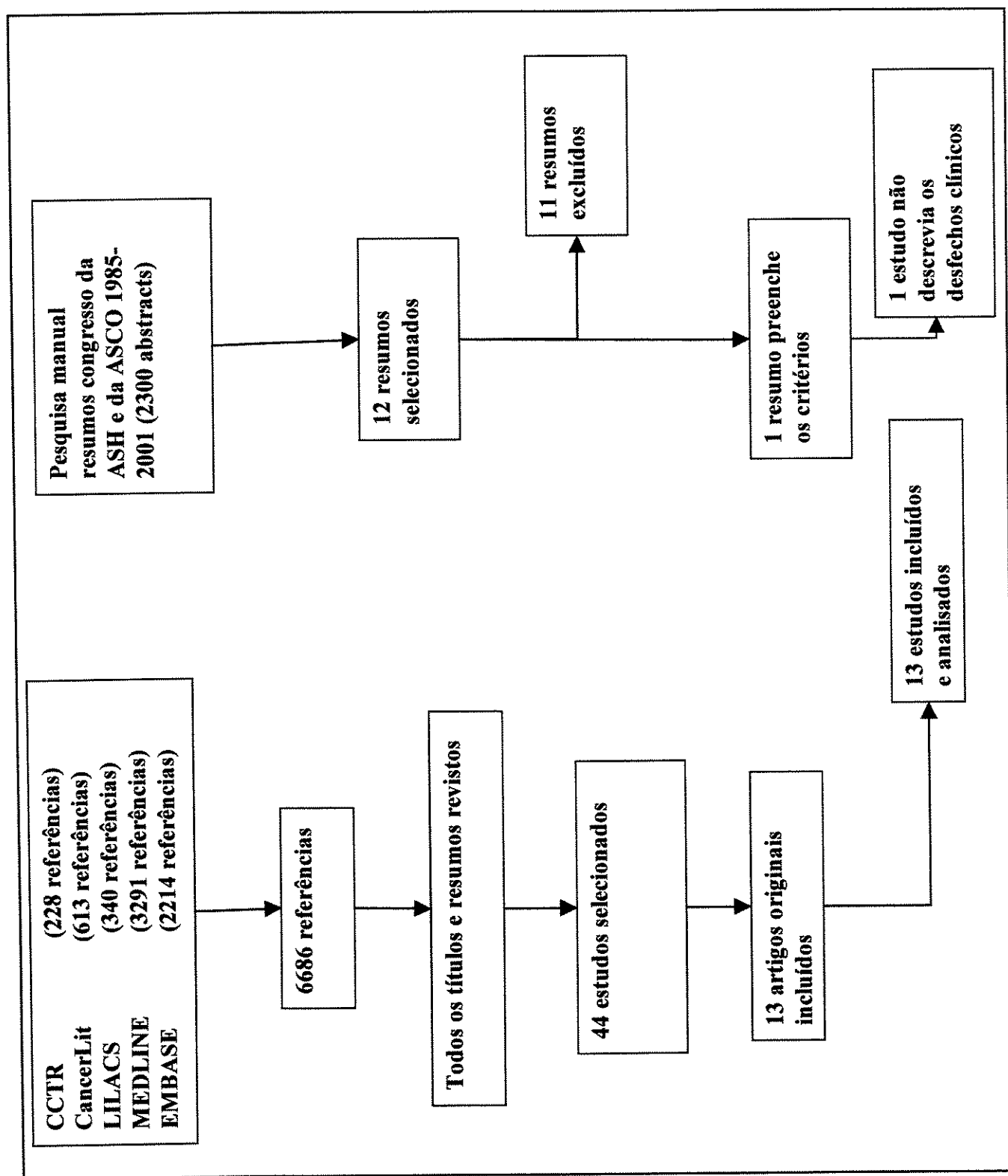


Fig 1 – Representação esquemática do resultado da busca de estudos

Quadro 1 – Estudos excluídos e razão para exclusão

Estudo	Razões da exclusão
Balcerska 1995	Não randomizado
Beveridge 1999	Estudou pacientes sem febre; não teve grupo controle sem FEC
Feng 1998	Estudo com desenho tipo cruzado
Fengyi 1998	Estudo com desenho tipo cruzado
Gebbia 1994	Incluiu pacientes não neutropênicos. O tratamento começou imediatamente após a quimioterapia
Gunay 1998	Não randomizado
Herrmann 1990	Não randomizado
Kaku 1993	Pacientes com neutropenia febril eram randomizados para receber ou não FEC após o próximo ciclo de quimioterapia em caráter preventivo
Kawa 1999	Randomizou pacientes para receber FEC antes ou após a neutropenia se iniciar
Kotake 1999	Não randomizado
Michon 1998	Não incluiu pacientes com neutropenia febril
Moriyama 1993	Não randomizado
Motoyoshi 1986	Estudo com desenho tipo cruzado
Nakajima 1995	Incluiu pacientes com infecção documentada que não estavam neutropênicos
Ohno 1997	Incluiu pacientes não neutropênicos. O tratamento começou imediatamente após a quimioterapia.
Oshita 2000	Pacientes foram randomizados para receber FEC após o início de monocitopenia ou neutropenia
Schroder 1999	Não randomizado
Soda 1996	Pacientes randomizados para receber FEC antes ou após o início da neutropenia
Torrecillas 1998	Pacientes foram randomizados para quando parar o uso de FEC
van Pelt 1997	Pacientes não neutropênicos
Yalcin 1996	Não randomizado
Yamazaki 1989	Pacientes não neutropênicos

Quadro 2 - Características dos estudos incluídos

Autor	Tu	Neut	Pac	ATB	FEC	Via	Dose	Alta-afebril a	Alta-neut
Anaïssie	M	1	A	Ticarcilina + Netilmicina	GM	IV	3	n/a	n/a
Amberg	M	1	A	Vários	GM	SC	5.5	n/a	n/a
Aviles	H	0.1	A	Amicacina + Ceftazidime	G	SC	5	n/a	n/a
Biesma	M	1	A	Tobramicina + Cefuroxime	GM	IV	2.8	48	n/a
Garcia-carbonero	M	0.5	A	Amicacina + Ceftazidime	G	SC	5	48	1000
Lopes-Hernandez	H	0.5	M	Amicacina + Ceftriaxone	G	SC	5	n/a	n/a
Maher	M	1	A	Piperacilina + Tobramicina	G	SC	12	96	500
Mayordomo	M	0.5	A	Amicacina + Ceftazidime	G/GM	IV	5	48	1000
Mitchell	M	0.5	C	Gentamicina + Piperacilina + Fluoxacilina OU Gentamicina + Imipenen + Cilastatina	G	IV	5	72	200
Ravaud	S	1	A	Amicacina + Ceftriaxone OU Piperacilina + Ofloxacin	GM	SC	5	24	1000
Riikonen	M	0.2	C	Imipenen + Cilastatina	GM	IV	5	72	500
Vellenga	M	0.5	A	Vários	GM	SC	5	72	1000
Yoshida	H	1	A	Flomoxef sódico + Tobramicina	G	IV	Variável	n/a	n/a

Legendas: Tu – tipo de tumor; Neut – número mínimo de neutrófilos na inclusão ($\times 10^9/l$); Pac – pacientes; ATB – antibióticos; Alta afebril a - tempo mínimo sem febre para receber alta; Alta – neut- contagem mínima de neutrófilos para receber alta ($\times 10^9/l$); M – misto; H – hematológico; S – sólido; A – adultos; C – crianças; IV – intravenoso; SC – sub-cutâneo; n/a – não avaliável ou indisponível; Dose – expressa em Mcg/Kg/dia

Seis ECR descreviam os efeitos do FEC-G e seis do FEC-GM. O décimo terceiro estudo (MAYORDOMO, *et al.*, 1995) randomizou pacientes para FEC-G, FEC-GM ou placebo, num ECR de três braços. Duas estratégias diferentes foram usadas para incluir este estudo na meta-análise: primeiro cada FEC foi analisado em separado com o grupo controle. Na segunda análise, ambos os braços com tratamento ativo foram combinados em um só e comparado com o grupo controle. As duas análises chegaram virtualmente aos mesmos resultados na meta-análise. A descrição de resultados corresponde aos resultados obtidos com o segundo método. Os resultados utilizando a comparação individual de cada FEC versus placebo pode ser vista na análise de subgrupo de acordo com o FEC (seção 4.4.7).

Seis estudos incluíram pacientes com contagem de neutrófilos menor que $1 \times 10^9/l$, cinco incluíram pacientes com menos que $0,5 \times 10^9/l$, um com menos que $0,2 \times 10^9/l$ e um com menos de $0,1 \times 10^9/l$. Dez artigos avaliaram adultos, dois crianças e um incluiu ambos. Três artigos incluíram pacientes com neoplasia hematológica apenas, um apenas com tumores sólidos e nove artigos incluíram pacientes com os dois tipos de tumor.

4.2. RANDOMIZAÇÃO DE PACIENTES VERSUS EPISÓDIOS

Um problema particular em estudos de neutropenia febril é a múltipla inclusão de pacientes que são re-randomizados em diferentes episódios (PAESMANS, 1998) e cada episódio analisado em separado como um evento diferente. Esta prática tem potencial de enviesar os resultados, por conta de uma possível dependência de resultados dos eventos passados (PAESMANS, 1998; SCHAISON *et al.*, 1998). Pacientes que já tenham desenvolvido um episódio de neutropenia são mais suscetíveis a desenvolver outro, o que pode violar a pressuposição de independência de eventos na randomização (HOZO *et al.*, 2002). Quatro estudos (ANAISSE *et al.*, 1996; LOPEZ-HERNANDEZ *et al.*, 2000; MITCHELL *et al.*, 1997; RIIKONEN *et al.*, 1994) permitiram a re-randomização de pacientes. Estes estudos analisaram 384 episódios e são responsáveis por um quarto do total de pacientes e eventos incluídos na meta-análise. Como era impossível extrair os números dos estudos por paciente e esta prática é permitida pela *The Immunocompromised Host*

Society (IMMUNOCOMPROMISED HOST SOCIETY, 1990), estes artigos foram incluídos na análise. Um estudo matemático para avaliar se a suposição de independência estaria violada neste estudo foi realizada. No apêndice 5 consta um artigo, ainda em processo de publicação, que avalia esta questão. A conclusão é que neste caso a independência não foi violada (HOZO *et al.*, 2002) e não houve introdução de viés na meta-análise. De acordo com a estimativa deste modelo, os resultados teriam sido alterados em menos de 2% ao se permitir a re-randomização.

4.3. QUALIDADE METODOLÓGICA

Os detalhes da qualidade metodológica dos estudos incluídos estão apresentados no quadro 3.

Sete dos estudos descreveram um método adequado de geração da sequência de alocação na randomização e cinco um método adequado de mascaramento da sequência de alocação. Seis estudos eram duplo-cegos e sete controlados com placebo. Análise por intenção de tratamento foi feita em nove artigos. Sete estudos eram multicêntricos.

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado em seis estudos, mas em um deles (RAVAUD *et al.* 1998) o tamanho de amostra não foi atingido. O menor tamanho de amostra suficiente para detectar a diferença esperada pelos autores foi de 140 (VELLENGA *et al.*, 1996). Dentre os treze estudos, apenas seis incluíram este número de pacientes.

Apenas dois estudos tiveram tanto um método de randomização adequada quanto o mascaramento da sequência de alocação. Apenas um dos estudos (RIIKONEN *et al.* 1994) foi claramente feito sem financiamento da indústria.

Nenhum dos estudos preenche todos os critérios de boa qualidade metodológica (EGGER, SMITH, ALTMAN, 2001) e todos podem estar sujeitos a tendenciosidades.

Devido à diversidade dos problemas metodológicos encontrados, fica comprometida qualquer tentativa de classificar os estudos de acordo com sua qualidade metodológica. As análises de subgrupos a serem apresentadas serão feitas de acordo com

cada uma das características metodológicas. Serão feitas as análises para cada característica considerada como “positiva”, isto é, aquelas que de acordo com a literatura mostram-se capazes de evitar a introdução de tendenciosidades – método adequado de randomização, duplo-cego, cálculo do tamanho da amostra, fonte de financiamento independente da indústria, etc (CLIFFORD, BARROWMAN, MOHER, 2002; EGGER, SMITH, ALTMAN, 2001).

Quadro 3: Características metodológicas dos estudos incluídos

Autor	Ano	Num FEC /Num cont	Re-ran	Ran	Mas seq	Duplo- Cego	Perd	Err o α	Err o β	IT	PI	Mul	Patr
Anaissie	1996	50 / 50	S	A	D	N	S	N	N	S	N	N	Industria- Sandoz
Arnberg	1998	14 / 15	N	D	D	S	S	N	N	S	S	N	Misto
Aviles	1996	61 / 58	N	A	A	N	S	N	N	N	N	N	Duvidoso
Biesma	1990	15 / 15	N	D	D	S	S	N	N	N	S	N	Industria- Sandoz
Garcia- carbonero	2001	104 / 99	N	A	A	N	S	S	S	S	N	S	Misto
Lopes- Hernandez	2000	21 / 19	S	A	D	N	S	N	N	N	N	N	Duvidoso
Maher	1994	109 / 107	N	D	A	S	S	S	S	S	S	S	Industria- AMGEN
Mayordomo	1995	78 (39*- 39*) / 43	N	D	A	N	S	S	S	S	S	N	Indústria
Mitchell	1997	94 / 92	S	D	A	S	S	S	S	S	S	S	Indústria- AMGEN
Ravaud #	1998	34 / 34	N	D	D	N	S	S	S	S	N	S	Indústria - Schering Plough
Riikonen	1994	28 / 30	S	A	D	S	S	N	N	N	S	S	Acadêmico
Vellenga	1996	65 / 69	N	A	D	S	S	S	S	S	S	S	Misto
Yoshida	1999	106 / 108	D	A	D	N	S	N	N	S	N	S	Duvidoso

Legendas: Num – número de pacientes; Cont – controles; Re-ran – re-randomização permitida; Ran – randomização; Mas seq- mascaramento da sequência de randomização; Perd – perdas descritas; Err – Erro; α – alfa; β – beta; IT – intenção de tratamento; PI – placebo; Mul – Multicêntrico; Patr – patrocinador; S – sim; N – não; A – adequada; D – duvidosa; * grupo G 39 e grupo GM 39; # tamanho da amostra não atingido.

4.4. META-ANÁLISE

A meta-análise incluiu 13 ECR, com um total de 1518 pacientes. Destes, 779 receberam FEC e 739 eram controles (receberam placebo ou antibióticos apenas). Nem todos os artigos permitiram extração de dados para todas as variáveis desejadas. O quadro 4 mostra uma descrição detalhada das variáveis extraídas de cada artigo.

Os resultados obtidos na meta-análise de variáveis dicotômicas usando-se OR ou RR foram praticamente os mesmos. Como programado, apenas os OR serão mostrados.

Quadro 4 – Desfechos clínicos avaliáveis por estudo

Autor	Desfechos clínicos avaliáveis
Anaissie 1996	Mortalidade geral, tempo de hospitalização, mortalidade relacionada à infecção
Arnberg 1998	Mortalidade geral, trombose venosa profunda, reações “flu-like
Aviles 1996	Mortalidade geral , mortalidade relacionada à infecção
Biesma 1990	Mortalidade geral , mortalidade relacionada à infecção, trombose venosa profunda
Garcia-Carbonero2001	Mortalidade geral, mortalidade relacionada à infecção, tempo de hospitalização, tempo para recuperação dos neutrófilos, trombose venosa profunda
Lopez-Hernandez 2000	Mortalidade geral, mortalidade relacionada à infecção
Maher 1994	Mortalidade geral, reações “flu-like”, tempo de hospitalização, tempo para recuperação dos neutrófilos
Mayordomo 1995	Mortalidade geral, reações “flu-like”, mortalidade relacionada à infecção , tempo de hospitalização, tempo para recuperação dos neutrófilos
Mitchell 1997	Mortalidade geral , tempo de hospitalização, tempo para recuperação dos neutrófilos
Ravaud 1998	Mortalidade geral, tempo para recuperação dos neutrófilos, reações “flu-like”, mortalidade relacionada à infecção
Riikonen 1994	Mortalidade geral, reações “flu-like”, mortalidade relacionada à infecção , tempo de hospitalização
Vellenga 1996	Mortalidade geral, reações “flu-like”, mortalidade relacionada à infecção , tempo de hospitalização, trombose venosa profunda
Yoshida 1999	Tempo de hospitalização

4.4.1. Mortalidade geral

Dados sobre mortalidade geral puderam ser extraídos de 12 ECR com 1303 pacientes (fig 2). Houve 34 mortes entre 670 pacientes randomizados para FEC e 45 entre os 633 randomizados para o grupo controle. A meta-análise mostrou uma tendência a beneficiar os pacientes que receberam FEC, mas não houve significância estatística [OR= 0,68; IC 95%= 0,43 a 1,08; p=0,1]. Não houve heterogeneidade no teste de qui-quadrado [χ^2 = 6,27; graus de liberdade (gl)= 9; p=0,51].

A tendência a benefício com uso de FEC desaparece completamente quando é excluído o estudo publicado por Aviles *et al.* (AVILES *et al.*, 1996) (fig 3) [OR= 0,87; IC 95%= 0,51 a 1,49; p = 0,6]. Este estudo incluiu somente pacientes com doença hematológica e teve uma maior incidência de mortes no grupo controle - 23% dos pacientes (15/61) morreram, quando comparados aos outros estudos. Estas 15 mortes representam 33% (15/45) do total de mortes nos grupos controle de todos os estudos, mas o total de pacientes deste estudo representa apenas 8% do total de pacientes no grupo controle em todos os estudos.

Comparação: FEC + ATB versus ATB **Desfecho clínico: mortalidade geral**

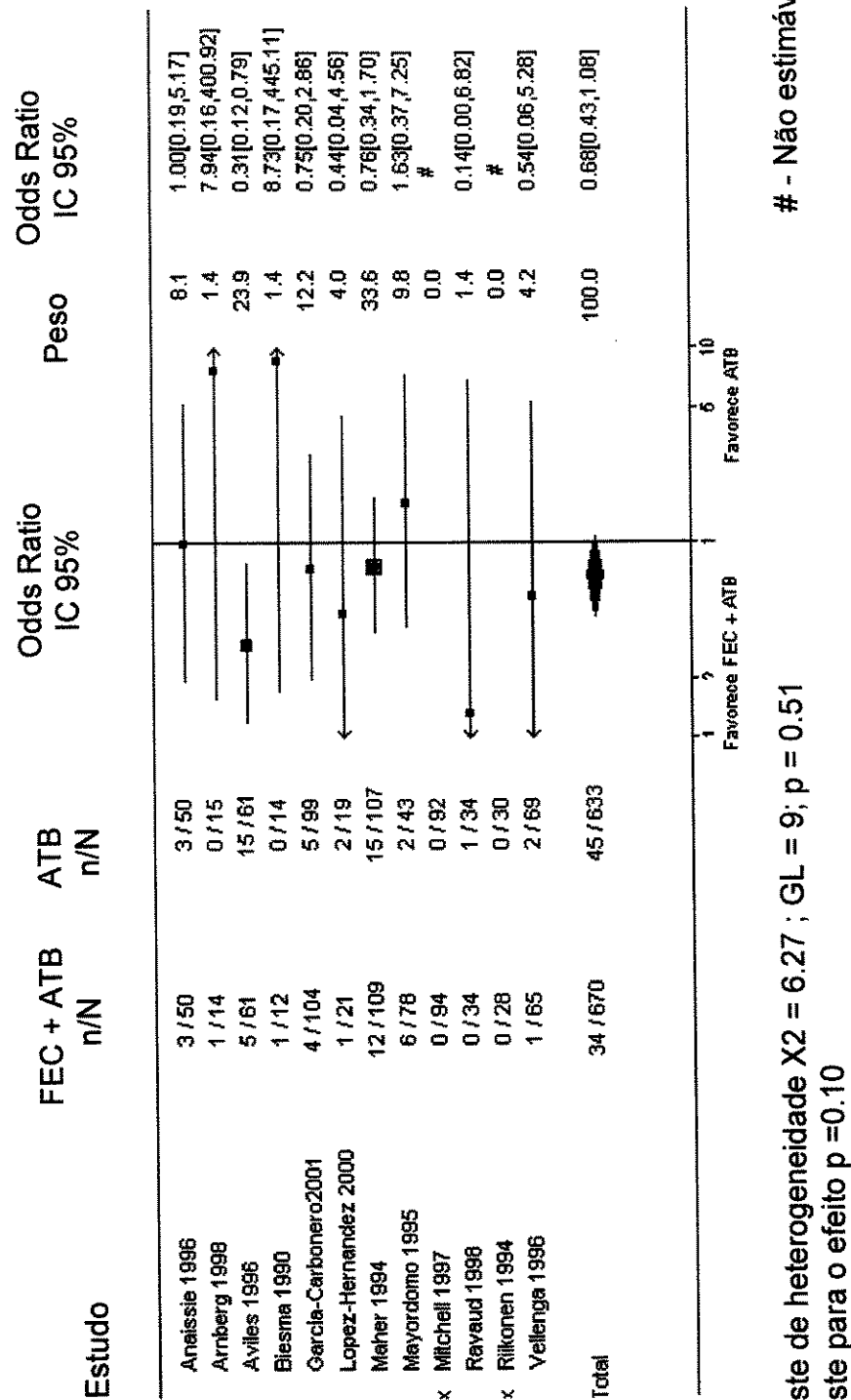
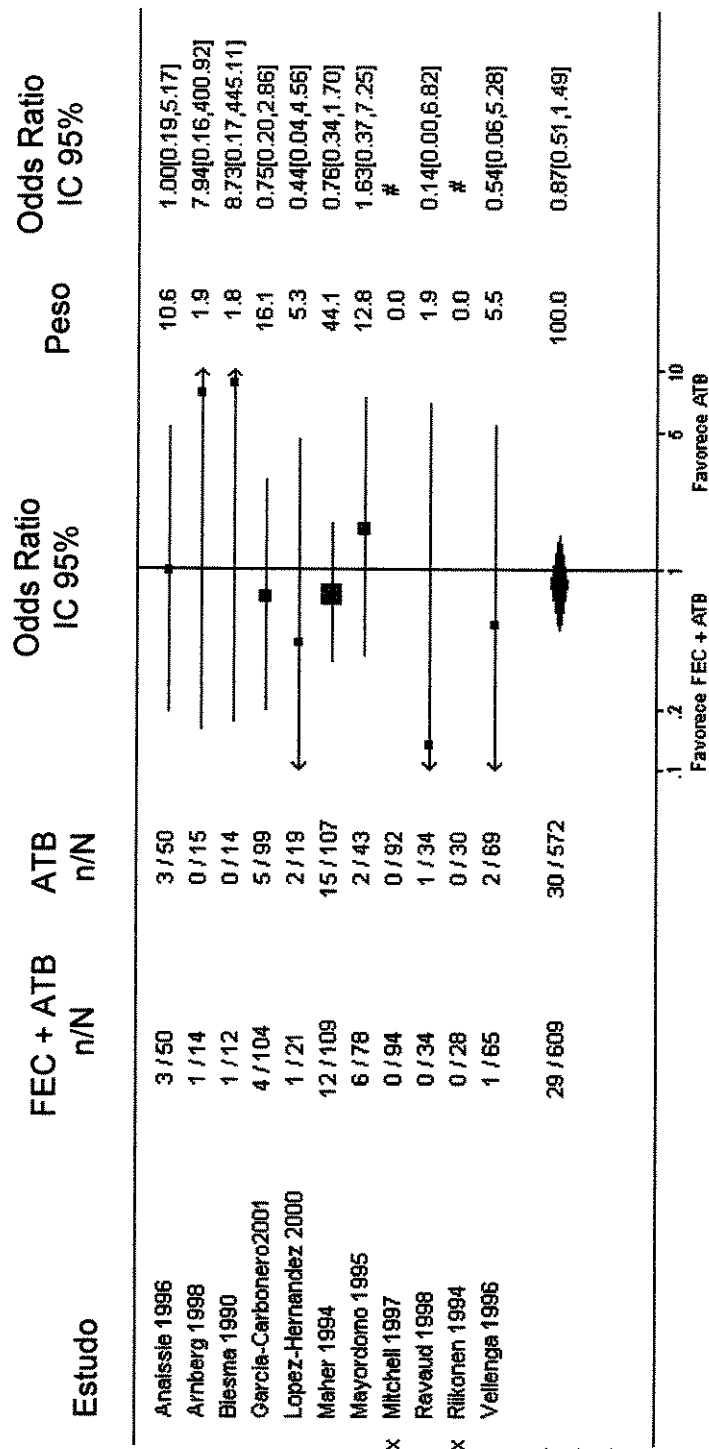


Fig 2 – Efeito da adição de FEC na mortalidade de pacientes com neutropenia febril

Comparação: FEC + ATB versus ATB

Desfecho clínico: mortalidade geral após a exclusão do estudo de Aviles *et al*



Teste de heterogeneidade $X^2 = 4.75$; $GL = 8$; $p = 0.78$

Teste para o efeito $p = 0.6$

- Não estimável

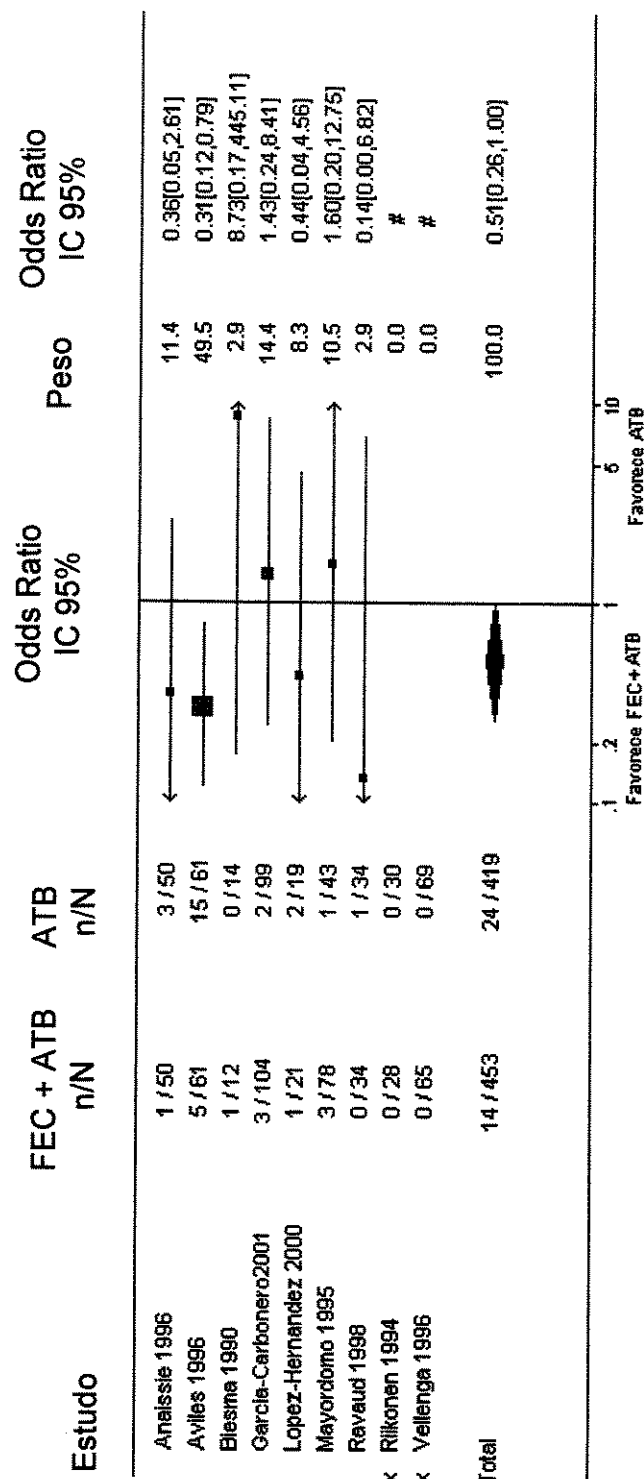
Fig 3 – Efeito da adição de FEC na mortalidade de pacientes com neutropenia febril após a exclusão do estudo de Aviles *et al*

4.4.2. Mortalidade relacionada à infecção

Dados referentes à mortalidade relacionada à infecção puderam ser extraídos de nove estudos com 872 pacientes (fig 4). Houve 14 mortes relacionadas à infecção entre os 453 pacientes randomizados para FEC e 24 entre os 419 randomizados para o grupo controle. A meta-análise mostrou benefício marginalmente significativo em favor do uso de FEC [OR= 0,51; IC95% = 0,26 a 1,00; p=0,05]. Não houve heterogeneidade na análise [X²= 6,16; gl=6; p= 0,4].

Este benefício também desaparece por completo quando nós excluimos o estudo de Aviles *et al.* (AVILES *et al.*, 1996) (fig 5) [OR= 0,85; IC95% = 0,33 a 2,20; p= 0,7]. Para esta variável, o impacto deste estudo na meta-análise foi ainda maior: 62% (15/24) dos eventos no grupo controle ocorreram neste estudo.

Comparação: FEC + ATB versus ATB **Desfecho clínico: mortalidade relacionada à infecção**

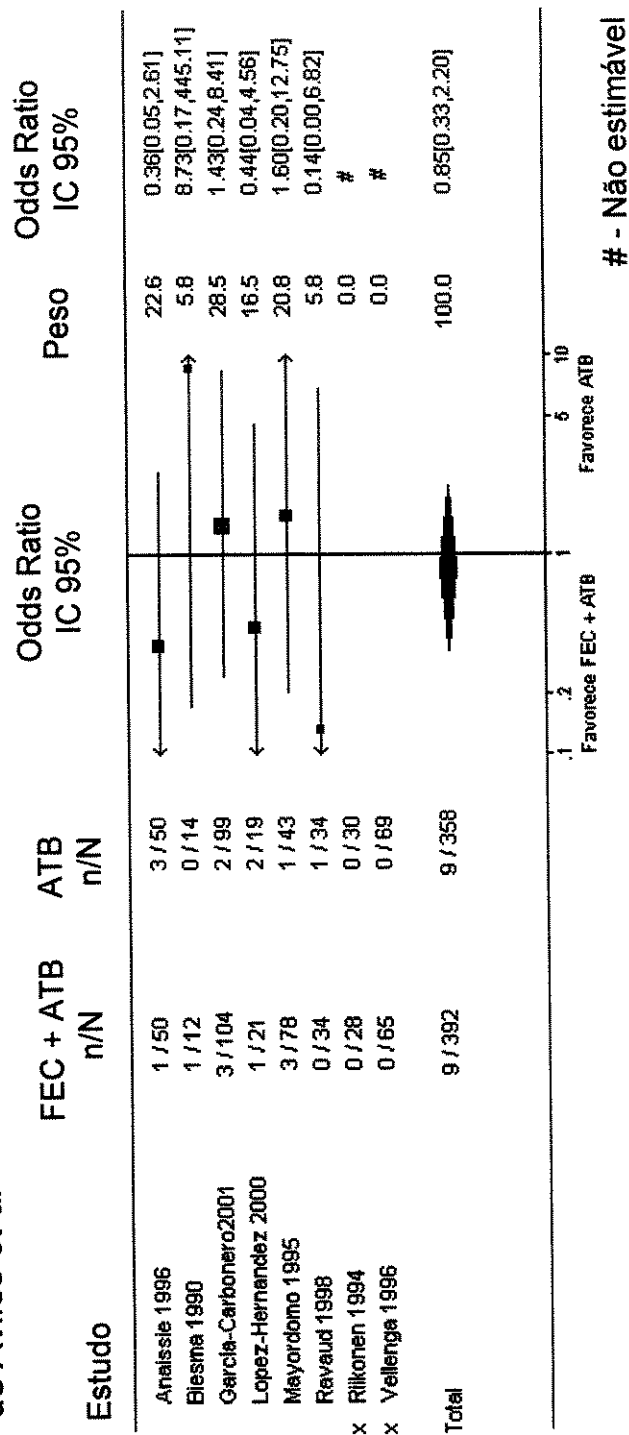


Teste de heterogeneidade $X^2 = 6.16$; GL = 6; $p = 0.4$
 Teste para o efeito $p = 0.05$

- Não estimável

Fig 4 – Efeito da adição de FEC na mortalidade relacionada à infecção de pacientes com neutropenia febril

Comparação: FEC + ATB versus ATB
Desfecho clínico: mortalidade relacionada à infecção após a exclusão do estudo de Aviles *et al*



Teste de heterogeneidade $X^2 = 3.91$; $GL = 5$; $p = 0.56$
 Teste para o efeito $p = 0.7$

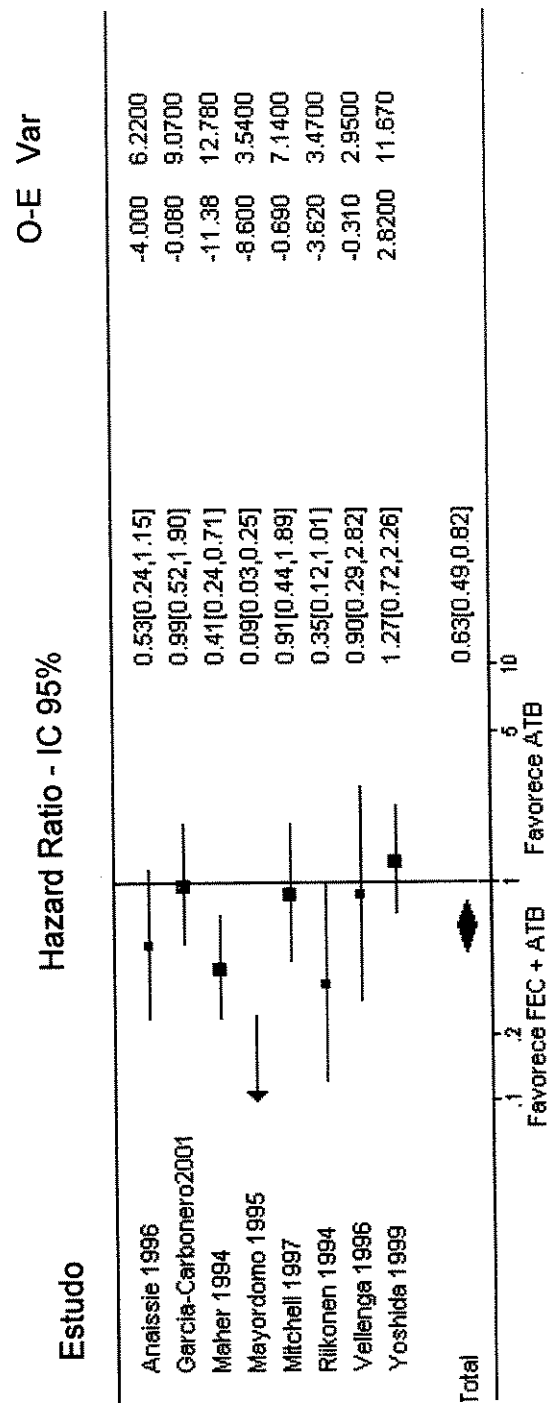
Fig 5 – Efeito da adição de FEC na mortalidade relacionada à infecção de pacientes com neutropenia febril após a exclusão de estudo de Aviles *et al*

4.4.3. Tempo para alta hospitalar

Oito estudos com 1221 pacientes permitiram a coleta de dados sobre o tempo para alta hospitalar (fig 6). A meta-análise de todos os estudos mostrou benefício em favor do uso de FEC [HR= 0,63; IC 95%= 0,49 a 0,82; p=0,0006] para a redução do tempo para alta hospitalar. Heterogeneidade de grande monta foi detectada pelo teste do qui-quadrado [$X^2=26,39$; gl = 7; p= 0,0004].

Como planejado, as possíveis causas de heterogeneidade foram exploradas para determinar se era adequado proceder com a meta-análise dos estudos: todos os estudos, exceto um (YOSHIDA *et al.*, 1999) tinham um ponto estimado que favorecia o uso de FEC, apesar de apenas dois (MAHER *et al.*, 1994; MAYORDOMO *et al.*, 1995) atingirem significância estatística. Pela inspeção dos gráficos, o estudo de Mayordomo *et al.* (MAYORDOMO *et al.*, 1995) indicou um efeito muito mais forte que os outros, o que poderia explicar esta heterogeneidade. Assim, a análise foi refeita, desta vez excluindo este estudo (MAYORDOMO *et al.*, 1995) (fig 7). Isto resultou em redução substancial na heterogeneidade [$X^2= 11,67$; gl = 6; p= 0,07] e em manutenção do efeito do FEC [HR= 0,72; IC 95%= 0,55 a 0,95; p= 0,02].

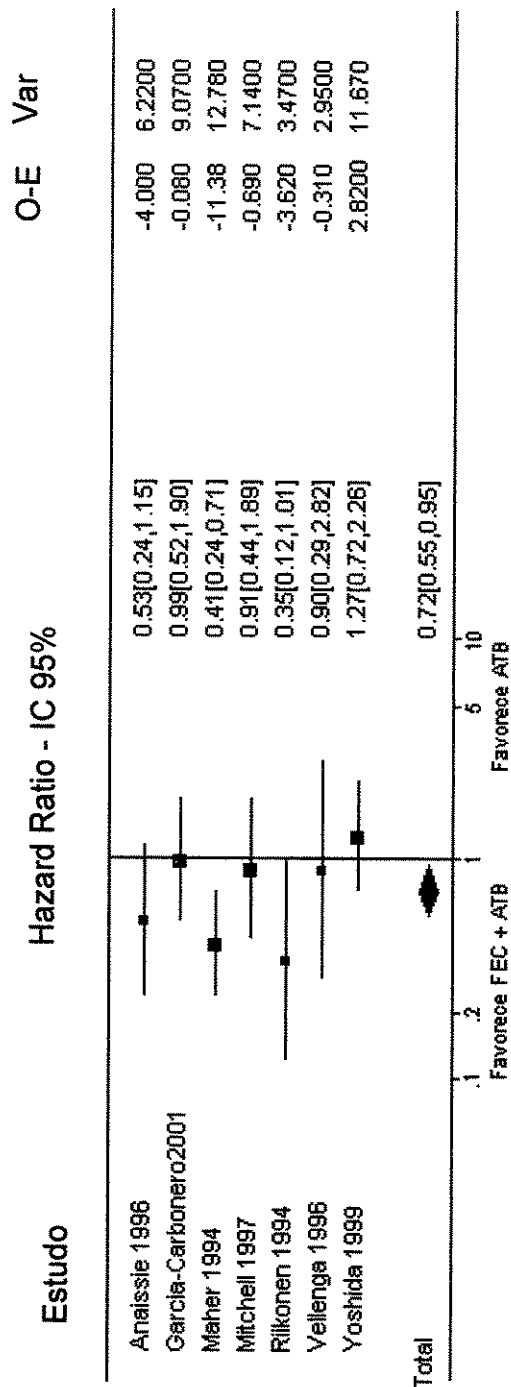
Comparação: FEC + ATB versus ATB
Desfecho clínico: tempo para alta hospitalar



Teste de heterogeneidade $X^2 = 26.39$; $GL = 7$; $p = 0.0004$
 Teste para o efeito $p = 0.0006$

Fig 6 -- Efeito da adição de FEC no tempo para alta hospitalar

Comparação: FEC + ATB versus ATB
Desfecho clínico: tempo para alta hospitalar após exclusão do estudo de Mayordomo et al



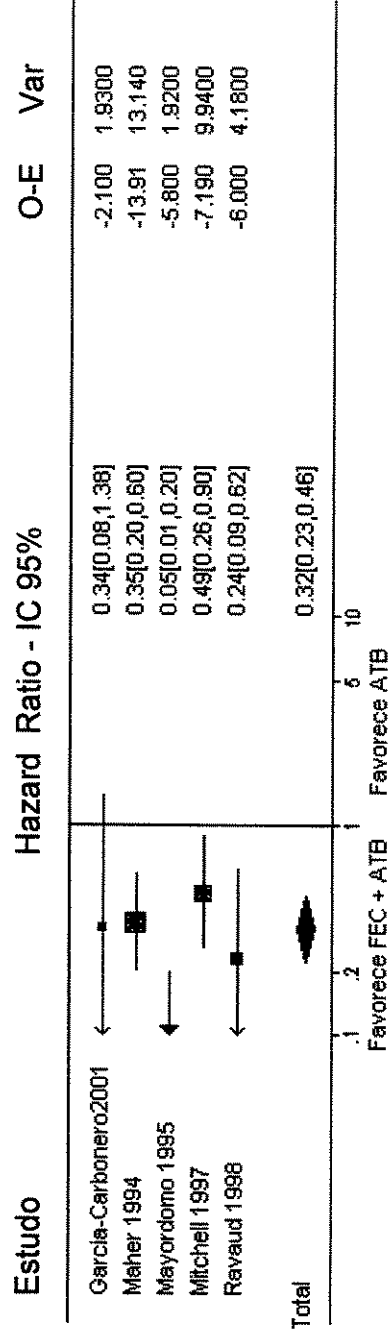
Teste de heterogeneidade $X^2 = 11.67$; $GL = 6$; $p = 0.07$
 Teste para o efeito $p = 0.02$

Fig 7 – Efeito da adição de FEC no tempo para alta hospitalar após a exclusão do estudo de Mayordomo et al

4.4.4. Tempo para recuperação dos neutrófilos

Os dados referentes ao tempo para recuperação dos neutrófilos puderam ser coletados em cinco estudos, com um total de 794 pacientes (fig 8). Um efeito significativo do FEC foi detectado [HR= 0,32; IC 95%= 0,23 a 0,46;p < 0,00001] na diminuição do tempo para recuperação dos neutrófilos, com uma pequena heterogeneidade estatística [X²= 8,97; gl= 4; p= 0,062]. Novamente, esta heterogeneidade foi devida à maior magnitude de efeito detectada no estudo de Mayordomo *et al.* (MAYORDOMO *et al.*, 1995) e desaparece quando este estudo é excluído (fig 9). Os estudos favoreceram o uso de FEC e em todos, exceto um (GARCIA-CARBONERO *et al.*, 2001) o efeito foi significativo.

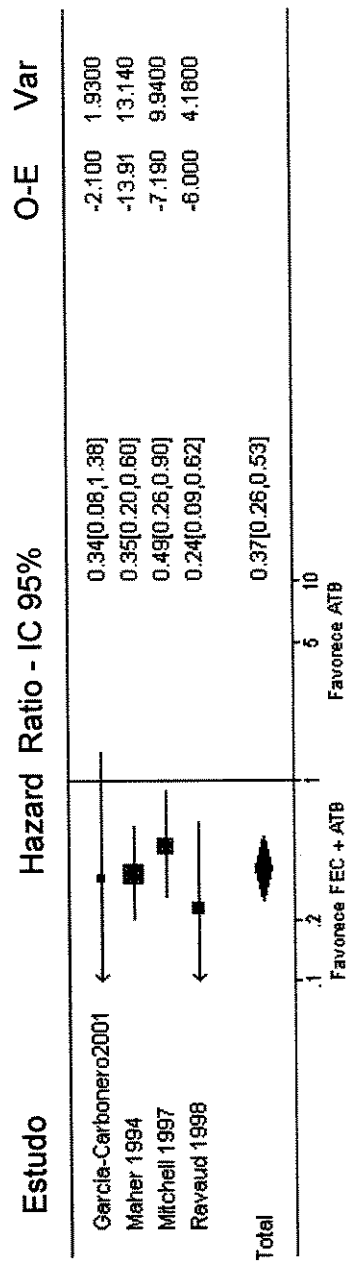
Comparação: FEC + ATB versus ATB
Desfecho clínico: tempo para recuperação dos neutrófilos



Teste de heterogeneidade $X^2 = 8.97$; $GL = 4$; $p = 0.062$
 Teste para o efeito $p = 0.00001$

Fig 8 – Efeito da adição de FEC no tempo para recuperação de neutrófilos de pacientes com neutropenia febril

Comparação: FEC + ATB versus ATB
Desfecho clínico: tempo para recuperação dos neutrófilos após exclusão do estudo de Mayordomo *et al.*



Teste de heterogeneidade $X^2 = 1.61$; $GL = 3$; $p = 0.66$
 Teste para o efeito $p = 0.00001$

Fig 9 – Efeito da adição de FEC tempo para recuperação de neutrófilos de pacientes com neutropenia febril após a exclusão do estudo de Mayordomo *et al.*

4.4.5. Tempo para resolução da febre e para retirada dos antibióticos

Estes desfechos clínicos foram mal relatados nos estudos incluídos. Dados que permitissem extração direta ou cálculo indireto dos parâmetros necessários para a realização de uma meta-análise, puderam ser extraídos em condições confiáveis em somente um estudo cada (respectivamente Maher (MAHER *et al.*, 1994) e Garcia-Carbonero (GARCIA-CARBONERO *et al.*, 2001)) e assim não foi possível realizar a meta-análise dos dados. Só as medianas destes desfechos clínicos são relatadas (tabelas 1 e 2), mas a síntese estatística – meta-análise - não foi feita.

As medianas de dias para a resolução da febre foram muito similares ou iguais nos dois grupos, exceto no estudo de Aviles *et al.* (AVILES *et al.*, 1996) (Tabela 1).

As medianas de dias para retirada dos antibióticos foi pelo menos um dia menor nos grupos que receberam FEC que nos que não receberam em todos os estudos (Tabela 2).

Tabela 1: Tempo em dias para resolução da febre expresso em medianas e (amplitude), nos pacientes que receberam FEC + ATB ou apenas ATB

Autor	FEC +ATB	ATB
Anaissie	4 (n/a)	4 (n/a)
Aviles	6.1 (4-15)	11.4 (9-20)
Garcia-Carbonero	1 (n/a)	1 (n/a)
Maher	3 (0-18)	3 (0-28)
Mayordomo	G-CSF 1 (1 –12); GM-CSF 2 (1 – 7)	2 (1-11)
Mitchel	2 (1-5)	3 (1-5)
Ravaud	2 (1-9)	2 (1-12)
Riikonem	2.1 (1-6)	2.3 (1-10)
Vellenga	3 (1-14)	3 (1-14)

Tabela 2: Tempo em dias para retirada dos antibióticos expresso em medianas e (amplitude), nos pacientes que receberam FEC + ATB ou apenas ATB

Autor	FEC + ATB	ATB
Anaissie	7 (n/a)	8 (n/a)
Garcia-Carbonero	5 (n/a)	6 (n/a)
Mitchel	5 (3 – 7)	6 (4 – 9)
Ravaud	5 (2 – 13)	6 (1 – 18)
Riikonem	7 (n/a)	8.5 (n/a)

4.4.6. Efeitos colaterais

Houve uma grande diferença nos métodos usados pelos autores para relatar a ocorrência de efeitos colaterais. Apenas os dados relativos a dois destes efeitos indesejados puderam ser extraídos: trombose venosa profunda e dor óssea, articular ou reação *flu-like*.

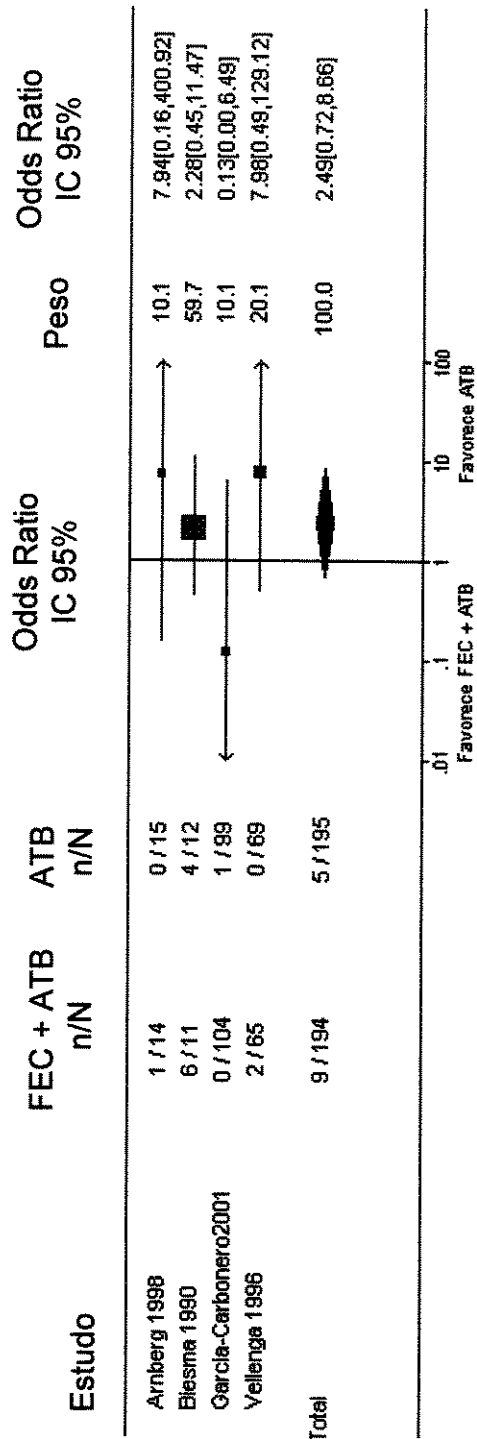
Trombose venosa profunda

O número de pacientes que desenvolveu TVP pôde ser extraído de quatro estudos com 389 pacientes (fig 10). Houve nove casos de TVP entre os 194 pacientes que receberam FEC e cinco entre os 195 controles. A diferença entre os grupos não foi significativa [OR= 2,49; IC 95%= 0,72 a 8,66;p=0,15] e não foi detectada heterogeneidade [X²= 3,21;gl= 3; p= 0,36].

Dor óssea, articular e reações “*flu-like*”

O número de pacientes com estes sintomas pôde ser extraído de seis estudos com 622 pacientes (fig 11). Em 47 de 328 pacientes randomizados para receberem FEC estes sintomas ocorreram, contra 25 entre os 294 controles. A diferença entre os grupos foi significativa e favoreceu os controles [OR= 2,05; IC 95%= 1,22 a 3,46; p=0,007]. Não houve heterogeneidade[X²= 6,02; gl=4; p=0,2].

Comparação: FEC + ATB versus ATB
Desfecho clínico: efeitos colaterais - trombose venosa profunda

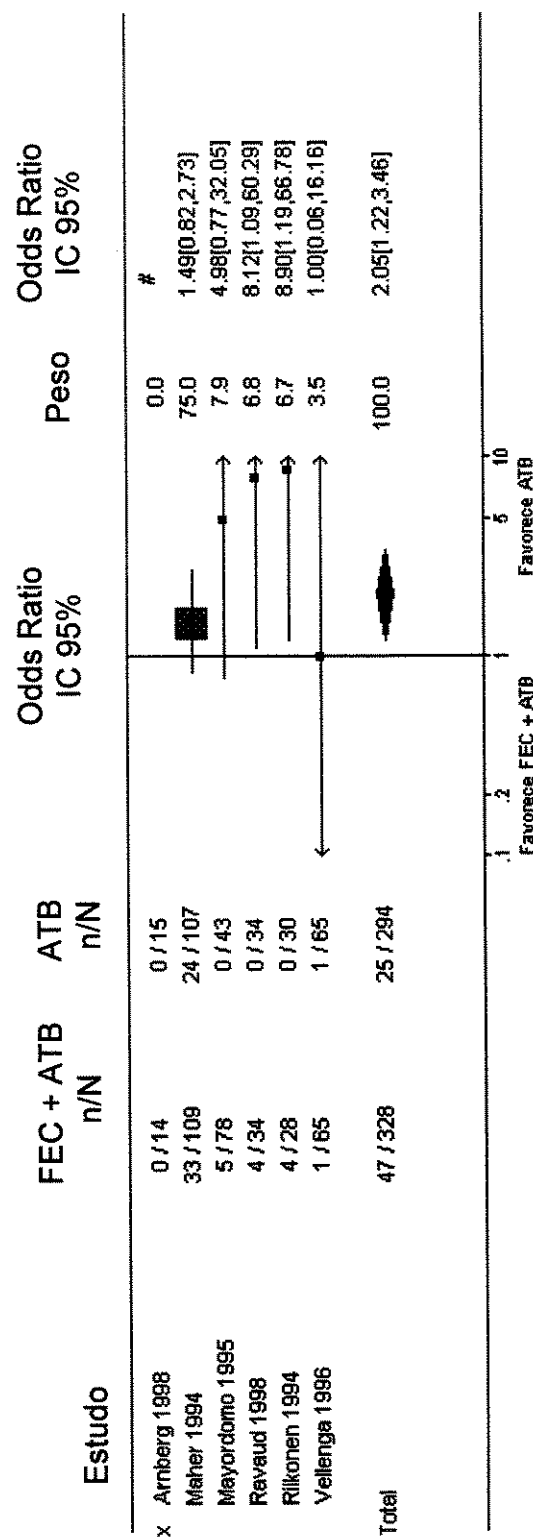


- Não estimável

Teste de heterogeneidade $X^2 = 3.21$; $GL = 3$; $p = 0.36$
 Teste para o efeito $p = 0.15$

Fig 10 – Incidência de TVP em pacientes com neutropenia febril que receberam FEC + ATB ou ATB

Comparação: FEC + ATB versus ATB
Desfecho clínico: efeitos colaterais – dor óssea, articular ou reações “flu-like”



Teste de heterogeneidade $X^2 = 6.02$; $GL = 4$; $p = 0.2$
 Teste para o efeito $p = 0.007$

Fig 11 – Incidência de efeitos colaterais em pacientes com neutropenia febril que receberam FEC + ATB ou ATB

4.4.7. Análise de subgrupos

De acordo com o programado, várias análises de subgrupo foram feitas para cada um dos desfechos clínicos avaliados.

Mortalidade geral (fig 12):

A análise da mortalidade geral nos subgrupos tendeu a seguir a análise global: nenhum efeito estatisticamente significativo do FEC na maior parte dos subgrupos. Apenas em alguns subgrupos, onde se incluiu o estudo de Aviles *et al.* (AVILES *et al.*, 1996), o efeito foi significativo – estudos que incluíram exclusivamente pacientes com neoplasias hematológicas e aqueles que descreveram um método adequado de randomização.

Mortalidade relacionada à infecção (fig 13):

A análise da mortalidade relacionada à infecção nos subgrupos foi praticamente idêntica à da mortalidade geral, com uma influência forte do estudo de Aviles *et al.* (AVILES *et al.*, 1996) nos subgrupos onde o efeito foi significativo. Não foi possível realizar a meta-análise do subgrupo de estudos que eram duplo-cegos: em dois dos três estudos duplo-cegos que reportaram a mortalidade relacionada à infecção, não houve nenhuma morte em nenhum dos dois grupos.

Tempo para alta hospitalar (fig 14):

As análises de subgrupos para este desfecho clínico seguiram o resultado da análise global – efeito significativo da adição de FEC em diminuir o tempo para alta hospitalar - em seis dos dez subgrupos analisados. Em um dos subgrupos – estudos que incluíram pacientes com neoplasia hematológica apenas – a meta-análise não foi possível e nos outros três o efeito não foi significativo.

Tempo para recuperação dos neutrófilos (fig 15):

Em todos os subgrupos, exceto um, houve um efeito significativo do FEC em diminuir o tempo para recuperação dos neutrófilos.

Comparação: FEC + ATB versus ATB
Análise de subgrupo: características metodológicas e clínicas
Desfecho clínico: mortalidade geral

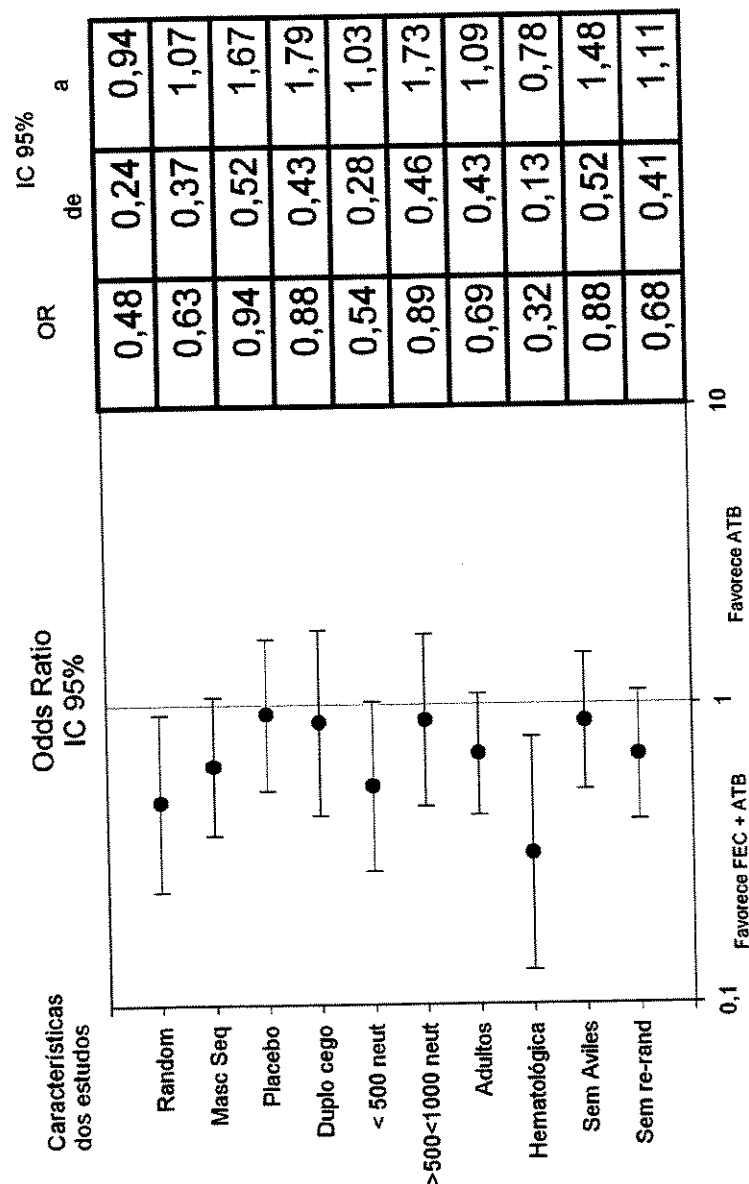


Fig 12 – Análise de subgrupo de acordo com características metodológicas e clínicas: mortalidade geral

Legendas: Random – randomização adequada; <asc Seq – mascaramento da sequência de alocação de pacientes adequada; Placebo – uso de placebo no grupo controle; Duplo-cego – estudo duplo cego; < 500 neut – estudos que admitiram apenas pacientes com menos de 500 neutrófilos por mm3 de sangue; > 500<1000 – estudos que admitiram pacientes com mais que 500 e menos que 1000 neutrófilos por mm3 de sangue; Adultos – estudos que admitiram pacientes com mais de 18 anos de idade Hematológica – estudos que admitiram exclusivamente pacientes com leucemias, infomas ou mieloma; Sem Avilés – análise dos estudos após exclusão do estudo de Avilés; Sem re-rand – análise dos estudos que não permitiram que os pacientes fossem randomizados mais de uma vez.

Comparação: FEC + ATB versus ATB
Análise de subgrupo: características metodológicas e clínicas
Desfecho clínico: mortalidade relacionada à infecção

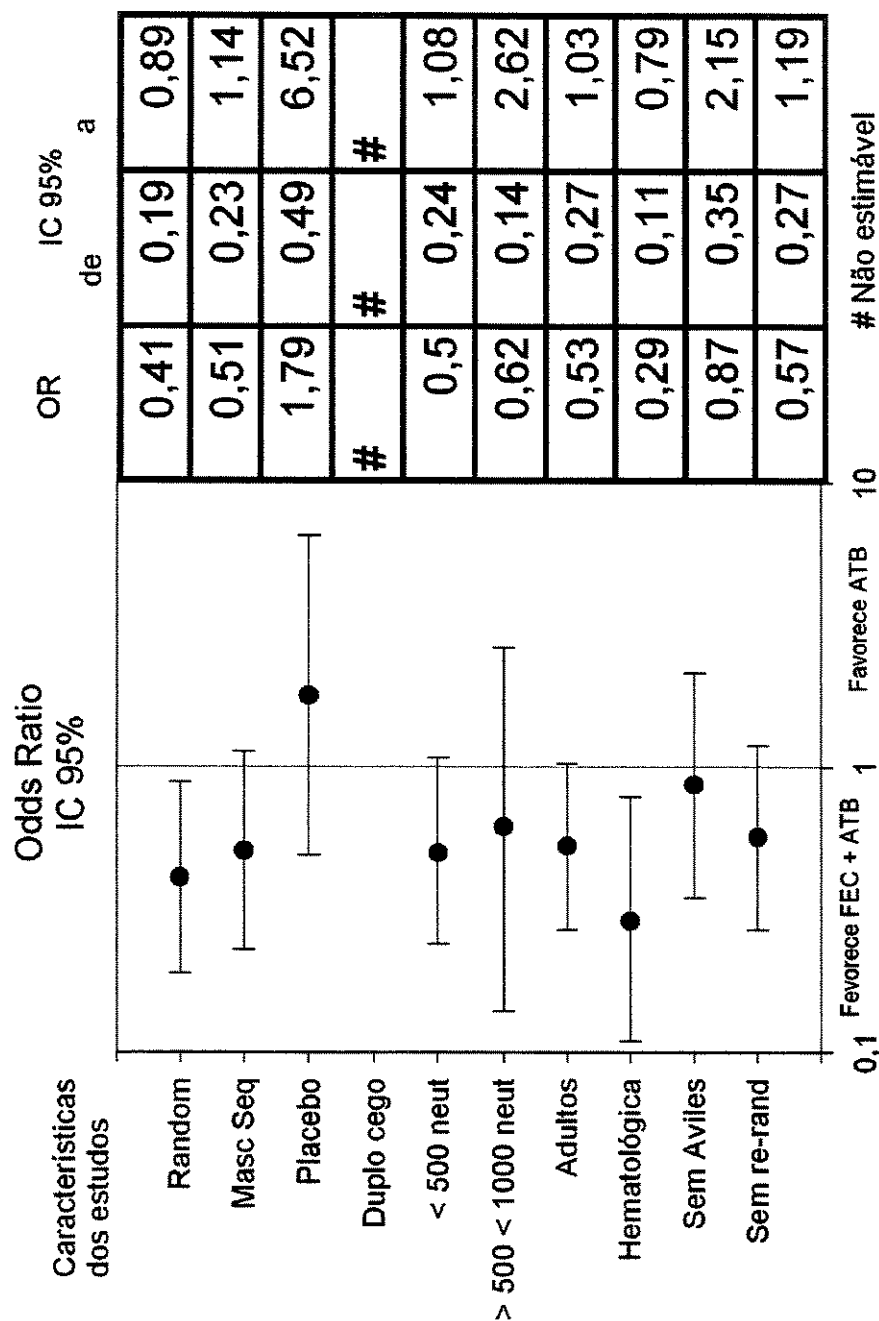


Fig 13 – Análise de subgrupo de acordo com características metodológicas e clínicas: mortalidade relacionada à infecção

Legendas: vide fig 12

Comparação: FEC + ATB versus ATB
Análise de subgrupo: características metodológicas e clínicas
Desfecho clínico: tempo para alta hospitalar

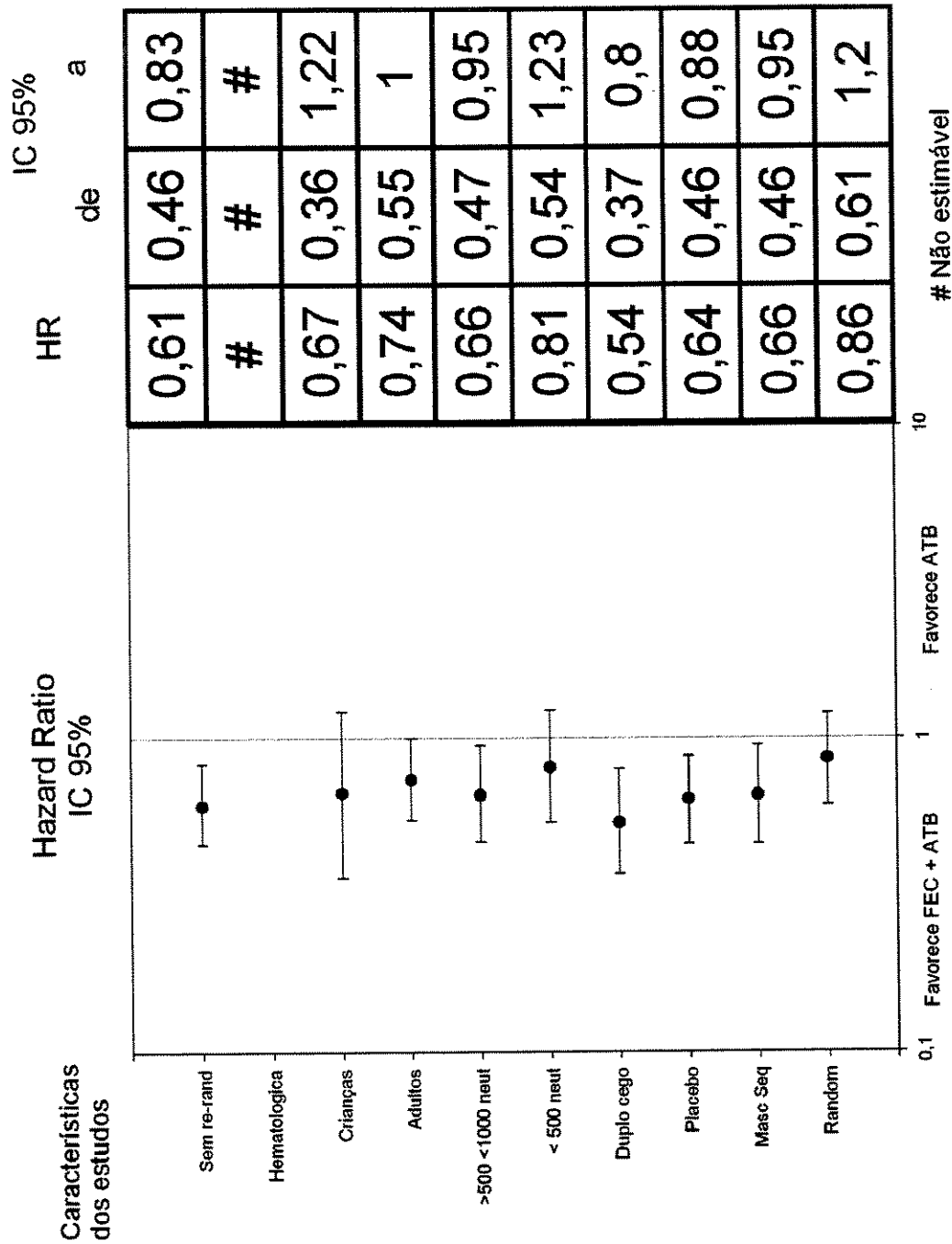


Fig 14 – Análise de subgrupo de acordo com características metodológicas e clínicas: tempo para alta hospitalar
Legendas: Crianças – estudos que admitiram apenas pacientes com menos de 18 anos de idade; outras – vide fig 12

Comparação: FEC + ATB versus ATB
Análise de subgrupo: características metodológicas e clínicas
Desfecho clínico: tempo para recuperação dos neutrófilos

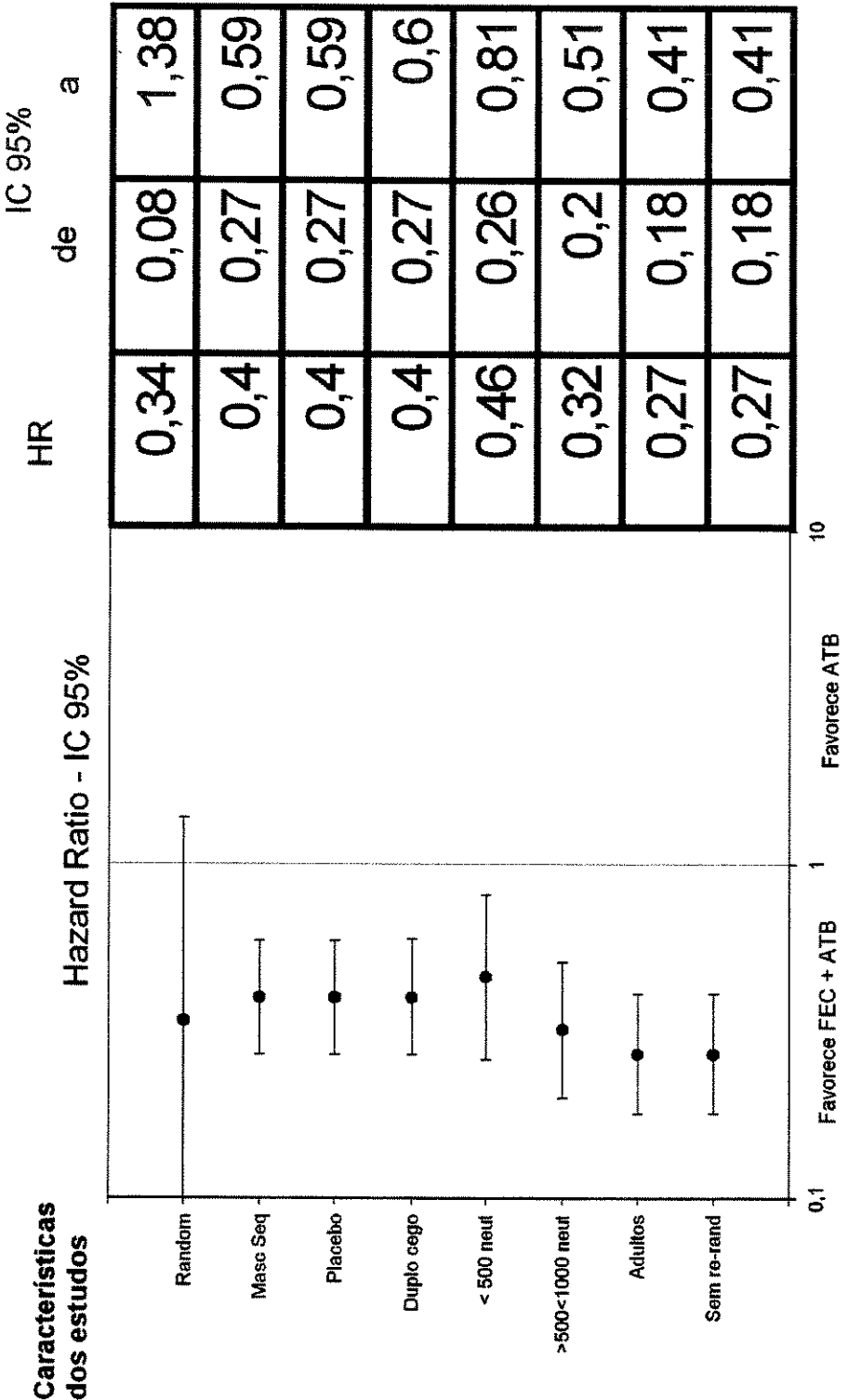


Fig 15 – Análise de subgrupo de acordo com características metodológicas e clínicas: tempo para recuperação dos neutrófilos

Legendas: vide fig 12

Análise de subgrupo de acordo com o tipo de FEC

A análise de acordo com o tipo de FEC não mostrou diferenças nos efeitos de FEC-G e FEC-GM nos desfechos clínicos (fig 16 a 21), exceto para a ocorrência de efeitos colaterais (fig 20 e 21). Os pacientes tratados com FEC-GM apresentaram maior incidência de dor óssea, articular ou reações “*flu-like*” [OR= 6,27; IC 95% 2,15 a 18,28; p= 0,0008]. Apenas um episódio destes sintomas foi relatado entre os 53 pacientes que receberam FEC-G. Apesar de não ter atingido significância estatística, a incidência de TVP no grupo que recebeu FEC-GM foi maior que no FEC-G – 10% (9/90) dos pacientes que receberam FEC-GM apresentaram TVP, versus zero nos que receberam FEC-G e 2,5% (5/ 195) dos controles.

Comparação: FEC + ATB versus ATB
Análise de subgrupo: FEC-G e FEC-GM
Desfecho clínico: mortalidade geral

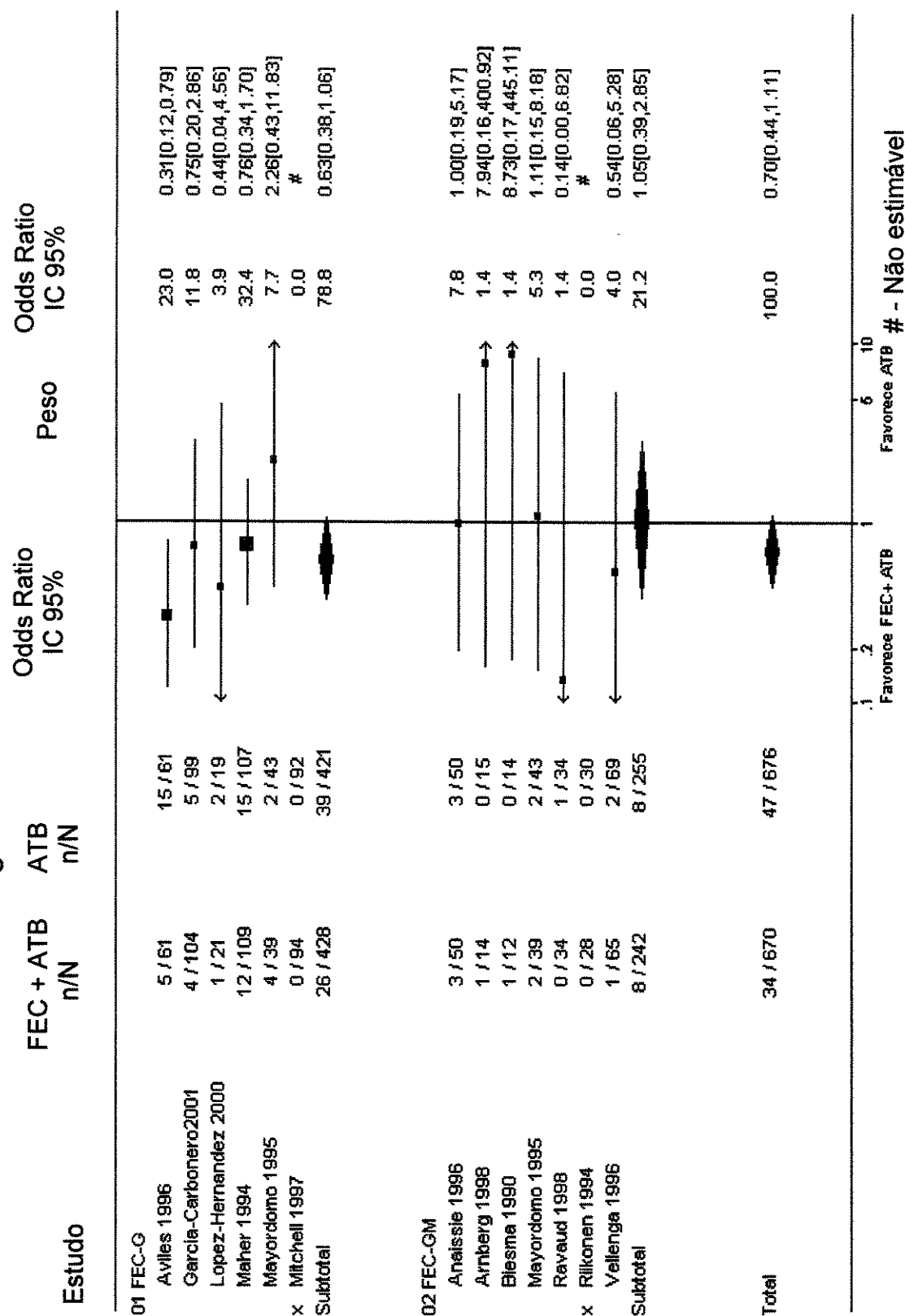


Fig 16 – Análise da mortalidade de acordo com o tipo de FEC recebido

Comparação: FEC + ATB versus ATB
Análise de subgrupo: FEC-G e FEC-GM
Desfecho clínico: mortalidade relacionada à infecção

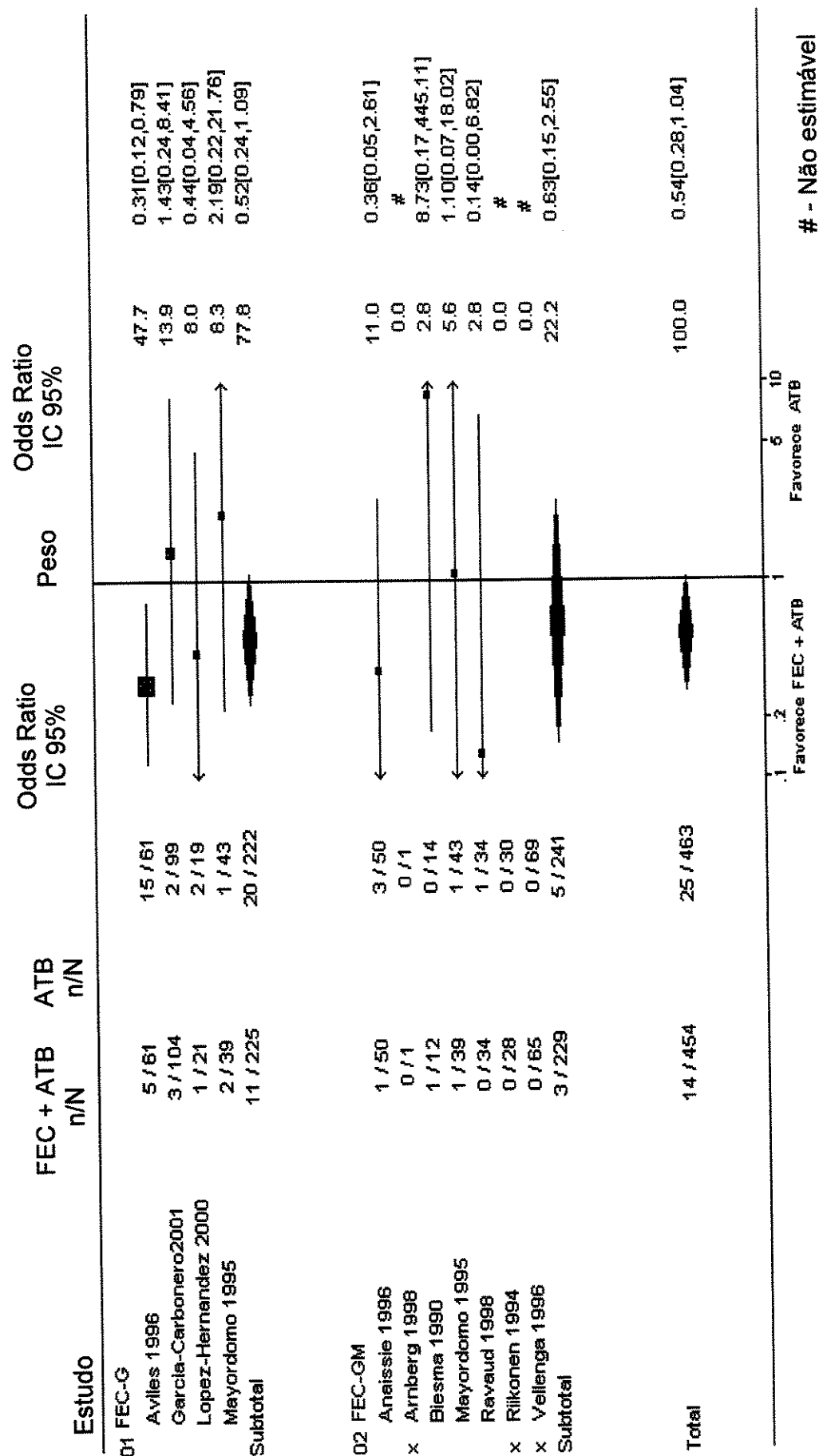


Fig 17 – Análise da mortalidade relacionada à infecção de acordo com o tipo de FEC recebido

Comparação: FEC + ATB versus ATB
Análise de subgrupo: FEC-G e FEC-GM
Desfecho clínico: tempo para alta hospitalar

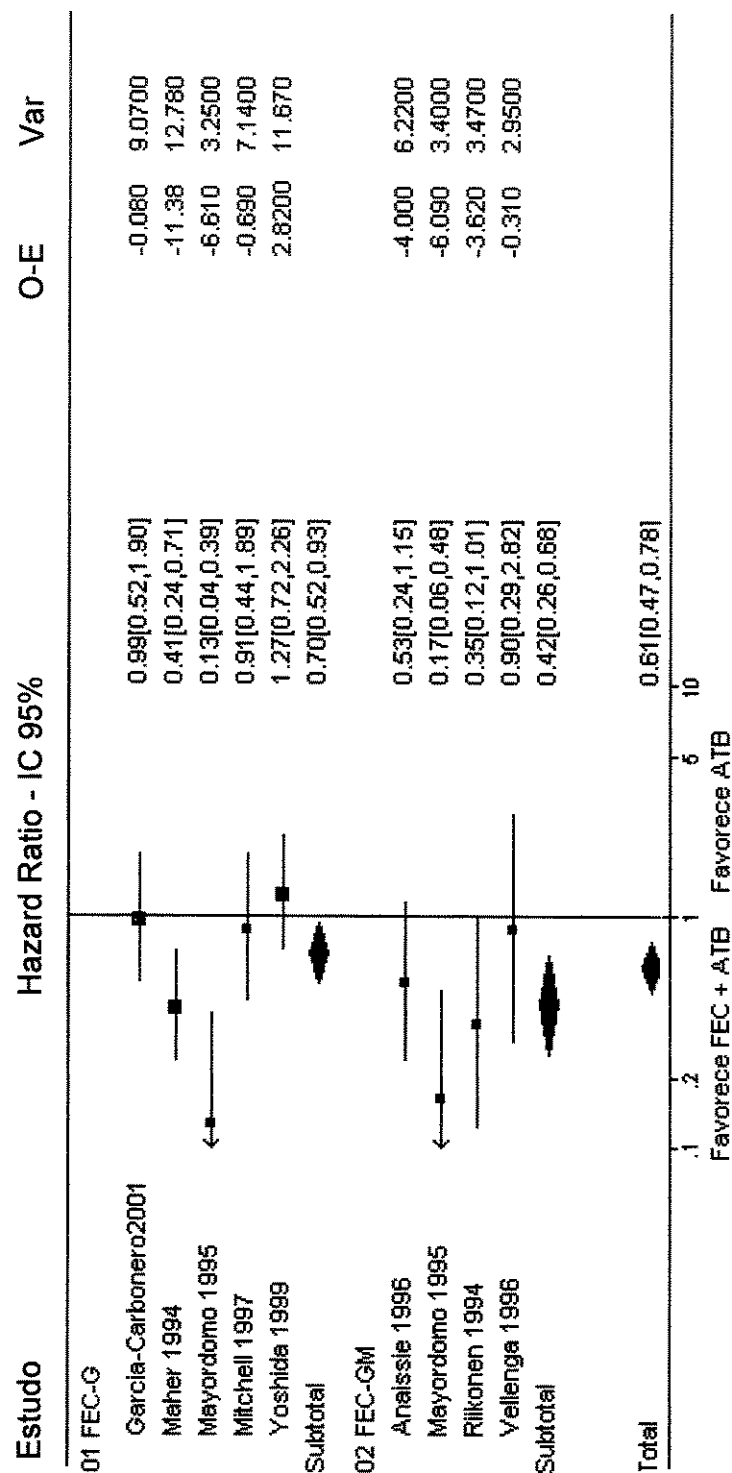


Fig 18 – Análise da influência do FEC no tempo para alta hospitalar de acordo com o tipo de FEC recebido

Comparação: FEC + ATB versus ATB
Análise de subgrupo: FEC-G e FEC-GM
Desfecho clínico: tempo para recuperação dos neutrófilos

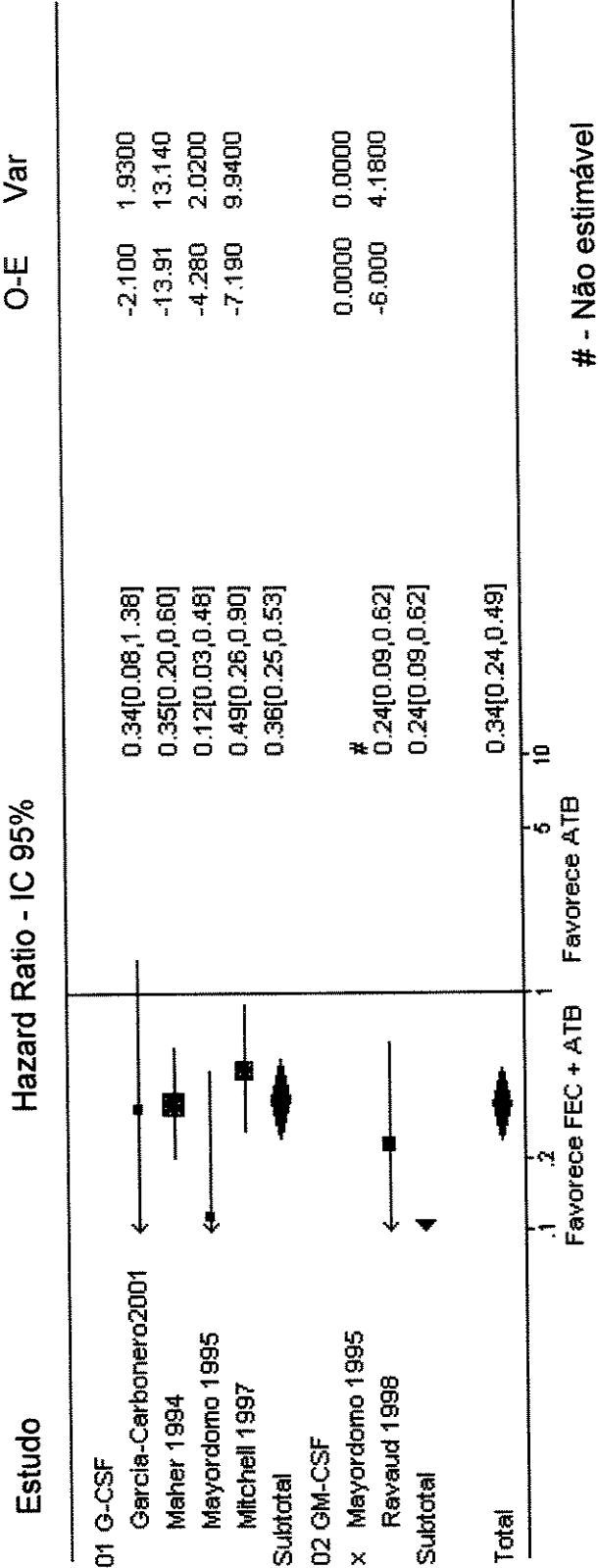


Fig 19 – Análise da influência do FEC no tempo para recuperação dos neutrófilos de acordo com o tipo de FEC recebido

Comparação: FEC + ATB versus ATB
Análise de subgrupo: FEC-G e FEC-GM
Desfecho clínico: efeitos colaterais - trombose venosa profunda

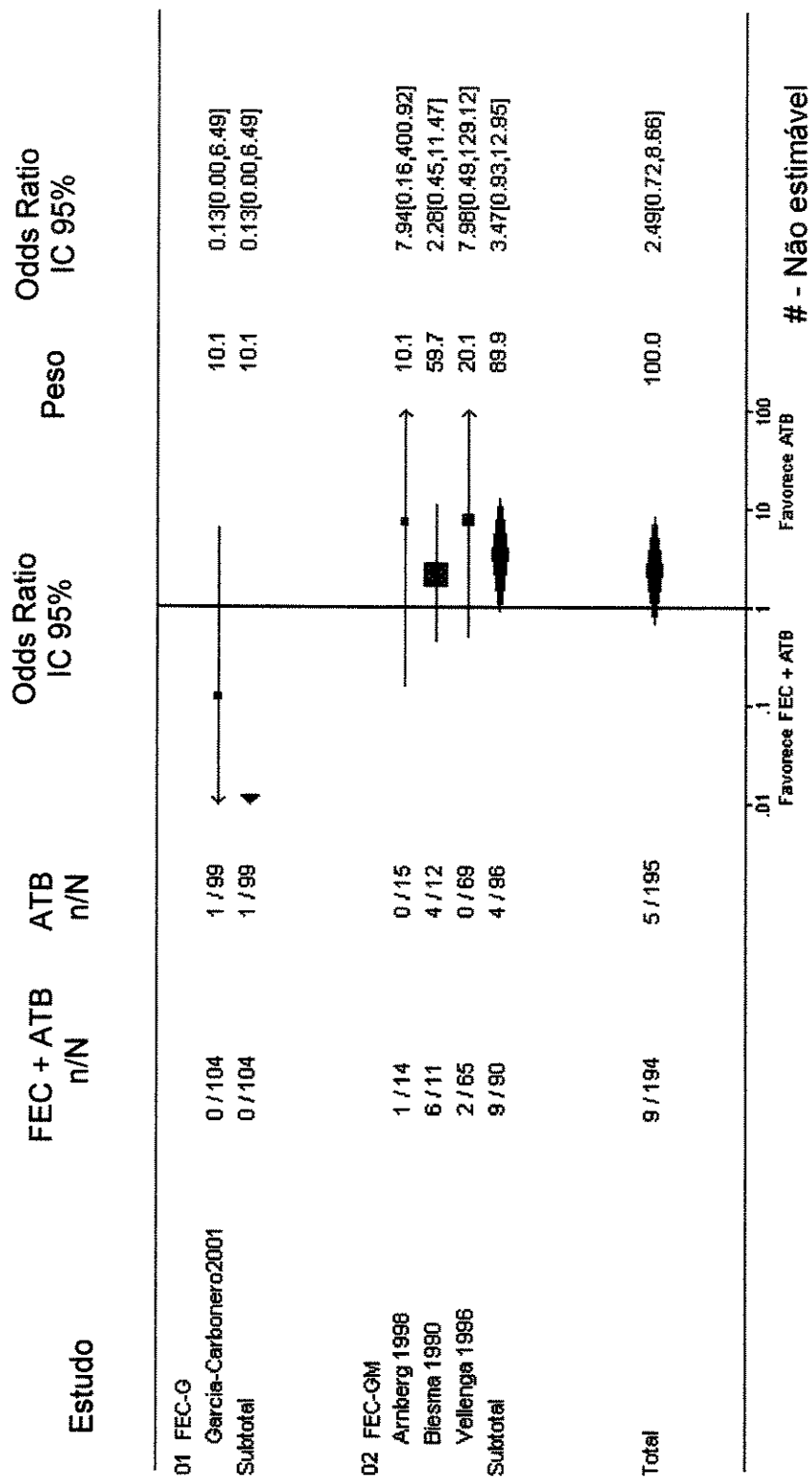


Fig 20 – Incidência de TVP de acordo com o tipo de FEC recebido

Comparação: FEC + ATB versus ATB
Análise de subgrupo: FEC-G e FEC-GM
Desfecho clínico: efeitos colaterais - dor óssea, articular ou reações "flu-like"

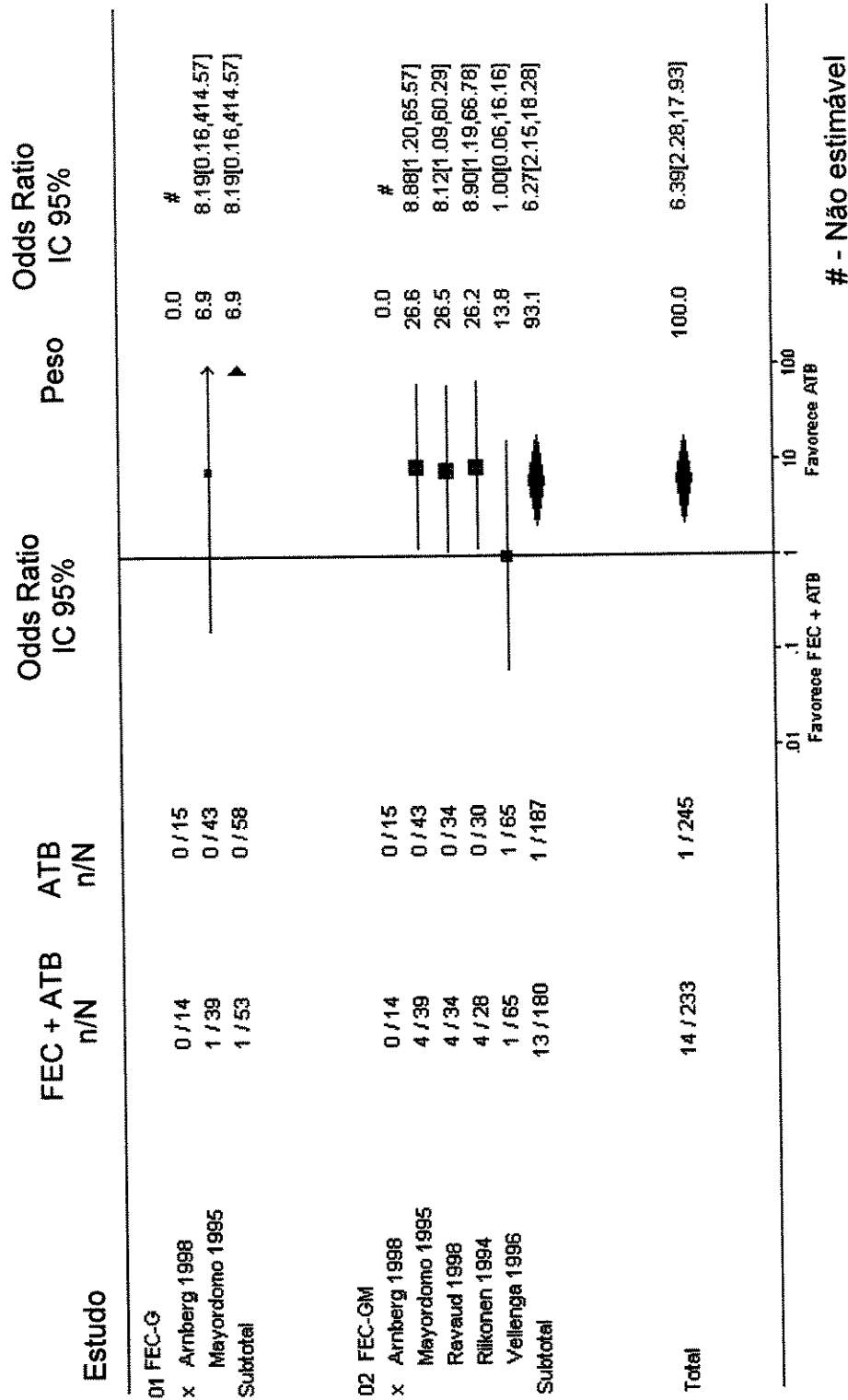


Fig 21 – Incidência de efeitos colaterais de acordo com o tipo de FEC recebido

Influência dos critérios de alta hospitalar no efeito do FEC

Para que pacientes que tiveram o diagnóstico de neutropenia febril possam receber alta do hospital, geralmente se requer que os estes estejam sem febre a um determinado tempo e com um número mínimo de neutrófilos. Uma possível influência do critério utilizado para alta hospitalar (tempo sem febre e níveis mínimos de neutrófilos) no efeito do FEC em diminuir o tempo de hospitalização foi explorada, através da realização de meta-análises, feitas em separado, de acordo com os parâmetros requeridos para alta hospitalar de cada estudo. O efeito do FEC no tempo para alta hospitalar não variou de acordo com os critérios adotados para alta (fig 22 e 23).

Comparação: FEC + ATB versus ATB
Influência dos critérios para alta hospitalar no efeito do FEC no tempo de internação:
tempo sem febre

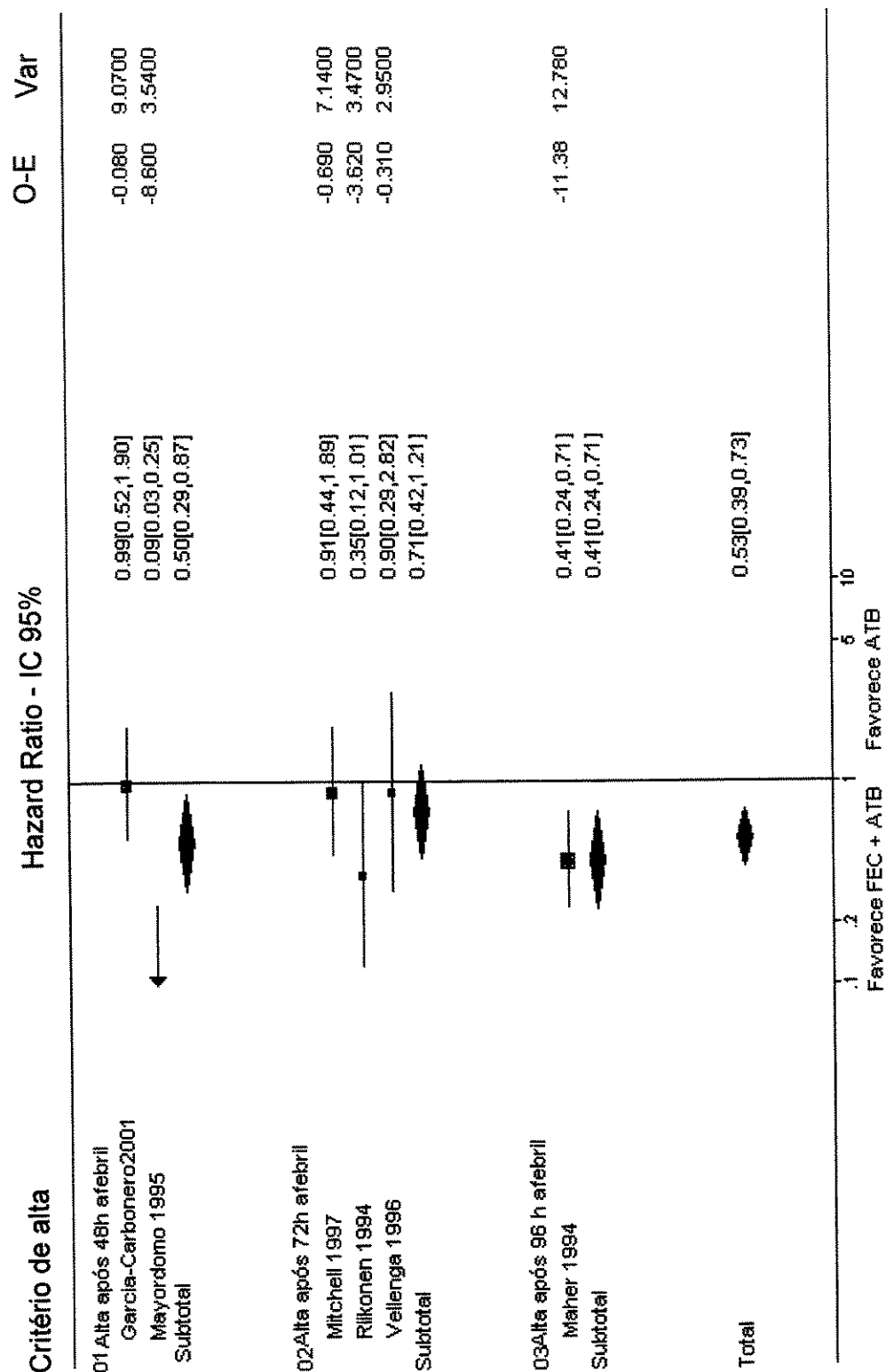


Fig 22 – Influência dos critérios para alta hospitalar no efeito do FEC no tempo de internação: tempo sem febre

Comparação: FEC + ATB versus ATB
Influência dos critérios para alta hospitalar no efeito do FEC no tempo de
internação: contagem de neutrófilos

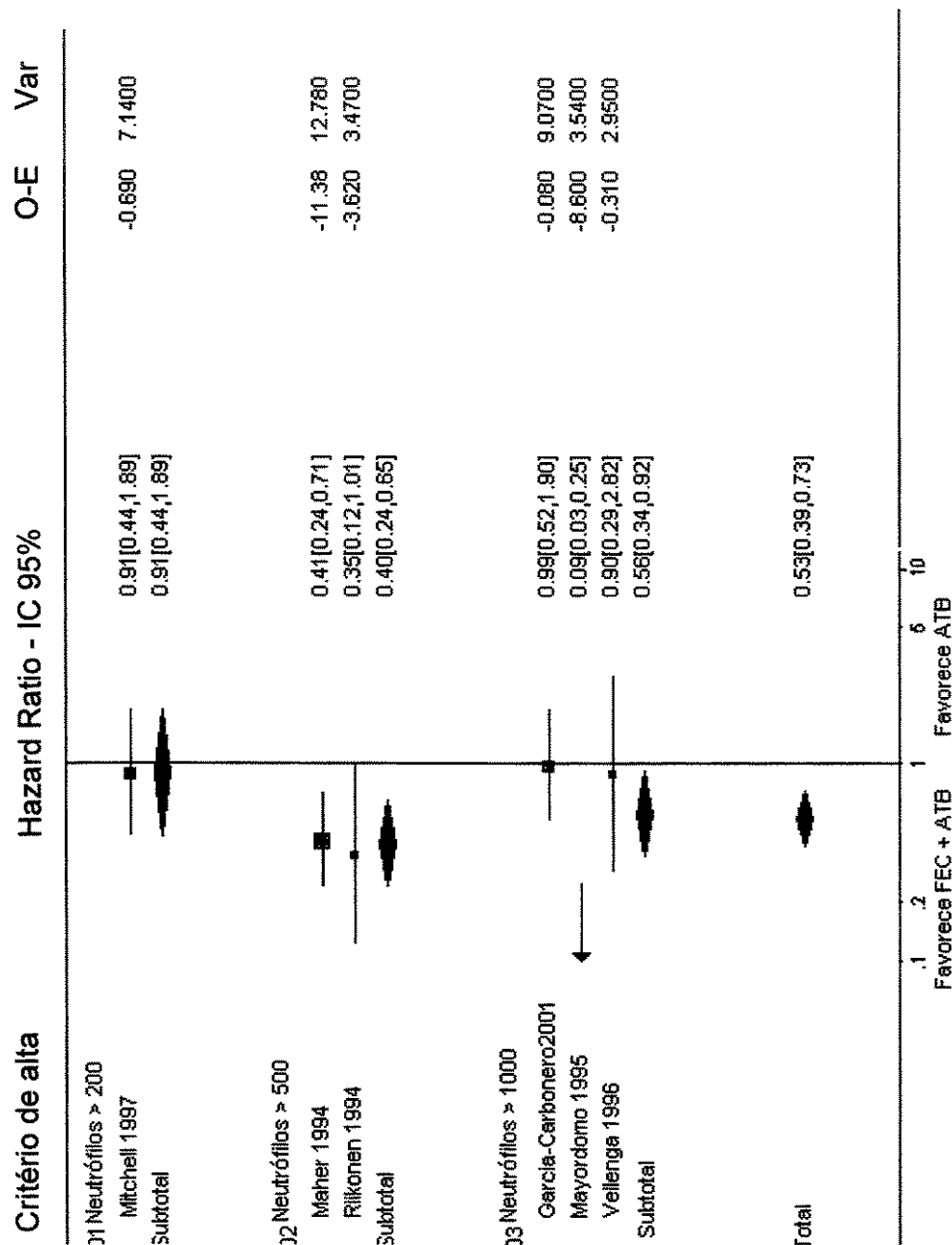


Fig 23 – Influência dos critérios para alta hospitalar no efeito do FEC no tempo de internação: contagem de neutrófilos



5. DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática representa, neste momento, a totalidade da evidência disponível na literatura médica sobre o uso de FEC em pacientes com neutropenia febril pós-quimioterapia. Treze estudos foram incluídos.

Não houve efeito detectável do uso de FEC na mortalidade geral. Houve, porém, um efeito marginalmente significativo na redução da mortalidade relacionada à infecção quando a análise incluiu todos os estudos. Os pacientes que receberam FEC tiveram menor tempo hospitalização que os pacientes que não o usaram e, como esperado, detectou-se diminuição no tempo para recuperação dos neutrófilos.

A qualidade metodológica dos estudos variou bastante e nenhum preencheu todos os requisitos de qualidade de estudos randomizados propostos por EGGER *et al.* (EGGER, SMITH, ALTMAN, 2001). Todavia, não detectamos em nossa análise global, nem nas análises de subgrupo, nenhuma tendenciosidade clara introduzida pelas características metodológicas nos resultados obtidos. Estas tenderam a seguir os resultados da análise global na maior parte das vezes.

O problema da re-randomização, isto é, permitir que um mesmo paciente entre no estudo mais de uma vez, através de randomizações sucessivas, apareceu em quatro dos estudos, que descreveram resultados de episódios de neutropenia febril e não o número de pacientes com neutropenia febril. Isto poderia violar o princípio da independência de eventos, condição fundamental para a análise de um estudo randomizado e conseqüentemente de uma meta-análise. Desde que esta possível fonte de tendenciosidade foi detectada, uma maneira de testar se a independência dos eventos estaria comprometida foi buscada. O resultado do modelo matemático desenvolvido, mostrou que a incidência de pacientes re-randomizados teria que ser muito maior que a reportada pelos autores dos artigos, para que influenciasse no resultado da meta-análise de maneira significativa. Assim, neste caso, o requisito de independência não foi violado e foi adequado realizar a meta-análise.

A mortalidade geral não foi influenciada pelo uso de FEC. Nas análises de subgrupo os pacientes com neoplasias hematológicas e aqueles incluídos em estudos que descreveram um método adequado de randomização pareceram se beneficiar da adição de

FEC. Estas duas análises de subgrupo sofreram entretanto uma forte influência do estudo de Aviles *et al.* (AVILES *et al.*, 1996).

A análise da mortalidade relacionada à infecção apresentou um benefício marginalmente significativo ($p=0,05$) favorecendo o uso de FEC, quando todos os estudos foram analisados em conjunto. Nas análises de subgrupo, os pacientes com neoplasias hematológicas pareceram se beneficiar da adição de FEC, através da redução da mortalidade relacionada à infecção. Este possível efeito do FEC na análise geral e neste subgrupo foi também muito influenciado pelo estudo de Aviles *et al.* (AVILES *et al.*, 1996) que mostrou um resultado de grande monta favorecendo o uso de FEC – três vezes mais pacientes morreram no grupo controle que no grupo FEC. Esta diferença é muito maior que as detectadas nos outros estudos, mesmo naqueles que só incluíram pacientes com neoplasia hematológica.

O estudo de Aviles *et al.* (AVILES *et al.*, 1996) tem sido criticado na literatura devido à falta de comparabilidade entre os grupos no início do estudo além dos altos índices de mortalidade apresentados, que são muito mais altos que os relatados corriqueiramente na literatura (RUBENSTEIN, 2000). Em uma análise puramente metodológica, a qualidade deste estudo está no mesmo patamar dos outros incluídos e não houve motivo aparente para excluí-lo da análise por estes motivos.

O estudo de Aviles *et al.* (AVILES *et al.*, 1996), entretanto, incluiu pacientes com número menor de neutrófilos circulantes ($0,1 \times 10^9/l$), o que poderia explicar a diferença vista neste estudo, pois o número de neutrófilos ao diagnóstico é fator prognóstico importante na neutropenia febril (DEVITA JR, 2001). Outro fator que pode explicar as diferenças vistas, é o fato de Aviles *et al.* (AVILES *et al.*, 1996) terem incluído apenas pacientes com neoplasias hematológicas, que conhecidamente desenvolvem neutropenia mais grave e mais prolongada (RUBENSTEIN, 2000). Porém, na comparação com outro estudo (LOPEZ-HERNANDEZ *et al.*, 2000) que também incluiu apenas pacientes com neoplasia hematológica, este teve uma incidência muito menor de mortes. O terceiro estudo incluído nesta revisão sistemática com pacientes exclusivamente com neoplasias hematológicas não relatou a mortalidade (YOSHIDA *et al.*, 1999).

É digno de nota que os pacientes neutropênicos febris estudados por Aviles *et al.* (AVILES *et al.*, 1996) podem pertencer a um grupo diferente do estudado aqui e assim, as conclusões gerais desta meta-análise podem não se aplicar a pacientes com neoplasia de linhagem hematológica e baixo número de neutrófilos.

O efeito do FEC em diminuir o tempo para a recuperação dos neutrófilos já era esperado e foi significativo em todos, exceto um dos estudos. Houve uma pequena heterogeneidade estatística na meta-análise, mas nossa interpretação é que o uso de FEC é efetivo em reduzir o tempo para recuperação dos neutrófilos.

Nesta meta-análise, um efeito significativo do FEC no tempo de hospitalização foi detectado e sustentado quando várias análises de subgrupo foram feitas. Quando os estudos foram analisados em separado de acordo com aspectos metodológicos, a efetividade do FEC foi estável e permaneceu significativa em quatro dos cinco subgrupos (mascaramento da sequência de randomização adequado, uso de placebo, duplo-cego e estudos que não permitiram re-randomização). O efeito do FEC em reduzir o tempo de hospitalização não parece ter sido influenciado pelos diferentes critérios requeridos para alta hospitalar nos estudos – tempo sem febre e nível mínimo de neutrófilos. Houve, entretanto, heterogeneidade na análise. Todos os estudos, exceto um, tenderam a favorecer o uso de FEC e a heterogeneidade foi causada principalmente devido a um estudo que detectou um efeito mais pronunciado do FEC. Podemos dizer que há um efeito significativo do uso de FEC em reduzir o tempo de hospitalização, mas a magnitude deste efeito não pode ser estimada precisamente com os dados atuais.

As doses usadas nos estudos variaram de 2,8 mcg/kg a 12 mcg/kg. Nove dos estudos utilizaram 5 mcg/Kg. Não houve variação nos resultados com doses maiores ou menores, quando comparados aos 5mcg/kg usado na maioria dos trabalhos.

O benefício do FEC em diminuir o tempo de hospitalização tem o potencial para mudar a prática corrente. As diretrizes clínicas de entidades internacionais não recomendam o uso rotineiro de FEC, baseadas nos dados referentes à mortalidade (ASCO 1994; ASCO 1996; ASCO 1997; HUGHES *et al.*, 2002; IMMUNOCOMPROMISED HOST SOCIETY 1990; OZER *et al.*, 2000; SCHAISON *et al.*, 1998). Porém, tempo de internação gera custos (GARCIA-CARBONERO & PAZ-ARES, 2002) e, em pacientes

com doença terminal, pode influenciar negativamente na qualidade de vida (FLETCHER & PAINTER, 2002; GODDER & HENSLEE-DOWNEY, 2001; SMEENK *et al.*, 1998) . Algumas análises de qualidade de vida em pacientes terminais (FLETCHER & PAINTER, 2002; GODDER & HENSLEE-DOWNEY, 2001; SMEENK *et al.*, 1998), inclusive uma revisão sistemática de estudos randomizados (SMEENK *et al.*, 1998), mostram que pacientes com doença grave ou em fase terminal preferem, na maior parte das vezes, receber cuidados domiciliares que no hospital. A qualidade de vida dos mesmos é melhor quando estão em casa que no hospital, quando analisados os parâmetros de humor, bem estar físico e mental e a satisfação geral (SMEENK *et al.*, 1998). O uso de FEC pode gerar melhor qualidade de vida para estes pacientes ao reduzir o tempo de internação. A diminuição do tempo de hospitalização vista nesta meta-análise deve ser levada em consideração na tomada de decisão clínica sobre o uso de FEC na neutropenia febril pós-quimioterapia.

Devido à impossibilidade de coletar dados dos estudos, não foi possível realizar a meta-análise sobre o tempo para a resolução da febre e tempo para retirada dos antibióticos. Este último desfecho clínico (tempo para retirada dos antibióticos) também teria o potencial de afetar a aceitação do uso do FEC do ponto de vista econômico, pois antibióticos são caros e representam uma parte substancial do custo do tratamento (LYMAN *et al.*, 1998 a,b). Em todos os estudos houve uma mediana de um dia a menos de uso de antibióticos, mas a meta-análise não foi feita.

Ao contrário do que está relatado na literatura (BARBUI *et al.*, 1996), nesta meta-análise o uso de FEC não foi ligado de maneira significativa a um risco maior de ocorrência de TVP . Isto se deve provavelmente à baixa incidência de eventos nos estudos incluídos – menos de 3,5% - e ao conseqüente baixo poder estatístico da amostra para detectar uma diferença. Nos pacientes que receberam FEC-GM a incidência de TVP foi maior que nos que receberam FEC-G. Esta maior incidência pode ser explicada pelos diferentes efeitos do FEC-G e do FEC-GM na hematopoiese: enquanto o FEC-G age quase que exclusivamente na linhagem de granulócitos, o FEC-GM atua em outras linhagens celulares e podem estimular a série trombocítica (GRIFFIN, 2001; PETROS, 2001) o que aumenta o número de plaquetas circulantes e aumenta a atividade plaquetária.

Outros efeitos colaterais como dor óssea, articular e reações “*flu-like*” foram comuns e em alguns estudos intensas, mas não causaram risco de vida para os pacientes. Estes efeitos colaterais foram vistos mais comumente nos pacientes que receberam FEC-GM que naqueles que receberam FEC-G.

Considerando que o efeito de FEC-G e FEC-GM são basicamente os mesmos e que a incidência de efeitos colaterais é maior com o uso de FEC-GM, o FEC de escolha, caso se decida usar, deve ser o FEC-G.

A prescrição de FEC em neutropenia febril é prática corrente, apesar de não apoiada pelas diretrizes clínicas (BENNET *et al.*, 1999) e, a despeito da publicação de novas diretrizes, continua a acontecer (BENNET *et al.*, 1999). A prescrição de FEC nesta situação é influenciada mais pelos métodos de reembolso da medicação que pelas diretrizes clínicas vigentes (BENNET *et al.*, 1996) o que pode estar denotando interesses financeiros por parte dos médicos (BENNET *et al.*, 1996; BENNET *et al.*, 1999). Esta meta-análise pode ajudar na normalização do uso de FEC: As diretrizes clínicas publicadas até a presente data (HUGES *et al.*, 2002; OZER *et al.*, 2000) gradua suas recomendações sobre o uso de FEC em neutropenia febril como “B” (dados derivados de estudos randomizados). Se estas diretrizes vierem a incorporar os resultados desta meta-análise, o nível de recomendação poderá ser elevado para “A” o que as tornará mais fortes, podendo ajudar a uniformizar as condutas. As diretrizes poderão recomendar a favor ou contra o uso de FEC também pela diminuição no tempo de hospitalização.

O custo do uso de FEC deve ser cuidadosamente pesado contra os custos de hospitalização em futuros estudos de análise econômica. O custo do FEC na prática clínica é alto (ELTING & CANTOR, 2002; LYMAN *et al.*, 1998a,b), podendo nos Estados Unidos custar até duzentos dólares por dia (LYMAN *et al.*, 1998a,b). Em um estudo americano de análise econômica, o custo total de hospitalização em pacientes recebendo FEC é comparável aos que não o recebem (LYMAN *et al.*, 1998 a,b). Esta análise foi realizada, entretanto, sem que se levasse em conta a possível redução no tempo de hospitalização detectado nesta meta-análise. Devido ao alto custo da diária hospitalar nos Estados Unidos, o uso de FEC, ao reduzir o tempo de internação pode ser custo efetivo se os cálculos

incorporarem um menor tempo de hospitalização para estes pacientes (ELTING & CANTOR, 2002).

No Brasil a situação é diferente e os custos de hospitalização bem menores. O custo do tratamento com FEC por dia (R\$ 343,00) supera em muito o custo da diária hospitalar do Sistema Único de Saúde (R\$ 34,50) (SUS; 1994) e de convênios (aproximadamente R\$ 78,00) (ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA; 1998). Uma análise formal de custo-efetividade do FEC deve ser feita com os valores do Brasil para verificar se a redução no tempo de hospitalização que o FEC causa supera os custos de uma internação mais longa.

Uma meta-análise recentemente publicada sobre o tema (BERGHMANS *et al.*, 2002) incluiu onze estudos. Os autores relatam resultados apenas referentes à mortalidade expressos em risco relativo (0,71 (IC 95%= 0,44 a 1,15)) e também concluiu que a adição de FEC não interfere na mortalidade dos pacientes com neutropenia febril. Este resultado é semelhante aos aqui apresentados. Porém, quatro estudos randomizados que relatam a mortalidade (BIESMA *et al.*, 1990; GARCIA-CARBONERO *et al.*, 2001; LOPEZ-HERNANDEZ *et al.*, 2000; RAVAUD *et al.*, 1998) não foram incluídos na meta-análise, nem as razões para sua exclusão oferecidas.

No estudo de Berghmans (BERGHMANS *et al.*, 2002), os autores não realizaram a meta-análise dos outros desfechos clínicos devido à “falta de dados agregados que permitissem a extração de dados” (BERGHMANS *et al.*, 2002). O estudo de Berghmans (BERGHMANS *et al.*, 2002) não descreve adequadamente os métodos de busca e falhou em localizar dois estudos (GARCIA-CARBONERO *et al.*, 2001; LOPEZ-HERNANDEZ *et al.*, 2000), com 203 e 40 pacientes, respectivamente. A falha em localizar o artigo de Lopez-Hernandez (LOPEZ-HERNANDEZ *et al.*, 2000) pode se dever a não inclusão do LILACS entre as bases de dados pesquisadas, já que foi nesta base de dados que este foi encontrado. A importância do uso do LILACS em revisões sistemáticas já foi demonstrada anteriormente (CLARK & CASTRO, 2002) e sua exclusão entre as bases de dados pesquisadas pode ter enviesado o estudo de Berghmans *et al.* (BERGHMANS *et al.*, 2002).

Outra diferença entre a meta-análise de Berghmans *et al.* (BERGHMANS *et al.*, 2002) e esta, é a análise de subgrupos que foi realizada. Esta meta-análise buscou extensivamente explorar as características dos estudos para explicar possíveis diferenças nos resultados, como a apresentada para neoplasias hematológicas.

O estudo de Berghmans (BERGHMANS *et al.*, 2002) realizou uma análise da qualidade dos estudos diferente da utilizada aqui. Uma escala de qualidade foi utilizada e um escore foi atribuído para cada estudo. O uso de escores para classificar a qualidade metodológica de estudos tem sido tentada por vários autores (CLIFFORD, BARROWMAN, MOHER, 2002; JADAD *et al.*, 1996; JUNI, ALTMAN, EGGER, 2001). É atraente, principalmente por permitir uma análise rápida da qualidade de um estudo pelos leitores deste. Falta às escalas, porém, uniformidade de critério, principalmente para ponderar cada uma das características (JUNI, ALTMAN, EGGER, 2001), por isso o uso de escalas tem caído em desuso. A análise realizada nesta revisão sistemática seguiu um critério descritivo, sem que os dados fossem agregados em um único escore. Este último método é recomendado pela Colaboração Cochrane (CLARKE & OXMAN, 2000) e oferece maior flexibilidade para explorar as características de cada estudo.

Não houve discordâncias entre a meta-análise já publicada (BERGHMANS *et al.*, 2002) e esta quanto à análise da qualidade dos estudos e aos dados extraídos. A meta-análise publicada por Berghmans *et al.* (BERGHMANS *et al.*, 2002) é, porém, mais limitada, pois realizou a síntese estatística apenas para o desfecho clínico mortalidade e incluiu um número menor de estudos.

Futuras pesquisas clínicas com FEC em neutropenia febril devem considerar os resultados desta revisão sistemática no planejamento de novas pesquisas.

Análises econômicas particularizadas a cada local devem ser feitas para determinar se o uso de FEC é ou não custo-efetivo, quando pesado contra os custos de hospitalização. Para o Brasil, de particular interesse é a análise da qualidade de vida dos pacientes internados, quando comparados aos que recebem cuidados domiciliares. Os resultados das análises feitas no exterior podem não se aplicar ao Brasil devidos aos problemas sociais existentes. No Brasil é frequente que por problemas financeiros, os pacientes tratados em casa não sigam o tratamento prescrito, o que teria influência deletéria

em sua qualidade de vida. Isto é o contrário do que foi detectado nas pesquisas feitas em países desenvolvidos.

A questão da eficácia relativa do FEC-G comparado ao FEC-GM pode vir a ser objeto de estudo em ensaios clínicos randomizados nos locais em que o uso do FEC se prove custo-efetivo em relação ao tempo de internação.

De acordo com as análises de subgrupo realizadas e devido ao fato de nem todos os estudos permitirem a extração de dados referentes a todos os desfechos clínicos, uma meta-análise de dados individuais dos estudos é altamente recomendável, especialmente para avaliar se o uso de FEC realmente diminui a mortalidade em pacientes com neoplasia hematológica e esclarecer possíveis diferenças entre FEC-G e FEC-GM. É importante também que o tempo para retirada dos antibióticos venha a ser avaliado devido às questões de custo envolvidas. Outras questões sobre outros subgrupos como crianças, níveis de neutrófilos à internação, tipo de quimioterapia utilizada e dose de FEC poderiam ser respondidas com a análise dos dados individuais, poupando tempo e recursos sem a necessidade de realizar novos estudos randomizados. Uma meta-análise de dados individuais é, porém, difícil de ser realizada por necessitar que todos os autores concordem em fornecer seus dados brutos aos pesquisadores (EGGER, SMITH, ALTMAN 2001). Este método, meta-análise de dados individuais, é considerado como o melhor método para resolução de incertezas em pesquisa clínica (CLARK *et al.* 2002; EGGER, SMITH, ALTMAN 2001). Algumas experiências anteriores têm mostrado que, a meta-análise de dados individuais pode mudar resultados encontrados em meta-análise de dados publicados (STEWART & PARMAR, 1993), especialmente quando análises de sobrevida são feitas. Nesta meta-análise vários dos desfechos clínicos não puderam ser extraídos dos estudos e uma meta-análise de dados individuais poderia analisar estes dados, fornecendo um resultado mais preciso.



6. CONCLUSÃO

Os dados deste estudo não validam o uso rotineiro do FEC em pacientes com neutropenia febril, quando o objetivo é reduzir mortalidade geral ou relacionada à infecção. Há porém um efeito significativo do FEC em reduzir o tempo de internação. O tempo de uso de antibióticos também parece ser reduzido com o uso de FEC, mas não há uma conclusão definitiva.

Estes resultados e conclusões não podem ser extrapolados para pacientes com neoplasias hematológicas e baixa contagem de neutrófilos nem para grupos especiais, como pacientes idosos e debilitados.



7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANAISSE, E. J.; VARTIVARIAN, S.; BODEY, G. P.; LEGRAND, C.; KANTARJIAN, H.; ABI-SAID, D.; KARL, C.; VADHAN-RAJ, S. - Randomized comparison between antibiotics alone and antibiotics plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (Escherichia coli-derived) in cancer patients with fever and neutropenia. **Am J Med**, **100**: 17-23, 1996.
- APPELBAUM, F. R. - The clinical use of hematopoietic growth factors. **Semin Hematol**, **26**: 7-14, 1989.
- AVILES, A.; GUZMAN, R.; GARCIA, E. L.; TALAVERA, A.; DIAZ-MAQUEO, J. C. - Results of a randomized trial of granulocyte colony-stimulating factor in patients with infection and severe granulocytopenia. **Anticancer Drugs**, **7**: 392-397, 1996.
- ARNBERG, H.; LETOCHA, H.; NOU, F.; WESTLIN, J. F.; NILSSON, S. - GM-CSF in chemotherapy-induced febrile neutropenia--a double-blind randomized study. **Anticancer Res**, **18**: 1255-1260, 1998.
- ASCO - American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. **J Clin Oncol**, **12**: 2471-2508, 1994.
- ASCO - Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology. **J Clin Oncol**, **14**: 1957-1960, 1996.
- ASCO - 1997 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology. **J Clin Oncol**, **15**: 3288, 1997.
- ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA – **Lista de Procedimentos Médicos**, AMB ed., 1998.
- BALCERSKA, A.; PLOSZYNSKA, A.; POLCZYNSKA, K.; MACIEJKA-KAPUSCINSKA, L.; WLAZLOWSKI, M.; DROZYNSKA, E.; STEFANOWICZ, J.; SZALEWSKA, M.; KLEJNOTOWSKA, J. - The effect of cytokines G-CSF and GM-CSF in therapy of childhood malignancies. [OCENA SKUTECZNOSCI CZYNNIKOW WZROSTU G-CSF I GM-CSF W LECZENIU WSPOMAGAJACYM CHOROBY NOWOTWOROWEJ U DZIECI]. **Annales Academiae et Medicinae Gedanensis**, **25**: 117-124, 1995.

BARBUI, T.; FINAZZI, G.; GRASSI, A.; MARCHIOLI, R. - Thrombosis in cancer patients treated with hematopoietic growth factors--a meta-analysis. On behalf of the Subcommittee on Haemostasis and Malignancy of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. **Thromb Haemost**, **75**: 368-371, 1996.

BENNETT, C. L.; SMITH, T. J.; WEEKS, J. C.; BREDT, A. B.; FEINGLASS, J.; FETTING, J. H.; HILLNER, B. E.; SOMERFIELD, M. R.; WINN, R. J. - Use of hematopoietic colony-stimulating factors: the American Society of Clinical Oncology survey. The Health Services Research Committee of the American Society of Clinical Oncology. **J Clin Oncol**, **14**: 2511-2520, 1996.

BENNETT, C. L.; WEEKS, J. A.; SOMERFIELD, M. R.; FEINGLASS, J.; SMITH, T. J. - Use of Hematopoietic Colony-Stimulating Factors: Comparison of the 1994 and 1997 American Society of Clinical Oncology Surveys Regarding ASCO Clinical Practice Guidelines. **J Clin Oncol**, **17**: 3676-3681, 1999.

BERGHMANS, T.; PAESMANS, M.; LAFITTE, J. J.; MASCAUX, C.; MEERT, A. P.; JACQUY, C.; BURNIAT, A.; STEELS, E.; VALLOT, F.; SCULIER, J. P. - Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. A systematic review of the literature with meta-analysis. **Support Care Cancer**, **10**: 181-188, 2002.

BEVERIDGE, R. A.; MILLER, J. A.; KALES, A. N.; BINDER, R. A.; ROBERT, N. J.; HARVEY, J. H.; WINDSOR, K.; GORE, I.; CANTRELL, J.; THOMPSON, K. A.; TAYLOR, W. R.; BARNES, H. M.; SCHIFF, S. A.; SHIELDS, J. A.; CAMBARERI, R. J.; BUTLER, T. P.; MEISTER, R. J.; FEIGERT, J. M.; NORGARD, M. J.; MORAES, M. A.; HELVIEM W, W.; PATTON, G. A.; MUNDY, L. J.; HENRY, D.; SHERIDAN, M. J. - A comparison of efficacy of sargramostim (yeast-derived RhuGM-CSF) and filgrastim (bacteria-derived RhuG-CSF) in the therapeutic setting of chemotherapy-induced myelosuppression. **Cancer Investigation**, **16**: 366-373, 1999.

BIESMA, B.; DE VRIES, E. G.; WILLEMSE, P. H.; SLUITER, W. J.; POSTMUS, P. E.; LIMBURG, P. C.; STERN, A. C.; VELLENGA, E. - Efficacy and tolerability of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy-related leukopenia and fever. **Eur J Cancer**, **26**: 932-936, 1990.

- BODEY, G. P.; ANAISSIE, E.; GUTTERMAN, J.; VADHAN-RAJ, S. - Role of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as adjuvant treatment in neutropenic patients with bacterial and fungal infection. **Eur J Clin Microbiol Infect Dis**, 13: S18-22,1994.
- BODEY, G. P.; BUCKLEY, M.; SATHE, Y. S. - Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. **Ann Intern Med**, 64: 328-340,1966.
- BODEY, G. P. & ROLSTON, K. V. - Management of fever in neutropenic patients. **J Infect Chemother**, 7: 1-9,2001.
- BUCHSEL, P. C.; FORGEY, A.; GRAPE, F. B.; HAMANN, S. S. - Granulocyte macrophage colony-stimulating factor: current practice and novel approaches. **Clin J Oncol Nurs**, 6: 198-205,2002.
- CASTRO, A. A.; CLARK, O. A.; ATALLAH, A. N. - Optimal search strategy for clinical trials in the Latin American and Caribbean Health Science Literature database (LILACS database): update. **Sao Paulo Med J**, 117: 138-139, 1999.
- CHU, E. & DEVITA JR, V. T. - Principles of Cancer Management: Chemotherapy. In: (Devitajr, V. T. & Hellman, S., eds) **Cancer: Principles & Practice of Oncology**. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, p. 289-307.
- CLARK, O. A. C.; CASTRO, A. A.; CLARK, L. G. O. - Colony stimulating factors for chemotherapy induced febrile neutropenia (Protocol for a Cochrane Review). In: **The Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software**,2001.
- CLARK, O. A. & CASTRO, A. A. - Searching the Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciencias da Saude (LILACS) database improves systematic reviews. **Int J Epidemiol**, 31: 112-114, 2002.
- CLARK, O.; ADAMS, J. R.; BENNETT, C. L.; DJULBEGOVIC, B. - Erythropoietin, uncertainty principle and cancer related anaemia. **BMC Cancer**, 2: 1,2002.
- CLARKE, M.; OXMAN, A. D.; (EDITORS).- **Cochrane Reviewers Handbook 4.1.1 [updated December 2000]**In: **The Cochrane Library, Issue 4, 2000. Oxford, Update Software**, 2000.

CLARKE, M. & OXMAN, A. D. - Sensitivity Analysis. In: (Clarke, M. & Oxman, A. D., eds) **Cochrane Reviewers Handbook**.; **Section 8.1. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2002.** Oxford, Update Software. Updated quarterly, 2002.

CLIFFORD, T.; BARROWMAN, N.; MOHER, D. - Funding source, trial outcome and reporting quality: are they related? Results of a pilot study. **BMC Health Services Research**, 2: 18, 2002.

COCHRANE COLLABORATION- The Cochrane Collaboration Home Page [Disponível em URL: www.cochrane.org] [Acessada - 07/July/2002],2002.

COOK, D. J.; MULROW, C. D.; HAYNES, R. B. - Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. **Ann Intern Med**, 126: 376-380,1997.

DEEKS, J. & ALTMAN, D. - Effect measures for meta-analysis of trials with binary outcomes. In: (Egger, M., et al., eds) **Systematic Reviews in Health Care**. London, BMJ Books, 2001, p. 313-335.

DERSIMONIAN, R. & LAIRD, N. - Meta-analysis in clinical trials. **Control Clin Trials**, 7: 177-188,1986.

DEVITA JR - Adverse Effects of Treatment. In: (Devitajr, V. T. & Hellman, S., eds) **Cancer: Principles & Practice of Oncology**. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, p. 2869-2976.

DICKERSIN, K.; SCHERER, R.; LEFEBVRE, C. - Identifying relevant studies for systematic reviews. **BMJ**, 309: 1286-1291,1994.

DJULBEGOVIC, B.; WHEATLEY, K.; ROSS, J.; BOS, G.; GOLDSCHMIDT, H.; CREMER, F.; ALSINA, M.; CLARK, O.; GLASMACHER, A. - Bisphosphonates for multiple myeloma. Cochrane Review. **The Cochrane Library, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software**, 2002.

EGGER, M.; SMITH, G. D.; ALTMAN, D.- **Systematic Reviews in Health Care**. London, BMJ Books, 2001

EGGER, M.; SMITH, G. D.; SCHNEIDER, M.; MINDER, C. - Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. **BMJ**, 315: 629-634,1997.

- ELTING, L. S. & CANTOR, S. B. - Outcomes and costs of febrile neutropenia: adventures in the science and art of treatment choices. **Support Care Cancer**, **10**: 189-196, 2002.
- FENG, F. & ZHOU, L. - [Randomized controlled study of leucomax (recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor, rhGM-CSF) in the treatment of cancer chemotherapy-induced leucopenia]. **Zhonghua Zhong Liu Za Zhi**, **20**: 451-453, 1998.
- FENGYI, F. & LIQIANG, Z. - Randomized controlled study of leucomax (recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor, rhGM-CSF) in the treatment of cancer chemotherapy-induced leucopenia. **Chinese Journal of Oncology**, **20**: 451-453, 1998.
- FINIEWICZ, K. J. & WINGARD, J. - Cytokines and WBC transfusions. In: (Rolston, K. V. & Rubenstein, E. B., eds) **Febrile Neutropenia**. London, Martin Dunitz Ltd, 2001, p. 245-290.
- FLETCHER, K. & PAINTER, V. - Building a dream: creating an oncology day/evening hospital. **Can J Nurs Leadersh**, **15**: 10-13, 2002.
- FREIMAN, J. A.; CHALMERS, T. C.; SMITHJR, H.; KUEBLER, R. R. - The importance of beta, the type II error and sample size in the design and interpretation of the randomized control trial. Survey of 71 "negative" trials. **N Engl J Med**, **299**: 690-694, 1978.
- FREYER, G.; LIGNEAU, B.; TRILLET-LENOIR, V. - Colony-stimulating factors in the prevention of solid tumors induced by chemotherapy in patients with febrile neutropenia. **Int J Antimicrob Agents**, **10**: 3-9, 1998.
- GARCIA-CARBONERO, R.; MAYORDOMO, J. I.; TORNAMIRA, M. V.; LOPEZ-BREA, M.; RUEDA, A.; GUILLEM, V.; ARCEDIANO, A.; YUBERO, A.; RIBERA, F.; GOMEZ, C.; TRES, A.; PEREZ-GRACIA, J. L.; LUMBRERAS, C.; HORNEDO, J.; CORTES-FUNES, H.; PAZ-ARES, L. - Filgrastim in the Treatment of High-Risk Febrile Neutropenia: Results of a Multicenter Randomized Phase III Trial. **Proc-Annu-Meet-Am-Soc-Clin-Oncol**, **18**: Abstract #2253, 1999a.
- GARCIA-CARBONERO, R.; MAYORDOMO, J. I.; TORNAMIRA, M. V.; LOPEZ-BREA, M.; RUEDA, A.; GUILLEM, V.; YUBERO, A.; RIVERA, F.; CORTES-FUNES, H.; PAZ-ARES, L. - Randomized comparison of broad spectrum antibiotics with or without filgrastim in the treatment of patients with high-risk fever and grade IV neutropenia. **Eur J Cancer**, **35**: 360, 1999b.

- GARCIA-CARBONERO, R.; MAYORDOMO, J. I.; TORNAMIRA, M. V.; LOPEZ-BREA, M.; RUEDA, A.; GUILLEM, V.; ARCEDIANO, A.; YUBERO, A.; RIBERA, F.; GOMEZ, C.; TRES, A.; PEREZ-GRACIA, J. L.; LUMBRERAS, C.; HORNEDO, J.; CORTES-FUNES, H.; PAZ-ARES, L. - Granulocyte Colony-Stimulating Factor in the Treatment of High-Risk Febrile Neutropenia: a Multicenter Randomized Trial. **J Natl Cancer Inst**, 93: 31-38, 2001.
- GARCIA-CARBONERO, R. & PAZ-ARES, L. - Antibiotics and growth factors in the management of fever and neutropenia in cancer patients. **Curr Opin Hematol**, 9: 215-221, 2002.
- GEBBIA, V.; VALENZA, R.; TESTA, A.; CANNATA, G.; BORSELLINO, N.; GEBBIA, N. - A prospective randomized trial of thymopentin versus granulocyte--colony stimulating factor with or without thymopentin in the prevention of febrile episodes in cancer patients undergoing highly cytotoxic chemotherapy. **Anticancer Res**, 14: 731-734, 1994.
- GIAMARELLOU, H. & ANTONIADOU, A. - Infectious complications of febrile leukopenia. **Infect Dis Clin North Am**, 15: 457-482, 2001.
- GRIFFIN, J. D. - Hematopoietic Growth Factors. In: (Devitajr, V. T., *et al.*, eds) **Cancer: Principles and Practice of Oncology**. Philadelphia, Pa, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, p. 2899 – 2937.
- GODDER, K. T. & HENSLEE-DOWNEY, P. J. - Colony-stimulating factors in stem cell transplantation: effect on quality of life. **J Hematother Stem Cell Res**, 10: 215-228, 2001.
- GREEN, J. A.; KIRWAN, J. M.; TIERNEY, J. F.; SYMONDS, P.; FRESCO, L.; COLLINGWOOD, M.; WILLIAMS, C. J. - Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. **Lancet**, 358: 781-786, 2001.
- GUNAY, U.; TANRITANIR, A.; MERAL, A.; SEVINIR, B. B.; HACIMOLLAOGLU, M. K. - The effects of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and intravenous immunoglobulin (IVIG) on the treatment of neutropenic fever in children. **Cocuk Sagligi Ve Hastaliklari Dergisi**, 41: 433-444, 1998.
- GUYATT, G. & RENNIE, D.- **User's Guide to the Medical Literature - a Manual for Evidence-Based Clinical Practice**. Chicago-IL, AMA press, 2002

HARTMANN, L. C.; TSCHETTER, L. K.; HABERMANN, T. M.; WIEAND, H. S.; EBBERT, L. P.; MAILLIARD, J. A.; LEVITT, R.; SUMAN, V. J. - CSF versus placebo for afebrile neutropenic patients. **Proc-Annu-Meet-Am-Soc-Clin-Oncol**, 15: Abs A726,1996.

HERRMANN, F.; SCHULZ, G.; WIESER, M.; KOLBE, K.; NICOLAY, U.; NOACK, M.; LINDEMANN, A.; MERTELSMANN, R. - Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on neutropenia and related morbidity induced by myelotoxic chemotherapy. **Am J Med**, 88: 619-624,1990.

HOTCHKISS, R. S. & KARL, I. E. - The Pathophysiology and Treatment os Sepsis. **N Engl J Med**, 348: 138-150,2003.

HOZO, I.; CLARK, O.; LYMAN, G. H.; DJULBEGOVIC, B. - Falacy of re-randomized clinical trials? : Unpublished data, 2002.

HUGHES, W. T.; ARMSTRONG, D.; BODEY, G. P.; BOW, E. J.; BROWN, A. E.; CALANDRA, T.; FELD, R.; PIZZO, P. A.; ROLSTON, K. V.; SHENEP, J. L.; YOUNG, L. S. - 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. **Clin Infect Dis**, 34: 730-751, 2002.

HUBEL, K.; DALE, D. C.; LILES, W. C. - Therapeutic use of cytokines to modulate phagocyte function for the treatment of infectious diseases: current status of granulocyte colony-stimulating factor, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, macrophage colony-stimulating factor, and interferon-gamma. **J Infect Dis**, 185: 1490-1501,2002.

IMMUNOCOMPROMISED HOST SOCIETY - The Design, Analysis, and Reporting of Clinical Trials on the Empirical Antibiotic Management of the Neutropenic Patient. **J Infect Dis**, 161: 397-401,1990.

JADAD, A. R.; COOK, D. J.; JONES, A.; KLASSEN, T. P.; TUGWELL, P.; MOHER, M.; MOHER, D. - Methodology and reports of systematic reviews and meta-analyses: a comparison of Cochrane reviews with articles published in paper-based journals. **JAMA**, 280: 278-280,1998.

JADAD, A. R.; MOORE, R. A.; CARROLL, D.; JENKINSON, C.; REYNOLDS, D. J.; GAVAGHAN, D. J.; MCQUAY, H. J. - Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Control Clin Trials**, 17: 1-12,1996.

JUNI, P.; ALTMAN, D.; EGGER, M. - Assessing the quality of randomized controlled trials. In: (Egger, M., et al., eds) **Systematic Reviews in Health Care**. London, BMJ Books, 2001, p. 87-108.

KAKU, K.; TAKAHASHI, M.; MORIYAMA, Y.; NAKAHATA, T.; MASAOKA, T.; YOSHIDA, Y.; SHIBATA, A.; KANEKO, T.; MIWA, S. - Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (rhGM-CSF) after chemotherapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma; a placebo-controlled double blind phase III trial. **Leuk Lymphoma**, **11**: 229-238,1993.

KAWA, K.; KEIKO, Y.; DONG, P. Y.; SAKO, M.; TANAKA, H.; HARA, J.; NISHIDA, M.; MIYAKE, M.; ODA, M.; KAJIUME, T.; KOHDERA, U.; MATSUMURA, T.; MIYATA, H.; SANO, K.; TSUTSUI, T.; TAWA, A.; YAMAMOTO, M.; MABUCHI, O.; KASUBUCHI, Y.; KOIKE, M.; MUKAI, M.; YAMATODANI, A. - A multi-institutional study of optimal use of recombinant granulocyte colony stimulating factor (Lenograstim) in pediatric malignancies - III. **Biotherapy**, **13**: 361-367,1999.

KOTAKE, T.; USAMI, M.; MIKI, T.; TOGASHI, M.; AKAZA, H.; KUBOTA, Y.; MATSUMURA, Y. - Effect of recombinant human granulocyte colony stimulating factor (lenograstim) on chemotherapy induced neutropenia in patients with urothelial cancer. **Int J Urol**, **6**: 61-67,1999.

LAU, J.; SCHMID, C. H.; CHALMERS, T. C. - Cumulative meta-analysis of clinical trials builds evidence for exemplary medical care. **J Clin Epidemiol**, **48**: 45-57; discussion 59-60,1995.

LOPEZ-HERNANDEZ, M. A.; JIMENEZ-ALVARADO, R.; BORBOLLA-ESCOBOZA, R.; DE DIEGO FLORES-CHAPA, J.; ALVARADO-IBARRA, M.; GONZALEZ-AVANTE, M.; TRUEBA-CHRYSTI, M. E.; ANAYA-CUELLAR, I. - [Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of febrile neutropenia]. **Gac Med Mex**, **136**: 99-105,2000.

LYMAN, G. H.; KUDERER, N.; GREENE, J.; BALDUCCI, L. - The economics of febrile neutropenia: implications for the use of colony-stimulating factors. **Eur J Cancer**, **34**: 1857-1864,1998.

LYMAN, G. H.; KUDERER, N. M.; BALDUCCI, L. - Economic impact of granulopoiesis stimulating agents on the management of febrile neutropenia. **Curr Opin Oncol**, **10**: 291-296,1998.

LYMAN, G. H.; KUDERER, N. M.; DJULBEGOVIC, B. - A Meta-Analysis of Granulocyte Colony-Stimulating Factor (rH-G-CSF) to Prevent Febrile Neutropenia (FN) in Patients Receiving Cancer Chemotherapy. **Am J Med**, **112**: 406-411,2002.

MAHER, D. W.; LIESCHKE, G. J.; GREEN, M.; BISHOP, J.; STUART-HARRIS, R.; WOLF, M.; SHERIDAN, W. P.; KEFFORD, R. F.; CEBON, J.; OLVER, I.; *ET AL.* - Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. A double-blind, placebo-controlled trial. **Ann Intern Med**, **121**: 492-501,1994.

MAYORDOMO, J. I.; RIVERA, F.; DIAZ PUENTE, M. T.; LIANES, M. P.; LOPEZ-BREA, M.; LOPEZ, E.; PAZ-ARES, L.; HITT, R.; ALONSO, S.; SEVILLA, I. (1993). Decreasing morbidity and cost of treating febrile neutropenia by adding G-CSF and GM-CSF to standard antibiotic therapy: results of a randomized trial. In **Proc-Annu-Meet-Am-Soc-Clin-Oncol.** # Ab 1510.

MAYORDOMO, J. I.; RIVERA, F.; DIAZ-PUENTE, M. T.; LIANES, M. P.; LOPEZ-BREA, M.; LÓPEZ, E. - Progress report of a randomized trial on the value of adding G-CSF or GM-CSF to standard antibiotic therapy in the treatment of febrile neutropenia. **Ann Oncol**, **3**: 2,1992.

MAYORDOMO, J. I.; RIVERA, F.; DIAZ-PUENTE, M. T.; LIANES, P.; COLOMER, R.; LOPEZ-BREA, M.; LOPEZ, E.; PAZ-ARES, L.; HITT, R.; GARCIA-RIBAS, I.; *ET AL.* - Improving treatment of chemotherapy-induced neutropenic fever by administration of colony-stimulating factors. **J Natl Cancer Inst**, **87**: 803-808,1995.

MICHON, J. M.; HARTMANN, O.; BOUFFET, E.; MERESSE, V.; COZE, C.; RUBIE, H.; BORDIGONI, P.; CATTIAUX, E.; WARD, N.; BERNARD, J. L.; LEMERLE, J.; ZUCKER, J. M.; PHILIP, T. - An open-label, multicentre, randomised phase 2 study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) as an adjunct to combination chemotherapy in paediatric patients with metastatic neuroblastoma. **Eur J Cancer**, **34**: 1063-1069,1998.

- MITCHELL, P. L.; MORLAND, B.; STEVENS, M. C.; DICK, G.; EASLEA, D.; MEYER, L. C.; PINKERTON, C. R. - Granulocyte colony-stimulating factor in established febrile neutropenia: a randomized study of pediatric patients. **J Clin Oncol**, **15**: 1163-1170,1997.
- MONTALAR, J.; SANTABALLA, A.; OLTRA, A.; SEGURA, A.; APARICIO, A.; PASTOR, M. - Ofloxacin with or without stimulating colony-factors in the treatment of neutropenic fever. **Ann Oncol**, **9**: 151,1998.
- MORIYAMA, Y.; TAKAHASHI, M.; KAKU, K.; YOSHIDA, Y.; MASAOKA, T.; NAKANISHI, S.; KANEKO, T.; SHIBATA, A.; MIWA, S. - Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on chemotherapy-induced granulocytopenia in patients with malignancies. **Acta Haematol**, **89**: 70-75,1993.
- MOTOYOSHI, K.; TAKAKU, F.; MAEKAWA, T.; MIURA, Y.; KIMURA, K.; FURUSAWA, S.; HATTORI, M.; NOMURA, T.; MIZOGUCHI, H.; OGAWA, M.; *ET AL.* - Protective effect of partially purified human urinary colony-stimulating factor on granulocytopenia after antitumor chemotherapy. **Exp Hematol**, **14**: 1069-1075,1986.
- MULROW, C. D. - Rationale for systematic reviews. **BMJ**, **309**: 597-599.,1994.
- NAKAJIMA, H.; IKEDA, Y.; HIRASHIMA, K.; TOYAMA, K.; OKUMA, M.; SAITO, H.; OHNO, R.; TOMONAGA, M.; ASANO, S. - [A randomized controlled study of rG.CSF in patients with neutropenia after induction therapy for acute myelogenous leukemia. (rG.CSF Clinical Study Group)]. **Rinsho Ketsueki**, **36**: 597-605,1995.
- NAYLOR, C. D. - Grey zones of clinical practice: some limits to evidence-based medicine. **Lancet**, **345**: 840-842,1995.
- NIXON, J.; KHAN, K. S.; KLEIJNEN, J. - Summarising economic evaluations in systematic reviews: a new approach. **BMJ**, **322**: 1596-1598, 2001.
- OHNO, R.; MIYAWAKI, S.; HATAKE, K.; KURIYAMA, K.; SAITO, K.; KANAMARU, A.; KOBAYASHI, T.; KODERA, Y.; NISHIKAWA, K.; MATSUDA, S.; YAMADA, O.; OMOTO, E.; TAKEYAMA, H.; TSUKUDA, K.; ASOU, N.; TANIMOTO, M.; SHIOZAKI, H.; TOMONAGA, M.; MASAOKA, T.; MIURA, Y.; TAKAKU, F.; OHASHI, Y.; MOTOYOSHI, K. - Human urinary macrophage colony-stimulating factor reduces the incidence and duration of febrile neutropenia and shortens the period required to finish three courses of intensive consolidation therapy in acute myeloid leukemia: a double-blind controlled study. **J Clin Oncol**, **15**: 2954-2965,1997.

- OSHITA, F.; YAMADA, K.; NOMURA, I.; TANAKA, G.; IKEHARA, M.; NODA, K. - Prophylactic administration of granulocyte colony-stimulating factor when monocytopenia appears lessens neutropenia caused by chemotherapy for lung cancer. **Am J Clin Oncol**, **23**: 278-282,2000.
- OXMAN, A. D. & GUYATT, G. H. - The science of reviewing research. **Ann N Y Acad Sci**, **703**: 125-133; discussion 133-124.,1993.
- OZER, H.; ARMITAGE, J. O.; BENNETT, C. L.; CRAWFORD, J.; DEMETRI, G. D.; PIZZO, P. A.; SCHIFFER, C. A.; SMITH, T. J.; SOMLO, G.; WADE, J. C.; WADE, J. L., 3RD; WINN, R. J.; WOZNIAK, A. J.; SOMERFIELD, M. R. - 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. **J Clin Oncol**, **18**: 3558-3585, 2000.
- PAESMANS, M. - Statistical considerations in clinical trials testing empiric antibiotic regimens in patients with febrile neutropenia. **Support Care Cancer**, **6**: 438-443,1998.
- PARMAR, M. K.; STEWART, L. A.; ALTMAN, D. G. - Meta-analyses of randomised trials: when the whole is more than just the sum of the parts. **Br J Cancer**, **74**: 496-501,1996.
- PARMAR, M. K. B.; TORRI, V.; STEWART, L. - Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. **Statist Med**, **17**: 2815-2834,1998.
- PETROS, W. P. - Colony-Stimulating Factors. In: (Chabner, B. A. & Longo, D. L., eds) **Cancer Chemotherapy and Biotherapy - Principles and Practice**. Philadelphia, PA, Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 2001, p. 754-9.
- PIZZO, P. A. - Evaluation of fever in the patient with cancer. **Eur J Cancer Clin Oncol**, **25 Suppl 2**: S9-16,1989.
- PIZZO, P. A. - Fever in immunocompromised patients. **N Engl J Med**, **341**: 893-900,1999.
- RAVAUD, A.; CHEVREAU, C.; BONICHON, F.; MIHURA, J.; BUI, B. N.; TABAH, I. (1995). A Phase III trial of recombinant granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) as corrective treatment in patients (pts) with neutropenic fever following antineoplastic chemotherapy (CT): results of an intermediate analysis. In **Proc-Annu-Meet-Am-Soc-Clin-Oncol**. Abstract. A716.

- RAVAUD, A.; CHEVREAU, C.; CANY, L.; HOUYAU, P.; DOHOLLOU, N.; ROCHE, H.; SOUBEYRAN, P.; BONICHON, F.; MIHURA, J.; EGHBALI, H.; TABAH, I.; BUI, B. N. - Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with neutropenic fever is potent after low-risk but not after high-risk neutropenic chemotherapy regimens: results of a randomized phase III trial. **J Clin Oncol**, **16**: 2930-2936.,1998.
- RIIKONEN, P.; SAARINEN, U. M.; MAKIPERNAA, A.; HOVI, L.; KOMULAINEN, A.; PIHKALA, J.; JALANKO, H. - Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of febrile neutropenia: a double blind placebo-controlled study in children. **Pediatr Infect Dis J**, **13**: 197-202.,1994.
- ROLSTON, K. V. - New trends in patient management: risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. **Clin Infect Dis**, **29**: 515-521,1999.
- RUBENSTEIN, E. B. - Colony stimulating factors in patients with fever and neutropenia. **Int J Antimicrob Agents**, **16**: 117-121,2000.
- SCHAISSON, G.; EDEN, O. B.; HENZE, G.; KAMPS, W. A.; LOCATELLI, F.; NINANE, J.; ORTEGA, J.; RIIKONEN, P.; WAGNER, H. P. - Recommendations on the use of colony-stimulating factors in children: conclusions of a European panel. **Eur J Pediatr**, **157**: 955-966,1998.
- SCHIMPF, S. C. - Fever and neutropenia: An historical perspective. In: (Rolston, K. V. & Rubenstein, E. B., eds) **Febrile Neutropenia**. London, Martin Dunitz Ltda, 2001, p. 1-26.
- SCHIMPF, S. C.; SATTERLEE, W.; YOUNG, V. M.; SERPICK, A. - Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. **N Engl J Med**, **284**: 1061-1065,1971.
- SCHRODER, C. P.; DE VRIES, E.; MULDER, N. H.; WILLEMSE, P. H. B.; SLEIJFER, D. T.; HOSPERS, G. A. P.; VAN DER GRAAF, W. T. A. - Prevention of febrile leucopenia after chemotherapy in high-risk breast cancer patients: No significant difference between granulocyte-colony stimulating growth factor or ciprofloxacin plus amphotericin B. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, **43**: 741-743,1999.

SCHULZ, K. F.; CHALMERS, I.; HAYES, R. J.; ALTMAN, D. G. - Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. **JAMA**, 273: 408-412,1995. SCHULZ, K. F.; CHALMERS, I.; HAYES, R. J.; ALTMAN, D. G. - Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. **JAMA**, 273: 408-412,1995.

SEGAL, B. H.; WALSH, T. J.; HOLLAND, S. M. - Infections in the Cancer Patient. In: (Devita jr, V. T., *et al.*, eds) **Cancer: Principles and Practice of Oncology**. Philadelphia, Pa, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, p. 2654-72.

SIEFF, C. A. & WILLIAMS, D. A. - Hematopoiesis. In: (Handin, R. I., *et al.*, eds) **Blood: Principles and Practice of Hematology**. Philadelphia, PA, Lippincott, 1995, p. 171-224.

SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS – **Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde**. SIH/SUS ;Julho, 1994.

SMEENK, F. W.; VAN HAASTREGT, J. C.; DE WITTE, L. P.; CREBOLDER, H. F. - Effectiveness of home care programmes for patients with incurable cancer on their quality of life and time spent in hospital: systematic review. **BMJ**, 316: 1939-1944,1998.

SODA, H.; OKA, M.; FUKUDA, M.; KINOSHITA, A.; SAKAMOTO, A.; ARAKI, J.; FUJINO, S.; ITOH, N.; WATANABE, K.; KANDA, T.; NAKANO, M.; HARA, K. - Optimal schedule for administering granulocyte colony-stimulating factor in chemotherapy-induced neutropenia in non-small-cell lung cancer. **Cancer Chemother Pharmacol**, 38: 9-12,1996.

STERNE, J. A. C.; EGGER, M.; SMITH, G. D. - Systematic reviews in health care: Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. **BMJ**, 323: 101-105, 2001.

STEWART, L. A. & PARMAR, M. K. - Meta-analysis of the literature or of individual patient data: is there a difference? **Lancet**, 341: 418-422,1993.

SUTTON, A.; ABRAHMS, K. R.; JONES, D. R.; SHELDON, T. A.; SONG, F. - Sensitivity Analysis. In: (Sutton, A., *et al.*, eds) **Methods for Meta-analysis in Medical Research**. New York, NY, John Wiley and Sons LTDA, 2000, p. 147-152.

- TIERNEY, J.; RYDZEWSKA, L.; BURDETT, S.; STEWART, L. (2001). Feasibility and reliability of using hazard ratios in meta-analyses of published time-to-event data. In **9th Cochrane Colloquim**. (Lyon, France) *Abstract* # 2.
- THOMPSON, S. G. - Why and how sources of heterogeneity should be investigated. In: (Egger, M., et al., eds) **Systematic Reviews in Health Care**. London, BMJ Books, 2001, p. 285-312.
- THOMPSON, S. G. & POCKOCK, S. J. - Can meta-analysis be trusted? **Lancet**, **338**: 1127-1130,1991.
- TORRECILLAS, L.; CERVANTES, G.; ZAMORA, R.; ACOSTA, A.; CEPEDA, F.; CORTÉS, P.; ERAZO, A. (1998). GM-CSF DISCONTINUATION SAFE LEVEL FOR PATIENTS WITH CHEMOTHERAPY INDUCED FEBRILE OR AFEBRILE NEUTROPENIA. In *Proc-Annu-Meet-Am-Soc-Clin-Oncol*. Abstract # 304.
- UYL-DE GROOT, C. A.; VELLENGA, E.; DE VRIES, E. G.; LOWENBERG, B.; STOTER, G. J.; RUTTEN, F. F. - Treatment costs and quality of life with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with antineoplastic therapy-related febrile neutropenia. Results of a randomised placebo-controlled trial. **Pharmacoeconomics**, **12**: 351-360,1997.
- VAN PELT, L. J.; DE CRAEN, A. J.; LANGEVELD, N. E.; WEENING, R. S. - Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) ameliorates chemotherapy-induced neutropenia in children with solid tumors. **Pediatr Hematol Oncol**, **14**: 539-545,1997.
- VELLENGA, E.; UYL-DE GROOT, C.; STOTER, G.; LOWENBERG, B.; DE VRIES, E. - Faster recovery of leukocytes due to haemopoietic growth factor in patients with chemotherapy-related granulocytopenia and fever, but no shortened hospital stay. **Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde**, **140**: 1650-1655,1996a.
- VELLENGA, E.; UYL-DE GROOT, C. A.; DE WIT, R.; KEIZER, H. J.; LOWENBERG, B.; TEN HAAFT, M. A.; DE WITTE, T. J.; VERHAGEN, C. A.; STOTER, G. J.; RUTTEN, F. F.; MULDER, N. H.; SMID, W. M.; DE VRIES, E. G. - Randomized placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy-related febrile neutropenia. **J Clin Oncol**, **14**: 619-627,1996b.

YALCIN, S.; GULER, N.; KANSU, E.; ERTENLI, I.; GULLU, I.; BARISTA, I.; CELIK, I.; KARS, A.; TEKUZMAN, G.; BALTALI, E.; FIRAT, D. - Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) administration for chemotherapy-induced neutropenia. **Hematology**, **1**: 155-161,1996.

YAMAZAKI, K.; KUMAMOTO, Y.; TSUKAMOTO, T.; HIROSE, T. - Prophylaxis of fever during leukocytopenia by anticancer chemotherapy. **Chemotherapy**, **37**: 838-847,1989.

YOSHIDA, M.; KARASAWA, M.; NARUSE, T.; FUKUDA, M.; HIRASHIMA, K.; OH, H.; NINOMIYA, H.; ABE, T.; SAITO, K.; SHISHIDO, H.; MORIYAMA, Y.; SHIBATA, A.; MOTOYOSHI, K.; NAGATA, N.; MIURA, Y. - Effect of granulocyte-colony stimulating factor on empiric therapy with flomoxef sodium and tobramycin in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. Kan-etsu Hematological Disease and Infection Study Group. **Int J Hematol**, **69**: 81-88,1999.

YUSUF, S.; PETO, R.; LEWIS, J.; COLLINS, R.; SLEIGHT, P. - Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. **Prog Cardiovasc Dis**, **27**: 335-371,1985.

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE



8. *ANEXOS*

Artigo publicado na *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Protocolo da revisão)

Cover sheet

Title

Colony stimulating factors for the treatment of chemotherapy induced febrile neutropenia

Dates

Date edited: 15/01/2002

Date of last substantive update: 12/07/2000

Date of last minor update: //

Date next stage expected 30/11/2001

Protocol first published:

Review first published:

Contact reviewer

Dr Otavio A C Clark

Chief of Oncology Service

Hospital Celso Pierro/PUC-Campinas

Av Heitor Penteado 1780

Campinas

Sao Paulo BRAZIL

13075-460

Telephone 1: 55 19 9773 8900

Telephone 2: 55 19 3753 4100

Facsimile: 55 19 3254 9199

E-mail: clark@evidencias.com

URL: www.evidencias.com

Contribution of reviewers

Intramural sources of support

NONE, BRAZIL

Extramural sources of support

None

What's new

Dates

Date review re-formatted: //

Date new studies sought but none found: //

Date new studies found but not yet included/excluded: //

Date new studies found and included/excluded: //

Date reviewers' conclusions section amended: //

Date comment/criticism added: //

Date response to comment/criticisms added: //

Text of review

Synopsis

Abstract

Background

Febrile Neutropenia is a frequent event for cancer patients in chemotherapy; it is potentially a life threatening situation. The current treatment is supportive care plus antibiotics. Colony stimulating factors are substances that stimulate and accelerate the production of one or more cellular lines in bone marrow and some of these have been tested in clinical trials like additional treatments of febrile neutropenia, but the results are conflicting.

Objectives

Evaluate the safety and effectiveness of the addition of colony stimulating factors to standard treatment of febrile neutropenia related to chemotherapy.

Search strategy

The search will cover the principal electronic databases: CANCERLIT, EMBASE, LILACS, MEDLINE, SCI and The Cochrane Controlled Clinical Trials Database. Experts will be consulted and references from the relevant articles will be scanned.

Selection criteria

We will look for all Randomized Clinical Trials (RCT) and all Controlled Clinical Trials (CCT) that compare CSF plus antibiotics versus antibiotic alone for the treatment of established chemotherapy-induced febrile neutropenia in adults and childrens.

Data collection & analysis

Two of the reviewers will select, critically appraise and extract data of the studies independently. Only studies with high quality will be included. If appropriate a meta-analysis of these select studies will be performed, using the Review Manager 4.0.4 package.

Main results

Reviewers' conclusions

Background

Febrile Neutropenia is a frequent event for cancer patients in chemotherapy; It is potentially life threatening situation, and requires immediate medical intervention ([LEESE 1993](#)). The basic treatment includes supportive care plus wide-spectrum antibiotics. There is not a consensus in literature of which is the best antibiotics or combination of antibiotics for these patients ([VELLENGA 1996](#), [MAHER 1994](#)).

Hematopoietic growth stimulating factors are substances able to stimulate hematopoiesis, accelerating the production of one or more cellular lines in bone marrow. At present, many of these factors have already been described and they may have different applications ([GABRILOVE 1989](#)).

Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) acts only on the granulocytic series while granulocyte-macrophage stimulating factor (GM-CSF) acts on both the granulocytic and macrophage series ([APPELBAUM 1989](#)). They have been used for preventing hematologic complications ([HARTMANN 1997](#)) as well as treating them ([VELLENGA 1996](#), [MAHER 1994](#)).

Some reports have shown that both G-CSF and GM-CSF accelerate neutrophil recovery after chemotherapy ([MAHER 1994](#), [VELLENGA 1996](#)) but their impact on morbidity and mortality as well as their cost-effectiveness remain controversial. The American Society of Clinical Oncology does not recommend their routine use ([ASCO 1994](#), [ASCO 1996](#), [ASCO 1997](#)). A higher incidence of deep-vein-thrombosis may be related to this use ([BARBUI 1996](#)). Faced to the conflicting results from so many articles, a systematic review of the literature, is needed if we are to assemble the best evidence ([MULROW 1994](#)).

Objectives

To evaluate the safety and effectiveness of the addition of G-CSF or GM-CSF to standard treatment of febrile neutropenia related to chemotherapy. The outcomes measured used in the comparison are: duration of hospitalisation, duration of antibiotic use and time to neutrophil recovery; side effects; number of patients requiring prolonged hospitalisation and mortality. We will test the hypothesis that the addition of these drugs does not change the prognosis of these patients.

Criteria for considering studies for this review

Types of studies

All Randomized Clinical Trials (RCT) and all Controlled Clinical Trials (CCT) that compare CSF plus antibiotics versus antibiotic alone for the treatment of established chemotherapy-induced febrile neutropenia.

Types of participants

Adults or childrens with any kind of cancer with neutropenia (absolute neutrophil count less than $1 \times 10^9/L$) and fever (body temperature higher than $38.50^\circ C$ in one measure or higher than 38° in two or more measures) after chemotherapy.

Types of interventions

Comparasion of CSF plus antibiotics versus antibiotic alone
Types of outcome measures

Mortality, duration of hospitalisation, adverse effects (especially deep-venous-thrombosis), time to neutrophil recovery, duration of fever , duration of antibiotic usage, number of patients requiring a prolonged hospitalization (longer than 10 days).

Search strategy for identification of studies

a)Search of computerised databases:

We will perform a wide search in the main computerized databases of interest (CANCERLIT, EMBASE, LILACS, MEDLINE and SCI). The Cochrane Controlled Clinical Trials Database will be also searched.

b)Experts consultants:

Experts in oncology and hematology will be consulted about studies currently ongoing or which have not been published yet.

c)References from the relevant articles:

All the references of relevant articles will be scanned and all additional articles that could be included will be retrivied.

d) Search strategie for use in eletronic databases

The methodolgical search strategy to be use in LILACS was previously reported by three of us (CASTRO 1997). The methodolgical search strategy to be use in MEDLINE was previously reported (DICKERSIN 1994).

#1 Methodological search strategie

2 explode COLONY-STIMULATING-FACTORS / all subheadings

#3 CSF

#4 #2 OR #3

#5 explode FEVER / all subheadings

#6 FEVER* OR FEBR*

#7 #5 or #6

#8 #4 and #7

#9 #1 AND #8

Methods of the review

Two of the reviewers will select the studies independently.

CRITICAL EVALUATION OF THE STUDIES SELECTED:

The methodological quality of each selected trial will be assessed by the same two reviewers. Details of the randomisation (generation and concealment), blinding, whether an intention-to-treat analysis will be done, and the number of patients lost to follow-up will be recorded. Each reviewer will give the trial a score for each item, being A - low risk of bias, B - moderate risk of bias, and C - high risk of bias (HANDBOOK 1999).

Only RCTs with allocation concealment classified as score A and B will be used in this review. Data will be independently extracted by the reviewers and cross-checked. The results of each RCT will be summarised on an intention-to-treat basis for each outcome. Continuous outcomes will be calculated by mean, standard deviation, and number of participants of each group.

DATA EXTRACTION:

Two of us will independently retrieve the data of the articles. The name of the first author and the publication year will used to identify the article in the review.

We will retrieve selected clinical outcomes and additional data. These data could be used for further subgroup and sensitivity analyses.

a)Selected clinical outcomes:

Mortality

Duration of hospitalization

Adverse effects (especially deep-venous-thrombosis)

Time to neutrophil recovery

Duration of fever

Duration of antibiotic use

Number of patients requiring prolonged hospitalisation (longer than 10 days).

b)Additional data:

Adults or childrens

Diagnostic criteria of neutropenia (ANC).

Antibiotics used.

Treatment schedule and CSF used.

Type of tumor - solid or hematologic

Number of patients included, excluded and analysed.

ANC median and mean in the each arm in the begining of study

Analysis per-protocol or intention-to-treat basis

All disagreements in each step will be resolved by a consensus meeting. If necessary a third reviewer will be invited to give his opinion

ANALYSING AND PRESENTING THE RESULTS:

If appropriate, the studies will be included in a meta-analysis using the outcomes selected above.

The meta-analysis will be performed using Review Manager 4.0.4 package. The fixed effects model will be used if there is no significant statistical heterogeneity ($p < 0.1$). When overall results have been shown significance, the relative risk reduction (RRR) will be calculated using the relative risk and the number needed-to-treat (NNT) to prevent one outcome will be calculated using the inverse of the Risk Difference (RD).

Additionally, the number needed to harm (NNH) and the 95% confidence interval around these measures will be calculated.

Statistical heterogeneity in the results of the trials will be assessed both by inspection of graphical presentations ("funnel plot": plotting the study weight or sample size [on the "y" axis] against the odds ratio [on the "x" axis]) and by calculating a test of heterogeneity (standard Chi-square test on N degrees of freedom where N equals the number of trials contributing data minus one). Three possible reasons for heterogeneity will be pre-specified: (i) response differ according to difference in the quality of the trial; (ii) response differ according to sample size of the trial; (iii) response differ according to clinical heterogeneity (external validity). These will be assessed by looking at separate subgroups of trials.

DEADLINE

Date for finishing this review: December 23rd, 2001.

IMPROVING AND UPDATING REVIEWS

At a minimum, updates should be considered on an annual basis. Even if no substantive new evidence is found on annual review and no major amendment is indicated, the date of the latest search for evidence should be made clear in the search strategy section of the review.

Description of studies

Methodological quality of included studies

Results

Discussion

Reviewers' conclusions

Implications for practice

Implications for research

Acknowledgements

None

Potential conflict of interest

None

Other references

Additional references

APPELBAUM 1989

APPELBAUM FR. The clinical use of hematopoietic growth factors. Sem Hematol 1989;26(supp 3):7-14.

ASCO 1994

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY. Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based, clinical practice guidelines. J Clin Oncol 1994;12(11):2471-2508..

ASCO 1996

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY. Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based, clinical practice guidelines. J Clin Oncol 1996;14(6):1957-1960.

ASCO 1997

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY. Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based, clinical practice guidelines. J Clin Oncol 1997;15(10):3288.

BARBUI 1996

BARBUI T, FINAZZI G, MARCHIOLI R. Thrombosis in cancer patients treated with hematopoietic growth factors - a meta-analysis. Thromb Haemost 1996;75(2):368-71.

CASTRO 1997

CASTRO AA, CLARK OAC, ATALLAH AN. Optimal search strategy for clinical trials in the Latin American and Caribbean Health Science Literature Database (LILACS). S P Med J 1997;115(3).

DICKERSIN 1994

DICKERSIN K, SCHERER R, LEFEBVRE C.. Identifying relevant studies for systematic reviews. Br Med J 1994;309.

GABRILOVE 1989

GABRILOVE JL. Introduction and overview of hematopoietic growth factors. Sem Hematol 1989;26(SUPP 2).

GUYATT 1993

GUYATT GH, SACKETT MD, COOK D.. User's guide to the medical literature: II a. How to use an article about therapy or prevention. A.Are the results of the study valid? JAMA 1993;270(21).

HANDBOOK 1999

Clarke M, Oxman AD.. Cochrane Reviewers' Handbook 4.0 [updated July 1999].. In: Clarke M, Oxman AD,, editor(s). Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 4.0.. 4.0 edition. Oxford, England:: The Cochrane Collaboration, 1999.

HARTMANN 1997

HARTMANN LC, TSCHETTER LK, HABERMANN TM et al. Granulocyte colony-stimulating-factor in severe chemotherapy-induced afebrile neutropenia. NEJM 1997;336(25).

LEESE 1993

LEESE B. The costs of treating febrile neutropenia in six U.K. hospitals. Eur J Cancer 1993;29a(SUPP 7):S15-S18.

MAHER 1994

MAHER DW, LIESHKE GJ, GREEN M, et al. Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. Ann Int Med 1994;121(7):492-501.

MULROW 1994

MULROW CD. Rationale for systematic reviews.. Br Med J 1994;309(5):597-99.

VELLENGA 1996

VELLENGA, E. et al. Randomized placebo -controlled trial of granulocyte-macrophage colony stimulating factor in patients with chemotherapy-related febrile neutropenia. J Clin Oncol 1996;14.

Notes

Unpublished CRG notes

Published notes

Amended sections

None selected

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

Artigo original submetido para publicação na *Cochrane Database of Systematic Reviews*

OBS: uma vez que este artigo tenha cumprido o que o protocolo já publicado propõe, sua publicação está garantida segundo as políticas da Colaboração Cochrane (CLARKE & OXMAN 2001).

Cover sheet

Title

Colony stimulating factors for the treatment of chemotherapy induced febrile neutropenia

Abstract

Background

Febrile neutropenia is a frequent event for cancer patients in chemotherapy and it is potentially a life threatening situation. The current treatment is supportive care plus antibiotics. Colony stimulating factors (CSF) are cytokines that stimulate and accelerate the production of one or more cellular lines in bone marrow. Some clinical trials evaluated if the addition of CSF to antibiotics(ATB) can improve the outcomes of patients with febrile neutropenia. The results of these trials are conflicting and no definitive conclusion could be reached.

Objectives

Evaluate the safety and effectiveness of the addition of colony stimulating factors to ATB on the treatment of febrile neutropenia caused by cancer chemotherapy.

Search strategy

The search covered the major electronic databases: CANCERLIT, EMBASE, LILACS, MEDLINE, SCI and The Cochrane Controlled Clinical Trials Database. Experts were consulted and references from the relevant articles scanned.

Selection criteria

We looked for all Randomised Controlled Trials (RCT) that compare CSF plus antibiotics versus antibiotic alone for the treatment of established febrile neutropenia in adults and children.

Data collection & analysis

Two of the reviewers independently selected, critically appraised and extracted data of the studies. A meta-analysis of these select studies was performed, using the Review Manager 4.0.4 package.

Main results

More than 8000 references were screened. 13 studies were included. The overall mortality was not influenced by the use of CSF [OR= 0.68; CI 95%= 0.43 to 1.08 ;p=0.1]. A significant result was obtained for the use of CSF in reducing infection related mortality [OR= 0.51; CI 95% = 0.26 to 1.00 ;p=0.05], but this result was highly influenced by one study. When this study is excluded from our analysis, this possible benefit disappears [OR= 0.85; CI 95% = 0.33 to 2.20; p 0.7]. The group of patients treated with CSF had a shorter length of hospitalisation [OR= 0.63; CI 95% 0.49 to 0.82 ;p=0.0006] and a shorter time to neutrophil recovering [OR= 0.32; CI 95% 0.23 to 0.46;p < 0.00001].

Reviewers' conclusions

Patients with febrile neutropenia due to cancer chemotherapy that use CSF have a shorter time to hospital discharge and shorter time to neutrophil recovering. A possible effect on infection related mortality was not clear.

Background

Febrile Neutropenia is a relatively frequent event in cancer patients treated with chemotherapy. It is a potentially life threatening situation, and requires prompt medical intervention (Pizzo 1999). The standard treatment includes supportive care plus broad-spectrum antibiotics (Pizzo 1999). There is no consensus in the literature of which antibiotics or combination of antibiotics is best for these patients (Giamerellou 2001). Hematopoietic growth stimulating factors (SF) are a class of cytokines that regulate proliferation, differentiation and functions of hematopoietic cells (Griffin 2001). More than 20 different molecules of SF have been identified (Griffin 2001) and many have been tested in clinical studies for different applications (Griffin 2001, Segal 2001).

Among them, the granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) and the granulocyte-macrophage stimulating factor (GM-CSF) have been studied in cancer patients due to their potential effect on neutropenia. G-CSF regulates the production of neutrophil lineage. The administration of G-CSF to humans results in a dose-dependent increase in circulating neutrophils (Griffin 2001, Petros 2001), due mainly to a reduced transit time from stem cell to mature neutrophil (Griffin 2001). GM-CSF stimulates the growth of granulocytes, macrophage and eosinophil colonies (Griffin 2001, Petros 2001). Administration of GM-CSF to humans, results in a dose dependent increase in blood neutrophils, eosinophils, macrophages and sometimes lymphocytes (Griffin 2001, Petros 2001).

Different types of G-CSF and GM-CSF have been tested in clinical trials and are available on the market. Among the most used G-CSFs are Filgrastim and Lenograstim and among GM-CSF are sargramostim and molgramostim.

Both, G-CSF and GM-CSF, have demonstrated to be effective in reducing the incidence of febrile neutropenia when given immediately after the chemotherapy (Frever 1998, Lyman 2002) and as supportive therapy in patients undergoing to bone marrow transplant (Petros 2001, Griffin 2001).

The known effect of G-CSF and GM-CSF on raising the number of circulating neutrophils provided the background for clinical studies designed to assess their role as adjunct therapy to antibiotics in febrile neutropenic patients. The results of randomised studies performed in this setting were not clear and conflicting results appeared: two trials found no significant effect of CSF in the prevention of prolonged hospitalization (Anaissie 1996, Maher 1994) while another one found a significant effect on length of hospitalization (Riikonen 1994). Time to recovery from fever appears to be favourably affected by CSF in some studies (Ravaud 1998; Mayordomo 1995) and not in other (Vellenga 1996). Also, different results regarding the use of CSF are reported for patients that are classified according to their baseline risk as having low or high risk for developing life threatening complications (Ravaud 1998). Individually, these studies included less than 220 patients and due to low rates of clinical events such as death rates, as well as their small size, they may be underpowered to detect a difference between the treated groups.

Based on the results of these randomised trials, the American Society of Clinical Oncology does not recommend the routine use of CSF in the treatment of febrile neutropenia (ASCO 1994; ASCO 1996; ASCO 1997; Ozer 2000).

Conflicting results obtained from small studies demands the development of a systematic review of the literature (Egger 2001) to build the totality of evidence for an informed medical decision.

Objectives

To evaluate the safety and effectiveness of the addition of G-CSF or GM-CSF to standard treatment of febrile neutropenia related to chemotherapy.

Criteria for considering studies for this review

Types of studies

All randomised Clinical Trials (RCT) with a parallel design that compared the use of CSF plus antibiotics versus antibiotic alone for the treatment of established chemotherapy-induced febrile neutropenia.

Types of participants

Adults or children with any kind of cancer with neutropenia (absolute neutrophil count less than $1 \times 10^9/L$) and fever (body temperature higher than $38.5^\circ C$ on one occasion or higher than $38^\circ C$ on two or more occasions) after chemotherapy.

Types of interventions

Comparison of G-CSF or GM-CSF plus antibiotics versus antibiotic alone

Types of outcome measures

Mortality - overall and infection related; time of hospitalization; time to antibiotic withdrawal; time to neutrophil recovery; time to defervescence and side effects.

A previous meta-analysis ([Barbui 1996](#)) detected an increased rate of deep vein thrombosis among those patients receiving CSF; therefore, the occurrence of this side effect was studied as a separate end point.

Search strategy for identification of studies

a) Search on computerized databases:

We performed a wide search on the main computerized databases of interest - CANCERLIT, EMBASE, LILACS, MEDLINE, SCI and The Cochrane Controlled Trials Register.

b) Experts consultants:

Experts in oncology and hematology were consulted about studies currently ongoing or which have not been published yet. Personal collections of articles of two of the authors (GL and BD) were also scanned.

c) References from the relevant articles:

All references of relevant articles were scanned and all additional articles of potential interest were retrieved for further analysis.

d) Strategies of search for electronic databases

For MEDLINE we used the methodological search strategy for RCTs ([Dickersin 1994](#)) recommended by the Cochrane Collaboration ([Clarke 2000](#)). For EMBASE we used adaptations of this same strategy and for LILACS we used the methodological search strategy reported by Castro ([Castro 1999](#)). We performed an additional search on the SCI database looking for studies that had cited the included studies. To the methodological search strategy of each database we add the specific terms pertinent to this review (see below).

Search strategy:

#1 Methodological search strategy

#2 explode COLONY-STIMULATING-FACTORS / all subheadings

#3 CSF

#4 #2 OR #3

#5 explode FEVER / all subheadings

#6 FEVER* OR FEBR*

#7 #5 or #6

#8 #4 and #7

#9 #1 AND #8

Two of the reviewers (OC and AAC) appraised the list of references and selected the studies independently.

Methods of the review

CRITICAL EVALUATION OF THE STUDIES SELECTED:

Details regarding the main methodological dimensions empirically linked to bias ([Egger 2001](#)) were extracted. Special attention was given to the generation and concealment of the sequence of randomisation, blinding, whether an intention-to-treat analysis was performed, placebo use and source of funding.

Methods of the review

CRITICAL EVALUATION OF THE STUDIES SELECTED:

The methodological quality of each selected trial was assessed by two reviewers (OC and BD). Details of the randomisation (generation and concealment), blinding, whether an intention-to-treat analysis was performed, the number of patients lost to follow-up, source of funding and others methodological quality dimensions empirically linked to bias were recorded.

Data was independently extracted by the reviewers and cross-checked. A number of subgroup and sensitivity analyses were performed according to the characteristics of patients, treatment and the methodological quality dimensions to test the stability of our conclusions.

DATA EXTRACTION:

Two of us (OC, BD) independently extracted the data of the articles. The name of the first author and the publication year were used for identification purposes. All data were extracted directly from the text or, when possible, calculated according to the available information.

We retrieved data on the selected clinical outcomes, methodological characteristics and additional data on the types of participants in each study.

When time-to-event data were not available for direct extraction, we extracted data according to the method described by Parmar et al ([Parmar 1998](#)). This method allows the indirect calculation of the variance and the number of observed minus expected events from many different parameters. To allow representation in REVMAN 4.1, time to event data were entered as aggregate data under individual patient data entry.

a) Selected clinical outcomes:

Mortality

Mortality - overall and infection related

Length of hospitalisation

Time to neutrophil recovering

Time to resolution of fever

Time to withdrawal of antibiotics

Adverse effects (especially deep-venous-thrombosis)

b) Additional data:

Adults or children

Diagnostic criteria of neutropenia (Absolute Neutrophil Count [ANC])

Antibiotics used.

Treatment schedule and CSF used

Type of tumor - solid or hematological

Number of patients included, excluded and analysed.

Analysis on as per-protocol or by intention-to-treat basis.

Source of funding

Criteria for hospital discharge

All disagreements in each step were resolved by a consensus meeting. If necessary a third reviewer was invited to give his opinion.

ANALYSIS AND PRESENTATION OF RESULTS:

The studies were pooled in a meta-analysis using the Review Manager 4.1. For dichotomous outcome - mortality, overall and infection related- we calculated Peto's odds ratio ([Yussuf 1985](#)). When the pooled results were significant, the number needed-to-treat (NNT) to cause or to prevent one event was calculated ([McQuay 1997](#)).

For time to event data -(e.g. time of hospitalization, time to neutrophil recovering), we calculated the observed minus expected log rank statistics plus the variance, according to the methods described by Parmar ([Parmar 1998](#)). The pooled results are expressed as Peto's odds ratio ([Yussuf 1985](#)).

All results were calculated and are presented with the corresponding 95% confidence interval (CI). Statistical heterogeneity in the results of the trials was assessed to check whether the differences among the results of trials were greater than could be expected by chance alone. This was done by looking at the graphical display of the results and using the chi-square (chi) test of heterogeneity ([DerSimonian 1986](#)). When heterogeneity was detected, a possible explanation for it was intensively searched. If a reasonable cause was found, a separate analysis was performed. If the cause was not apparent and heterogeneity was caused by divergent data in terms of direction of results (i.e. data favouring one or other treatment), we choose not to pool the data.

To assess the possibility of publication bias ([Egger 2001](#)) we performed a funnel plot ([Egger 1997](#)) test.

Description of studies

Overall, more than 8000 references were scanned. Forty four of them were selected for full text analysis and were retrieved. Of these, 22 were excluded for various reasons (See Table of excluded studies). Of the 22 randomised trials that fit our inclusion criteria, 8 were duplicate reports or early publications in abstract format. Fourteen original reports of trials on the role of CSF in febrile neutropenia that included a total of 1569 patients were included on the final analysis. One of these trials was published only in abstract form only ([Montalar 1998](#)) and no information on the outcomes were available. We tried to contact the authors of this abstract by e-mail, but we have received no answer. Therefore this trial was excluded from our analysis. This trial included a total of 51 patients and its inclusion would have a low potential to alter the results. Therefore, our analysis regards to 13 studies.

Six articles described the effects of G-CSF and 6 GM-CSF, and one ([Mavordomo 1995](#)) was a three arm study that randomised patients to G-CSF, GM-CSF or placebo.

We approached this multi-arm study by different ways: first we compared each CSF arm with the control arm. In the second analysis we combined all active arms by adding all CSF treated patients, and analysed it against

the control. Both analysis achieved virtually the same results and we will refer to the results of the second method in the text. The results of the first analysis are available under the subgroup analysis graphs G-CSF vs. GM-CSF.

Six articles included patients with $ANC < 1 \times 10^9/l$, five included patients with $ANC < 0.5 \times 10^9/l$, one with $ANC < 0.2 \times 10^9/l$ and one with $ANC < 0.1 \times 10^9/l$. Ten articles enrolled adults, two children and one included both. Three articles enrolled patients with hematological tumors only, one solid tumors only and nine articles included patients with both types of malignancy.

Randomisation of patients versus episodes

A particular problem on trials of febrile neutropenia is the problem of re-randomizations (Paesmans 1998). This practice has the potential to bias results of clinical trials because of the possible dependence of outcomes on the previous events. Patients that had already developed one episode of febrile neutropenia are expected to be more prone to develop another one, which in turn may violate an assumption that all events must be independent of each other to allow proper analysis of a trial as well as pooling data in a meta-analysis (Hozo 2002). Four trials (Anaissie 1996; Riiikonen 1994; Lopez-Hernandez 2000; Mitchell 1997) allowed patients to be entered in the study and randomised more than once. These trials analysed 384 episodes and are responsible for about one quarter of the total number of episodes and patients included in this systematic review. It was impossible to extract data from these trials according to the number of patients. As the re-randomizations practice is allowed by the Immunocompromised Host Society (IHS 1990), we included these trials on our analysis. A sensitivity analysis addressed this question (see below).

Methodological quality of included studies

See table (characteristics of included studies) for details

Seven of the included articles described an adequate method of randomizations and five reported an adequate concealment of the sequence of allocation. Six trials were double-blinded and seven were placebo controlled. A sample size was pre-planned in six, but the planned number was not reached in one (Ravaud 1998) trial. An intention to treat analysis was performed in nine articles; seven papers referred to multicentric studies. One of the studies (Aviles 1996) had a very high rate of mortality on the no-treatment group. Concerns regarding the comparability of the study arms of this trial (Aviles 1996) were raised on the literature (Rubenstein 2000). Therefore, we decided to perform our analysis with and without this trial.

Results

Our analysis included 13 trials with a total of 1518 patients. 779 were randomised to CSF and 739 to the control group (antibiotics plus no treatment or placebo). Not all articles allowed data extraction for all end points (See table "characteristics of included studies" for a more a detailed description of the extractable end points of each article).

Overall mortality:

Data on overall mortality could be extracted from 12 trials with 1303 patients. There were 34 deaths among 670 patients randomised to CSF and 45 among those 633 randomised to control group. The meta-analysis showed a trend to benefit favouring CSF use, but it did not reach a 5% level of significance [OR= 0.68; 95%CI 0.43 to 1.08 ;p=0.1]. No heterogeneity was detected in the analysis [chi= 8.27; degrees of freedom (df)=9; p=0.51]. The trend to benefit patients receiving CSF completely disappears when we excluded from the analysis the trial published by Aviles et al (Aviles 1996) [OR= 0.87; 95%CI 0.51 to 1.49;p = 0.6]. This trial included only patients with hematological malignancies and was responsible for a very high rate of events in the control group (15 of 64 patients died). These 15 deaths represents 33% (15/ 45) of the total of deaths on the control group among all trials.

Infection related mortality:

We could collect data on infection related mortality from 9 trials with 872 patients. There were 14 infection-related deaths among the 453 patients randomised to CSF and 24 among those 419 randomised to control group. The meta-analysis showed a benefit in favour of CSF use, with a 5% level of significance [OR= 0.51; 95%CI 0.26 to 1.00 ;p=0.05]. No heterogeneity was detected [chi= 6.16;df=6; p= 0.4]. This benefit also completely disappears when we excluded the Aviles trial(Aviles 1996) [OR= 0.85; 95%CI 0.33 to 2.20; p 0.7]. For this end point, the impact of this trial alone was even higher: 62% (15/24) of the events on the control group were reported by this trial.

Length of hospitalisation:

From 8 trials that included 1221 patients we could collect data on length of hospitalisation. The meta-analysis of all the trials showed a benefit in favour of CSF use [OR= 0.63; 95%CI 0.49 to 0.82 ;p=0.0006]. A huge

heterogeneity was detected by the chi-square test [$\chi^2=26.39$; $df=7$; $p=0.0004$]. As planned, we explored the possible causes of heterogeneity to determine if it was adequate to pool the trials. All trials but one (Yoshida 1999) had an estimate point that favoured CSF, although only two reached a statistical significance. By inspecting the graphs, we could detect that the Mayordomo et al trial (Mayordomo 1995) indicated a much stronger effect than that detected in all other trials. So, we performed our analysis again, excluding this trial (Mayordomo 1995). The exclusion resulted in substantially reduction in the statistical heterogeneity [$\chi^2=11.67$; $df=6$; $p=0.07$] and the significance of the effect was still maintained [OR= 0.72; 95%CI 0.55 to 0.95; $p=0.02$]. Considering that all but one study favoured the use of CSF, that the heterogeneity detected was mainly due a high effect of CSF detected by one trial, our interpretation of these results is that there is a significant effect of CSF in reducing the length of hospitalization, but the magnitude of this effect can not be precisely estimated with current data.

Time to neutrophil recovering:

From 5 trials we could collect data on time to neutrophil recovering that included a total of 794 patients. A significant effect of CSF was detected: [OR= 0.32; 95%CI 0.23 to 0.46; $p=0.46$] with a small statistical heterogeneity [$\chi^2=8.97$; $df=4$; $p=0.062$]. Again, this heterogeneity was largely due to the higher magnitude of the CSF effect detected in the Mayordomo et al (Mayordomo 1995) trial. Estimate points favoured the use of CSF and in all but one (Garcia-Carbonero2001) trial, all studies were statically significant. So, despite this small heterogeneity, we can conclude that CSF are effective in reducing the time to neutrophil recovery.

Time to recovering from fever and time to withdrawal from antibiotics:

These end points were poorly reported among the included trials. The data could be extracted in a reliable condition from only one study each (respectively Maher(Maher 1994) and Garcia-Carbonero(Garcia-Carbonero2001)) and therefore we were unable to pool these data. We choose then only to report the medians of these end points that were reported in the studies (table), but the statistical synthesis - meta-analysis was not performed.

Side effects:

There was a huge difference on the methods used by the authors to report side effects. We could extract data from the papers about two side effects only: deep vein thrombosis (DVT) and in adverse events related to bone pain, joint pain and flu-like syndrome.

Deep vein thrombosis:

The number of patients developing DVT could be extracted from 4 studies with 389 patients. There were 9 cases of DVT among 194 patients randomised to CSF and 5 among 195 controls. The difference between the groups was not significant [OR= 2.49; 95%CI 0.72 to 8.66; $p=0.15$] and no heterogeneity was detected [$\chi^2=3.21$; $df=3$; $p=0.36$].

Bone, joint pain and flu-like syndrome:

These data could be extracted from 6 studies with 622 patients. There were 47 patients that developed these symptoms among 328 patients randomised to CSF and 25 among those 294 controls. The difference between the groups was significant and favoured the controls [OR= 2.05; 95%CI 1.22 to 3.46; $p=0.007$] and no heterogeneity was detected [$\chi^2=6.03$; $df=4$; $p=0.2$]. This result means that from each 14 patients [95% CI 9 to 50] treated with CSF, one will present one of these symptoms.

Subgroup analysis:

A number of subgroup analyses were performed. We presented the graphs of the subgroup analysis of G-CSF versus GM-CSF only. The only outcome that was affected by the type of CSF used was the occurrence of side effects bone pain, joint pain and flu-like syndromes. The patients treated with GM-CSF had a higher likelihood of developing side effects [OR= 6.27; 95%CI 2.15 to 18.28; $p=0.0008$]. Only one episode of these symptoms was reported among those 53 receiving G-CSF available for this analysis. No differences for other end points related to the type of CSF were detected.

The subgroup analysis performed regarding the outcomes overall mortality and infection related mortality showed that patients with hematological tumors had a significant benefit of the addition of CSF [OR= 0.32; 95%CI 0.13 to 0.78; $p=0.01$], but this result was also highly influenced by Aviles et al trial (Aviles 1996). Further subgroup and sensitivity analysis did not show any difference.

For subgroup and sensitivity analysis related to the outcomes time of hospitalization and time to neutrophil recovery, the results were consistent and did not change.

We tested a possible effect of the criteria for hospital release on the effects of CSF in the time of hospitalization. There were no detectable difference in the required criteria to hospital release (time since defervescence and/or level of neutrophils) in the end points.

Discussion

This systematic review addressed the totality of the evidence for the use of CSF on cancer patients with febrile neutropenia due to chemotherapy. The mortality - overall and infection related appears not to be affected by the addition of CSF to antibiotics, but patients with hematological malignancies may benefit from this intervention, according to our subgroup analysis. The possible beneficial effect of CSF on mortality in hematological patients were highly influenced by one trial (Aviles 1996) that showed a stronger effect of CSF - three time more patients died on the control than on the control group. This difference is much higher than that seen in the other studies. Besides, concerns regarding the similarities between the groups in this trial have been reported (Rubenstein 2000). Given the facts that the effect of CSF on mortality have been highly influenced by this trial (Aviles 1996), we recommend caution in drawing a definitive conclusion about a possible effect of CSF on this end point.

In our meta-analysis a significant effect of CSF on length of hospitalization was detected and was sustained when a number of further subgroup and sensitivity analyses were performed. This effect is also consistent if different criteria are used to patient discharge from the hospital. This benefit of CSF in shortening the length of hospitalization has a potential to change current clinical practice. Shortening hospitalization means less cost, but this have to be weighted against the cost of CSF and an economic analysis should be performed in the light of this new data.

The effect of CSF on time to neutrophil recovery was already expected and this is the first time that this faster recovering is linked to a clinical benefit, translated by a shorter time of hospitalization. Due to impossibility of collecting all data, we could not pool the data regarding time to the resolution of fever and time to antibiotics withdrawal. This late end point (withdrawals from antibiotics) has also the potential to influence decision about the use of CSF, since the antibiotics used are usually expensive and can represent a substantial amount in the cost of the treatment.

Side effects of CSF such as bone, joint pain and flu like syndromes were common and in some reports intense, but were not life-threatening. These side effects were reported more commonly in the GM-CSF group.

Reviewers' conclusions

Implications for practice

In conclusion, in patients with febrile neutropenia due to cancer chemotherapy the CSF use accelerate time to hospital discharge and time to neutrophil recovery. A possible effect on infection related mortality was not clear.

Implications for research

Due to trials with no-therapy as a control group are unlikely to be done after these results, an individual patient data should be performed if we want to know about the effect of CSF on mortality.

Acknowledgements

Thanks to Dr. Chris Williams for the help and stimulus since the beginning of this study.
Thanks to Jane Dennis and Machiko Miyakoshi for the help with the translation and data extraction from a Japanese article.

Thanks to Yemi Agboola for the help in locating the studies.

Potential conflict of interest

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

None known

Characteristics of included studies

Study	Methods	Participants	Interventions	Outcomes	Note	Allocation concealment
Anaissie 1996	Random: y Blind: n Withdrawals: y Size: n ITT: y Pla: n Multicenter: y Funding: i	Adults; mixed tumors; ANC < $1 \times 10^9/l$	GM-CSF (Sandoz) 3mcg/kg IV	Overall mortality Infection related mortality Time of hospitalization		B
Arnberg 1998	Random: n Blind: y Withdrawals: y Size: n ITT: y Pla: y Multicenter: y Funding: m	Adults; mixed tumors; ANC < $1 \times 10^9/l$	GM-CSF (not specified) 5.5 mcg/kg SC	Overall mortality		B
Aviles 1996	Random: y Blind: n Withdrawals: y Size: n ITT: n Pla: n Multicenter: y Funding: u	Adults; hematologic tumors; ANC < $0.1 \times 10^9/l$	G-CSF (not specified) 5 mcg/kg SC	Overall mortality Infection related mortality		A
Biesma 1990	Random: n Blind: y Withdrawals: y Size: n ITT: n Pla: y Multicenter: y Funding: i	Adults; mixed tumors; ANC < $1 \times 10^9/l$	GM-CSF (not specified) 2.8mcg/kg IV	Overall mortality Infection related mortality Deep vein thrombosis		B
Garcia-Carbonero 2001	Random: y Blind: n Withdrawals: y Size: y ITT: y Pla: n Multicenter: y Funding: m	Adults; mixed tumors; ANC < $0.5 \times 10^9/l$	G-CSF (not specified) 5 mcg/kg SC	Overall mortality Infection related mortality Time of hospitalization Deep vein thrombosis		A

Lopez-Hernandez 2000	Random: y Blind: n Withdrawals: y Size: n ITT: n Pla: n Multicenter: Funding: u	Adults and children; hematological tumors; ANC < 0.5X10 ⁹ /l	G-CSF (Filgrastim) 5 mcg/kg SC	Overall mortality Infection related mortality	B
Maier 1994	Random: n Blind: y Withdrawals: y Size: y ITT: y Pla: y Multicenter: Funding: i	Adults; mixed tumors; ANC < 1X10 ⁹ /l	G-CSF (Filgrastim) 12 mcg/kg SC	Overall mortality Time of hospitalization	A
Mayordomo 1995	Random: n Blind: n Withdrawals: y Size: y ITT: y Pla: y Multicenter: Funding: i	Adults; mixed tumors; ANC < 0.5X10 ⁹ /l	G-CSF (Filgrastim) 5 mcg/kg IV OR GM-CSF (Molgramostim) 5 mcg/kg IV	Overall mortality Infection related mortality Time of hospitalization	A
Mitchell 1997	Random: n Blind: y Withdrawals: y Size: y ITT: y Pla: y Multicenter: Funding: i	Children; mixed tumors; ANC < 0.5X10 ⁹ /l	G-CSF (Filgrastim) 5 mcg/kg IV	Overall mortality Time of hospitalization	A
Ravaud 1998	Random: n Blind: n Withdrawals: y Size: y ITT: y Pla: n Multicenter: Funding: i	Adults; solid tumors; ANC < 1X10 ⁹ /l	GM-CSF (Molgramostim) 5 mcg/kg SC	Overall mortality Infection related mortality	B

Riikonen 1994	Random: y Blind: y Withdrawals y Size: n ITT: n Pla: y Multicenter: Funding: a	Children, mixed tumors ANC < 0.2X10 ⁹ /l	GM-CSF (Sandoz) 5 mcg/kg IV	Overall mortality Infection related mortality Time of hospitalization	B
Vellenga 1996	Random: y Blind: y Withdrawals y Size: y ITT: y Pla: y Multicenter: Funding: m	Adults; mixed tumors; ANC < 0.5X10 ⁹ /l	GM-CSF (Sandoz) 5mcg/kg SC	Overall mortality Infection related mortality Time of hospitalization Deep vein thrombosis	B
Yoshida 1999	Random: y Blind: n Withdrawals y Size: n ITT: y Pla: n Multicenter: Funding: u	Adults; hematological tumors; ANC < 1X10 ⁹ /l	G-CSF (Filgrastim or Lenograstim) variable dosis, IV	Time of hospitalization	B

Random - adequate method of randomization described; Blind - duple blind study; Withdrawals - withdrawals described; Size - sample size pre-planned; ITT - intention to treat analysis; Pla - placebo used; Multicenter- multicentric study; Funding- source of funding; y - yes; n - no; i - industry; a- academic; m - mixed; u- unclear; ANC- absolute neutrophil count; l- litro; G- granulocyte; M - macrophage; CSF- colony stimulating factor; mcg- micrograms; kg- kilograms; IV- intravenous; SC- subcutaneous;

Characteristics of excluded studies

Study	Reason for exclusion
Balcerska 1995	Not randomised
Beveridge 1999	Studied non febrile patients and do not have a no therapy group
Bodey 1994	Duplicate publication of Anaissie 1996
Feng 1998	Cross over study
Fengyi 1998	Cross over study
Garcia-Carb 199	Duplicate publication of Garcia-Carbonero 2001
Garcia-Carb 1999b	Duplicate publication of Garcia-Carbonero 2001
Gebbia 1994	Included not neutropenic patients. The treatment begun immediatly after the chemotherapy
Gunay 1998	Not randomised
Herrmann 1990	Not randomised
Kaku 1993	Patients who had developed febrile neutropenia were randomised to receive CSF just after the next cycle of chemotherapy.
Kawa 1999	Randomised patients to receive CSF before or after the neutropenia develops
Kotake 1999	Not randomised
Mayordomo 199	Duplicate publication of Garcia-Carbonero 2001

Mayordomo 199	Duplicate publication of Garcia-Carbonero 2001
Michon 1998	Did not included patients with febrile neutropenia
Montalar 1998	Data not extractable
Moriyama 1993	Not randomized
Motoyoshi 1986	Cross over trial
Nakajima 1995	Included also patients that had docummented infection but were not neutropenic
Ohno 1997	Included not neutropenic patients. The treatment begun immediatly after the chemotherapy
Oshita 2000	Patients were randomised to receive CSF after the development of monocytopenia or leukopenia
Ravaud 1995	
Schroder 1999	Not randomised
Soda 1996	Randomised patients to receive CSF before or after the neutropenia develops
Torrecillas 1998	Patients were randomised to when to stop CSF use
Uyl-de Groot 1997	Duplicate publication of Vellenga 1996
van Pelt 1997	Not neutropenic patients
Vellenga 1996b	Duplicate publication of Vellenga 1996
Yalcin 1996	Not randomised
Yamazaki 1989	Not neutropenic patients

References to studies

References to included studies

Anaissie 1996 {published data only}

* Anaissie EJ, Vartivarian S, Bodey GP, Legrand C, Kantarjian H, Abi-Said D, Karl C, Vadhan-Raj S. Randomized comparison between antibiotics alone and antibiotics plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (Escherichia coli-derived in cancer patients with fever and neutropenia. American Journal Medicine 1996;100(1):17-23.

Arnberg 1998 {published data only}

Arnberg H, Letocha H, Nou F, Westlin JF, Nilsson S. GM-CSF in chemotherapy-induced febrile neutropenia--a double-blind randomized study. Anticancer Research 1998;18(2B):1255-60.

Aviles 1996 {published data only}

Aviles A, Guzman R, Garcia EL, Talavera A, Diaz-Maqueo JC. Results of a randomized trial of granulocyte colony-stimulating factor in patients with infection and severe granulocytopenia. Anticancer Drugs 1996;7(4):392-7.

Biesma 1990 {published data only}

Biesma B, de Vries EG, Willemse PH, Sluiter WJ, Postmus PE, Limburg PC, Stern AC, Vellenga E. Efficacy and tolerability of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy-related leukopenia and fever. European Journal Cancer 1990;26(9):932-6.

Garcia-Carbonero2001 {published data only}

Garcia-Carbonero R, Mayordomo JI, Tornamira MV, Lopez-Brea M, Rueda A, Guillem V, Arcediano A, Yubero A, Ribera F, Gomez C, Tres A, Perez-Gracia JL, Lumberras C, Hornedo J, Cortes-Funes H, Paz-Ares L. Granulocyte Colony-Stimulating Factor in the Treatment of High-Risk Febrile Neutropenia: a Multicenter Randomized Trial. Journal National Cancer Institute 2001;93(1):31-38.

Lopez-Hernandez 2000 {published data only}

Lopez-Hernandez MA, Jimenez-Alvarado R, Borbolla-Escoboza R, de Diego Flores-Chapa J, Alvarado-Ibarra M, Gonzalez-Avante M, Trueba-Chrysti ME, Anaya-Cuellar I. [Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of febrile neutropenia]. Gaceta Medica Mexicana 2000;136(2):99-105.

Maher 1994 {published data only}

Maher DW, Lieschke GJ, Green M, Bishop J, Stuart-Harris R, Wolf M, Sheridan WP, Kefford RF, Cebon J, Olver I, et al. Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. A double-blind, placebo-controlled trial. Annals Internal Medicine 1994;121(7):492-501.

Mayordomo 1995 {published data only}

- Mayordomo JI, Rivera F, Diaz-Puente MT, Lianes P, Colomer R, Lopez-Brea M, Lopez E, Paz-Ares L, Hitt R, Garcia-Ribas I, et al. Improving treatment of chemotherapy-induced neutropenic fever by administration of colony-stimulating factors. *Journal National Cancer Institute* 1995;87(11):803-8.
- Mitchell 1997 {published data only}
- Mitchell PL, Morland B, Stevens MC, Dick G, Easlea D, Meyer LC, Pinkerton CR. Granulocyte colony-stimulating factor in established febrile neutropenia: a randomized study of pediatric patients. *Journal Clinical Oncology* 1997;15(3):1163-70.
- Ravaud 1998 {published data only}
- Ravaud A, Chevreau C, Cany L, Houyau P, Dohollou N, Roche H, Soubeyran P, Bonichon F, Mihura J, Eghbali H, Tabah I, Bui BN. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with neutropenic fever is potent after low-risk but not after high-risk neutropenic chemotherapy regimens: results of a randomized phase III trial. *Journal Clinical Oncology* 1998;16(9):2930-6.
- Riikonen 1994 {published data only}
- Riikonen P, Saarinen UM, Makierna A, Hovi L, Komulainen A, Pihkala J, Jalanko H. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of febrile neutropenia: a double blind placebo-controlled study in children. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1994;13(3):197-202.
- Vellenga 1996 {published data only}
- Vellenga E, Uyl-de Groot CA, de Wit R, Keizer HJ, Lowenberg B, ten Haaf MA, de Witte TJ, Verhagen CA, Stoter GJ, Rutten FF, Mulder NH, Smid WM, de Vries EG. Randomized placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy-related febrile neutropenia. *Journal Clinical Oncology* 1996;14(2):619-27.
- Yoshida 1999 {published data only}
- Yoshida M, Karasawa M, Naruse T, Fukuda M, Hirashima K, Oh H, Ninomiya H, Abe T, Saito K, Shishido H, Moriyama Y, Shibata A, Motoyoshi K, Nagata N, Miura Y. Effect of granulocyte-colony stimulating factor on empiric therapy with flomoxef sodium and tobramycin in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. Kan-etsu Hematological Disease and Infection Study Group. *International Journal Hematology* 1999;69(2):81-8.
- References to excluded studies
- Balcerska 1995 {published data only}
- Balcerska A, Ploszynska A, Polczynska K, Maciejka-Kapuscinska L, Wlazlowski M, Drozynska E, Stefanowicz J, Szalewska M, Klejnotowska J. The effect of cytokines G-CSF and GM-CSF in therapy of childhood malignancies. [OCENA SKUTECZNOSCI CZYNNIKOW WZROSTU G-CSF I GM-CSF W LECZENIU WSPOMAGAJACYM CHOROBY NOWOTWOROWEJ U DZIECI]. *Annales Academiae Medicae Gedanensis* 1995;25:117-24.
- Beveridge 1999 {published data only}
- Beveridge RA, Miller JA, Kales AN, Binder RA, Robert NJ, Harvey JH, Windsor K, Gore I, Cantrell J, Thompson KA, Taylor WR, Barnes HM, Schiff SA, Shields JA, Cambareri RJ, Butler TP, Meister RJ, Feigert JM, Norgard MJ, Moraes MA, Helviem W W, Patton GA, Mundy LJ, Henry D, Sheridan MJ. A comparison of efficacy of sargramostim (yeast-derived RhuGM-CSF) and filgrastim (bacteria-derived RhuG-CSF) in the therapeutic setting of chemotherapy-induced myelosuppression. *Cancer Investigation* 1999;16(6):366-73.
- Bodey 1994 {published data only}
- Bodey GP, Anaissie E, Gutterman J, Vadhan-Raj S. Role of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as adjuvant treatment in neutropenic patients with bacterial and fungal infection. *European Journal Clinical Microbiologic Infectious Disease* 1994;13(Suppl 2):S18-22.
- Feng 1998 {published data only}
- Feng F, Zhou L. [Randomized controlled study of leucomax (recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor, rhGM-CSF) in the treatment of cancer chemotherapy-induced leucopenia]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 1998;20(6):451-3.
- Fengyi 1998 {published data only}
- Fengyi F, Liqiang Z. Randomized controlled study of leucomax (recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor, rhGM-CSF) in the treatment of cancer chemotherapy-induced leucopenia.. *Chinese Journal of Oncology* 1998;20(6):451-453.
- Garcia-Carb 1999 {published data only}
- Garcia-Carbonero R, Mayordomo JI, Tornamira MV, Lopez-Brea M, Rueda A, Guillem V, Arcediano A, Yubero A, Ribera F, Gomez C, Tres A, Perez-Gracia JL, Lumbreras C, Hornedo J, Cortes-Funes H, Paz-Ares

- L. Filgrastim in the Treatment of High-Risk Febrile Neutropenia: Results of a Multicenter Randomized Phase III Trial. *Proc-Annu-Meet-Am-Soc-Clin-Oncol* 1999;18:Abs #2253.
- Garcia-Carb 1999b {published data only}
- Garcia-Carbonero R, Mayordomo JI, Tornamira MV, Lopez-Brea M, Rueda A, Guillem V, Yubero A, Rivera F, Cortes-Funes H, Paz-Ares L. Randomized comparison of broad spectrum antibiotics with or without filgrastim in the treatment of patients with high-risk fever and grade IV neutropenia. *European Journal of Cancer* 1999;35(supp 4):360.
- Gebbia 1994 {published data only}
- Gebbia V, Valenza R, Testa A, Cannata G, Borsellino N, Gebbia N. A prospective randomized trial of thymopentin versus granulocyte-colony stimulating factor with or without thymopentin in the prevention of febrile episodes in cancer patients undergoing highly cytotoxic chemotherapy. *Anticancer Research* 1994;14(2B):731-4.
- Gunay 1998 {published data only}
- Gunay U, Tanritanir A, Meral A, Sevinir BB, Hacimollaoglu MK. The effects of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and intravenous immunoglobulin (IVIG) on the treatment of neutropenic fever in children.. *Cocuk Sagligi Ve Hastaliklari Dergisi* 1998;41(4):433-444.
- Herrmann 1990 {published data only}
- Herrmann F, Schulz G, Wieser M, Kolbe K, Nicolay U, Noack M, Lindemann A, Mertelsmann R. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on neutropenia and related morbidity induced by myelotoxic chemotherapy. *American Journal Medicine* 1990;88(6):619-24.
- Kaku 1993 {published data only}
- Kaku K, Takahashi M, Moriyama Y, Nakahata T, Masaoka T, Yoshida Y, Shibata A, Kaneko T, Miwa S. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (rhGM-CSF) after chemotherapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma; a placebo-controlled double blind phase III trial. *Leukemia Lymphoma* 1993;11(3-4):229-38.
- Kawa 1999 {published data only}
- Kawa K, Keiko Y, Dong PY, Sako M, Tanaka H, Hara J, Nishida M, Miyake M, Oda M, Kajiume T, Kohdera U, Matsumura T, Miyata H, Sano K, Tsutsui T, Tawa A, Yamamoto M, Mabuchi O, Kasubuchi Y, Koike M, Mukai M, Yamatodani A. A multi-institutional study of optimal use of recombinant granulocyte colony stimulating factor (Lenograstim) in pediatric malignancies - III.. *Biotherapy* 1999;13(4):361-367.
- Kotake 1999 {published data only}
- Kotake T, Usami M, Miki T, Togashi M, Akaza H, Kubota Y, Matsumura Y. Effect of recombinant human granulocyte colony stimulating factor (lenograstim) on chemotherapy induced neutropenia in patients with urothelial cancer. *International Journal Urology* 1999;6(2):61-7.
- Mayordomo 1992 {published data only}
- Mayordomo JI, Rivera F, Diaz-Puente MT, Lianes MP, Lopez-Brea M, López E. Progress report of a randomized trial on the value of adding G-CSF or GM-CSF to standard antibiotic therapy in the treatment of febrile neutropenia. *Annals of Oncology* 1992;3(supp 5):2.
- Mayordomo 1993 {published data only}
- Mayordomo JI, Rivera F, Diaz Puente MT, Lianes MP, Lopez-Brea M, Lopez E, Paz-Ares L, Hitt R, Alonso S, Sevilla I. Decreasing morbidity and cost of treating febrile neutropenia by adding G-CSF and GM-CSF to standard antibiotic therapy: results of a randomized trial. In: *Proc-Annu-Meet-Am-Soc-Clin-Oncol*. Vol. 12. 1993:Ab 1510.
- Michon 1998 {published data only}
- Michon JM, Hartmann O, Bouffet E, Meresse V, Coze C, Rubie H, Bordigoni P, Cattiaux E, Ward N, Bernard JL, Lemerle J, Zucker JM, Philip T. An open-label, multicentre, randomised phase 2 study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) as an adjunct to combination chemotherapy in paediatric patients with metastatic neuroblastoma. *European Journal of Cancer* 1998;34(7):1063-9.
- Montalar 1998 {published data only}
- Montalar J, Santaballa A, Oltra A, Segura A, Aparicio A, Pastor M. Ofloxacin with or without stimulating colony-factors in the treatment of neutropenic fever. *Annals of Oncology* 1998;9(supp 4):151.
- Moriyama 1993 {published data only}
- Moriyama Y, Takahashi M, Kaku K, Yoshida Y, Masaoka T, Nakanishi S, Kaneko T, Shibata A, Miwa S. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on chemotherapy-induced granulocytopenia in patients with malignancies. *Acta Haematologica* 1993;89(2):70-5.
- Motoyoshi 1986 {published data only}

Motoyoshi K, Takaku F, Maekawa T, Miura Y, Kimura K, Furusawa S, Hattori M, Nomura T, Mizoguchi H, Ogawa M, et al.. Protective effect of partially purified human urinary colony-stimulating factor on granulocytopenia after antitumor chemotherapy. *Experimental Hematology* 1986;14(11):1069-75.

Nakajima 1995 {published data only}

Nakajima H, Ikeda Y, Hirashima K, Toyama K, Okuma M, Saito H, Ohno R, Tomonaga M, Asano S. [A randomized controlled study of rG-CSF in patients with neutropenia after induction therapy for acute myelogenous leukemia. (rG-CSF Clinical Study Group)]. *Rinsho Ketsueki* 1995;36(6):597-605.

Ohno 1997 {published data only}

Ohno R, Miyawaki S, Hatake K, Kuriyama K, Saito K, Kanamaru A, Kobayashi T, Kodera Y, Nishikawa K, Matsuda S, Yamada O, Omoto E, Takeyama H, Tsukuda K, Asou N, Tanimoto M, Shiozaki H, Tomonaga M, Masaoka T, Miura Y, Takaku F, Ohashi Y, Motoyoshi K. Human urinary macrophage colony-stimulating factor reduces the incidence and duration of febrile neutropenia and shortens the period required to finish three courses of intensive consolidation therapy in acute myeloid leukemia: a double-blind controlled study. *Journal of Clinical Oncology* 1997;15(8):2954-65.

Oshita 2000 {published data only}

Oshita F, Yamada K, Nomura I, Tanaka G, Ikehara M, Noda K. Prophylactic administration of granulocyte colony-stimulating factor when monocytopenia appears lessens neutropenia caused by chemotherapy for lung cancer. *American Journal Clinical Oncology* 2000;23(3):278-82.

Ravaud 1995 {published data only}

Ravaud A, Chevreau C, Bonichon F, Mihura J, Bui BN, Tabah I. A Phase III trial of recombinant granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) as corrective treatment in patients (pts) with neutropenic fever following antineoplastic chemotherapy (CT): results of an intermediate analysis. In: *Proc-Annu-Meet-Am-Soc-Clin-Oncol.* 1995:Abs. A716.

Schroder 1999 {published data only}

Schroder CP, De Vries E, Mulder NH, Willemse PHB, Sleijfer DT, Hospers GAP, Van der Graaf WTA. Prevention of febrile leucopenia after chemotherapy in high-risk breast cancer patients: No significant difference between granulocyte-colony stimulating growth factor or ciprofloxacin plus amphotericin B.. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1999;43(5):741-743.

Soda 1996 {published data only}

Soda H, Oka M, Fukuda M, Kinoshita A, Sakamoto A, Araki J, Fujino S, Itoh N, Watanabe K, Kanda T, Nakano M, Hara K. Optimal schedule for administering granulocyte colony-stimulating factor in chemotherapy-induced neutropenia in non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemotherapy Pharmacology* 1996;38(1):9-12.

Torrecillas 1998 {published data only}

Torrecillas L, Cervantes G, Zamora R, Acosta A, Cepeda F, Cortés P, Erazo A. GM-CSF DISCONTINUATION SAFE LEVEL FOR PATIENTS WITH CHEMOTHERAPY INDUCED FEBRILE OR AFEBRILE NEUTROPENIA.. In: *Proc-Annu-Meet-Am-Soc-Clin-Oncol.* 1998:Abstract # 304.

Uyl-de Groot 1997 {published data only}

Uyl-de Groot CA, Vellenga E, de Vries EG, Lowenberg B, Stoter GJ, Rutten FF. Treatment costs and quality of life with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with antineoplastic therapy-related febrile neutropenia. Results of a randomised placebo-controlled trial. *Pharmacoeconomics* 1997;12(3):351-60.

van Pelt 1997 {published data only}

van Pelt LJ, de Craen AJ, Langeveld NE, Weening RS. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) ameliorates chemotherapy-induced neutropenia in children with solid tumors. *Pediatric Hematology Oncology* 1997;14(6):539-45.

Vellenga 1996b {published data only}

Vellenga E, Uyl-De Groot C, Stoter G, Lowenberg B, De Vries E. Faster recovery of leukocytes due to haemopoietic growth factor in patients with chemotherapy-related granulocytopenia and fever, but no shortened hospital stay.. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1996;140(32):1650-1655.

Yalcin 1996 {published data only}

Yalcin S, Guler N, Kansu E, Ertenli I, Gullu I, Barista I, Celik I, Kars A, Tekuzman G, Baltali E, Firat D. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) administration for chemotherapy-induced neutropenia. *Hematology* 1996;1(2):155-161.

Yamazaki 1989 {published data only}

Yamazaki K, Kumamoto Y, Tsukamoto T, Hirose T. Prophylaxis of fever during leukocytopenia by anticancer chemotherapy. *Chemotherapy* 1989;37(6):838-847.

** indicates the primary reference for the study*

Other references

Additional references

Appelbaum 1989

Appelbaum FR. The clinical use of hematopoietic growth factors. *Seminars Hematology* 1989;26(supp 3):7-14.

ASCO 1994

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY. Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based, clinical practice guidelines. *Journal Clinical Oncology* 1994;12(11):2471-2508.

ASCO 1996

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY. Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based, clinical practice guidelines. *Journal Clinical Oncology* 1996;14(6):1957-1960.

ASCO 1997

AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY. Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based, clinical practice guidelines. *Journal Clinical Oncology* 1997;15(10):3288.

Barbui 1996

Barbui T, Finazzi G, Marchioli R. Thrombosis in cancer patients treated with hematopoietic growth factors - a meta-analysis. *Thrombosis Haemostasis* 1996;75(2):368-71.

Castro 1997

Castro AA, Clark OAC, Atallah AN. Optimal search strategy for clinical trials in the Latin American and Caribbean Health Science Literature Database (LILACS). *Sao Paulo Medical Journal* 1997;115(3).

Castro 1999

Castro AA, Clark OA, Atallah AN. Optimal search strategy for clinical trials in the Latin American and Caribbean Health Science Literature database (LILACS database): update. *Sao Paulo Medical Journal* 1999;117(3):138-9.

Clarke 2000

Clarke M, Oxman AD. *Cochrane Reviewers Handbook* 4.1.1 [updated December 2000]. The Cochrane Library; Update Software 2000;(4).

DerSimonian 1986

DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 1986;7(3):177-88.

Dickersin 1994

Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. *British Medical Journal* 1994;309.

Egger 1997

Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *British Medical Journal* 1997;315(7109):629-634.

Egger 2001

Egger M, Smith GD, Altman D. *Systematic Reviews in Health Care*. 2 edition. London: BMJ Books, 2001.

Freyer 1998

Freyer G, Ligneau B, Trillet-Lenoir V. Colony-stimulating factors in the prevention of solid tumors induced by chemotherapy in patients with febrile neutropenia. *International Journal Antimicrobials Agents* 1998;10(1):3-9.

Gabrilove 1989

Gabrilove JL. Introduction and overview of hematopoietic growth factors. *Seminars Hematology* 1989;26(SUPP 2).

Giamerellou, 2001

Giamarellou H, Antoniadou A. Infectious complications of febrile leukopenia. *Infectious Disease Clinics North America* 2001;15(2):457-82.

Griffin 2001

Griffin JD. Hematopoietic Growth Factors. In: DeVita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA, editor(s). *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6 edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.

Guyatt 1993

Guyatt GH, Sackett MD, Cook D. User's guide to the medical literature: II a. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? JAMA 1993;270(21).

Hartmann 1997

Hartmann LC, Tschetter LK, Habermann TM et al. Granulocyte colony-stimulating-factor in severe chemotherapy-induced afebrile neutropenia. New England Journal Medicine 1997;336(25).

Hozo 2002

Hozo I, Clark O, Lyman GH, Djulbegovic B. Falacy of re-randomized clinical trials? Unpublished data.

IHS 1990

Immunocompromised Host Society. The Design, Analysis, and Reporting of Clinical Trials on the Empirical Antibiotic Management of the Neutropenic Patient. Journal of Infectious Disease 1990;161(3):397-401.

Leese 1993

Leese B. The costs of treating febrile neutropenia in six U.K. hospitals. European Journal Cancer 1993;29a(SUPP 7):S15-S18.

Lyman 2002

Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B. A Meta-Analysis of Granulocyte Colony-Stimulating Factor (rH-G-CSF) to Prevent Febrile Neutropenia (FN) in Patients Receiving Cancer Chemotherapy. American Journal Medicine 2002;112(5):406-11.

McQuay 1997

McQuay HJ, Moore RA. Using numerical results from systematic reviews in clinical practice. Annals of Internal Medicine 1997;126(9):712-20.

Mulrow 1994

Mulrow CD. Rationale for systematic reviews.. British Medical Journal 1994;309(5):597-99.

Ozer, 2000

Ozer H, Armitage JO, Bennet CL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA, Schiffer CA, Smith TJ, Somlo G, Wade JC, Winn RJ, Wozniak AJ, Somerfield MR. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. Journal of Clinical Oncology 2000;18:3558-3585.

Paesmans 1998

Paesmans M. Statistical considerations in clinical trials testing empiric antibiotic regimens in patients with febrile neutropenia. Supportive Care in Cancer 1998;6(5):438-43.

Parmar 1998

Parmar MKB, Torri V, Stewart L.. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. Statistics in Medicine 1998;17(24):2815-2834.

Petros 2001

Petros WP. Colony-Stimulating Factors. In: Chabner BA, Longo DL, editor(s). Cancer Chemotherapy and Biotherapy - Principles and Practice. 5 edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Pizzo 1999

Pizzo PA.. Fever in immunocompromised patients. New England Journal Medicine 1999;341(12):893-900.

Rubenstein 2000

Rubenstein EB. Colony stimulating factors in patients with fever and neutropenia. International Journal Antimicrobial Agents 2000;16(2):117-21.

Segal 2001

Segal BH, Walsh TJ, Holland SM. Infections in the Cancer Patient. In: DeVita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA, editor(s). Cancer: Principles and Practice of Oncology. 6 edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

Yussuf 1985

Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. Programs Cardiovascular Disease 1985;27(5):335-71.

Comparisons and data

01 CSF + ATB vs ATB alone

01.01 Mortality

Study ID	CSF+ ATB n	CSF+ ATB N	ATB alone n	ATB alone N
Anaissie 1996	3	50	3	50
Arnberg 1998	1	14	0	15
Aviles 1996	5	61	15	61
Biesma 1990	1	12	0	14
Garcia-Carbonero2001	4	104	5	99
Lopez-Hernandez 2000	1	21	2	19
Maher 1994	12	109	15	107
Mayordomo 1995	6	78	2	43
Mitchell 1997	0	94	0	92
Ravaud 1998	0	34	1	34
Riikonen 1994	0	28	0	30
Vellenga 1996	1	65	2	69

01.02 Infection related mortality

Study ID	CSF+ATB n	CSF+ATB N	ATB alone n	ATB alone N
Anaissie 1996	1	50	3	50
Aviles 1996	5	61	15	61
Biesma 1990	1	12	0	14
Garcia-Carbonero2001	3	104	2	99
Lopez-Hernandez 2000	1	21	2	19
Mayordomo 1995	3	78	1	43
Ravaud 1998	0	34	1	34
Riikonen 1994	0	28	0	30
Vellenga 1996	0	65	0	69

01.03 Length of hospitalization

Study ID	CSF+ATB n	CSF+ATB N	ATB alone n	ATB alone N	O - E	Variance
Anaissie 1996	18	50	26	50	-4.00	6.22
Garcia-Carbonero2001	24	104	23	99	-0.08	9.07
Maher 1994	30	109	52	107	-11.38	12.78
Mayordomo 1995	3	78	15	43	-8.60	3.54
Mitchell 1997	17	94	18	92	-0.69	7.14
Riikonen 1994	7	28	15	30	-3.62	3.47
Vellenga 1996	6	65	7	69	-0.31	2.95
Yoshida 1999	39	102	33	101	2.82	11.67

01.04 Time to neutrophil recovering

Study ID	CSF + ATB n	CSF + ATB N	ATB alone n	ATB alone N	O - E	Variance
Garcia-Carbonero2001	2	104	6	99	-2.10	1.93
Maher 1994	31	109	58	107	-13.91	13.14
Mayordomo 1995	0	78	9	43	-5.80	1.92
Mitchell 1997	58	94	71	92	-7.19	9.94
Ravaud 1998	14	34	26	34	-6.00	4.18

01.05 Deep Vein Thrombosis

Study ID	CSF+ATB n	CSF+ATB N	ATB alone n	ATB alone N
Arnberg 1998	1	14	0	15
Biesma 1990	6	11	4	12
Garcia-Carbonero2000	0	104	1	99
Vellenga 1996	2	65	0	69

01.06 Bone and joint pain or flu-like syndrome

Study ID	CSF + ATB n	CSF + ATB N	ATB alone n	ATB alone N
Arnberg 1998	0	14	0	15
Maher 1994	33	109	24	107
Mayordomo 1995	5	78	0	43
Ravaud 1998	4	34	0	34
Riikonen 1994	4	28	0	30
Vellenga 1996	1	65	1	65

02 Subgroup analysis - G and GM CSF

02.01 Mortality

02.01.01 G-CSF

Study ID	CSF + ATB n	CSF + ATB N	ATB alone n	ATB alone N
Aviles 1996	5	61	15	61
Garcia-Carbonero2001	4	104	5	99
Lopez-Hernandez 2000	1	21	2	19
Maher 1994	12	109	15	107
Mayordomo 1995	4	39	2	43
Mitchell 1997	0	94	0	92

02.01.02 GM-CSF

Study ID	CSF + ATB n	CSF + ATB N	ATB alone n	ATB alone N
Anaissie 1996	3	50	3	50
Arnberg 1998	1	14	0	15
Biesma 1990	1	12	0	14
Mayordomo 1995	2	39	2	43
Ravaud 1998	0	34	1	34
Riikonen 1994	0	28	0	30
Vellenga 1996	1	65	2	69

02.02 Infection related mortality

02.02.01 G-CSF

Study ID	CSF + ATB n	CSF + ATB N	ATB alone n	ATB alone N
Aviles 1996	5	61	15	61
Garcia-Carbonero2001	3	104	2	99
Lopez-Hernandez 2000	1	21	2	19
Mayordomo 1995	2	39	1	43

02.02.02 GM-CSF

Study ID	CSF + ATB n	CSF + ATB N	ATB alone n	ATB alone N
Anaissie 1996	1	50	3	50
Arnberg 1998	0	1	0	1
Biesma 1990	1	12	0	14
Mayordomo 1995	1	39	1	43

Ravaud 1998	0	34	1	34
Riikonen 1994	0	28	0	30
Vellenga 1996	0	65	0	69

02.03 Length of hospitalization

02.03.01 G-CSF

Study ID	CSF + ATB n	CSF + ATB N	ATB alone n	ATB alone N	O - E	Variance
Garcia-Carbonero200	24	104	23	99	-0.08	9.07
Maher 1994	30	109	52	107	-11.38	12.78
Mayordomo 1995	1	39	15	43	-6.61	3.25
Mitchell 1997	17	94	18	92	-0.69	7.14
Yoshida 1999	39	102	33	101	2.82	11.67

02.03.02 GM-CSF

Study ID	CSF + ATB n	CSF + ATB N	ATB alone n	ATB alone N	O - E	Variance
Anaissie 1996	18	50	26	50	-4.00	6.22
Mayordomo 1995	2	39	15	43	-6.09	3.40
Riikonen 1994	7	28	15	30	-3.62	3.47
Vellenga 1996	6	65	7	69	-0.31	2.95

02.04 Time to neutrophil recovering

02.04.01 G-CSF

Study ID	CSF + ATB n	CSF + ATB N	ATB alone n	ATB alone N	O - E	Variance
Garcia-Carbonero2001	2	104	6	99	-2.10	1.93
Maher 1994	31	109	58	107	-13.91	13.14
Mayordomo 1995	0	39	9	43	-4.28	2.02
Mitchell 1997	58	94	71	92	-7.19	9.94

02.04.02 GM-CSF

Study ID	CSF + ATB n	CSF + ATB N	ATB alone n	ATB alone N	O - E	Variance
Mayordomo 1995	0	39	9	43	0.00	0.00
Ravaud 1998	14	34	26	34	-6.00	4.18

02.05 Deep vein thrombosis

02.05.01 G-CSF

Study ID	CSF + ATB n	CSF + ATB N	ATB alone n	ATB alone N
Garcia-Carbonero2001	0	104	1	99

02.05.02 GM-CSF

Study ID	CSF + ATB n	CSF + ATB N	ATB alone n	ATB alone N
Arnberg 1998	1	14	0	15
Biesma 1990	6	11	4	12
Vellenga 1996	2	65	0	69

02.06 Bone and joint pain or flu-like syndrome

02.06.01 G-CSF

Study ID	CSF + ATB n	CSF + ATB N	ATB alone n	ATB alone N
Arnberg 1998	0	14	0	15
Mayordomo 1995	1	39	0	43

02.06.02 GM-CSF

Study ID	CSF + ATB n	CSF + ATB N	ATB alone n	ATB alone N
Arnberg 1998	0	14	0	15

Mayordomo 1995	4	39	0	43
Ravaud 1998	4	34	0	34
Riikonen 1994	4	28	0	30
Vellenga 1996	1	65	1	65

03 Influence of the criteria to hospital discharge on the possible effects of CSF

03.01 Length of hospitalization - influence of the criteria to hospital discharge

03.01.01 Discharge after 48h of resolution of the fever

Study ID	CSF + ATB n	CSF + ATB N	ATB alone n	ATB alone N	O - E	Variance
Garcia-Carbonero2001	24	104	23	99	-0.08	9.07
Mayordomo 1995	3	78	15	43	-8.60	3.54

03.01.02 Discharge after 72 hours of the resolution of the fever

Study ID	CSF + ATB n	CSF + ATB N	ATB alone n	ATB alone N	O - E	Variance
Mitchell 1997	17	94	18	92	-0.69	7.14
Riikonen 1994	7	28	15	30	-3.62	3.47
Vellenga 1996	6	65	7	69	-0.31	2.95

03.01.03 Discharge after 96 hours of the resolution of the fever

Study ID	CSF + ATB n	CSF + ATB N	ATB alone n	ATB alone N	O - E	Variance
Maher 1994	30	109	52	107	-11.38	12.78

03.02 ANC

03.02.01 ANC > 200

Study ID	CSF + ATB n	CSF + ATB N	ATB alone n	ATB alone N	O - E	Variance
Mitchell 1997	17	94	18	92	-0.69	7.14

03.02.02 ANC > 500

Study ID	CSF + ATB n	CSF + ATB N	ATB alone n	ATB alone N	O - E	Variance
Maher 1994	30	109	52	107	-11.38	12.78
Riikonen 1994	7	28	15	30	-3.62	3.47

03.02.03 ANC > 1000

Study ID	CSF + ATB n	CSF + ATB N	ATB alone n	ATB alone N	O - E	Variance
Garcia-Carbonero2001	24	104	23	99	-0.08	9.07
Mayordomo 1995	3	78	15	43	-8.60	3.54
Vellenga 1996	6	65	7	69	-0.31	2.95

Additional tables

01 Additional characteristics of the studies

Study	Antibiotics used	Hospital discharge
Anaissie	Ticarcilin + Netilmicin	Criteria n/a
Arnberg	Many different antibiotics	Criteria n/a
Aviles	Amikacin + Ceftazidime	Criteria n/a
Biesma	Tobramicin + Cefuroxime	Afebrile for at least 48h
Garcia-Carbonero	Amikacin + Ceftazidime	Afebrile for at least 48h; ANC at least 1000/ mm3
Lopes-Hernandez	Amikacin + Ceftriaxone	Criteria n/a
Maher	Piperacilin + Tobramicin	Afebrile for at least 96h; ANC at least 500/ mm3
Mayordomo	Amikacin + Ceftazidime	Afebrile for at least 48h; ANC at least 1000/ mm3
Mitchell	Gentamicin + Piperacilin + Flucloxacilin OR Gentamicin + Imipenen-Cilastatin	Afebrile for at least 72 h; ANC at least 200/ mm3

Montalar	n/a	Criteria n/a
Ravaud	Amikacin + Ceftriaxone OR Piperacillin + Ofloxacin for patients receiving Cisplatin	Afebrile for at least 24h; ANC at least 1000/ mm3
Riikonem	Imipenen- Cilastatin	Afebrile for at least 72h; ANC at least 500/ mm3
Vellenga	Many	Afebrile for at least 72h; ANC at least 1000/ mm3
Yoshida	Flomoxef Sodium + Tobramicin	Criteria n/a

02 Medians (range) for time to withdrawal from antibiotics

Study	CSF+ATB	ATB alone
Anaissie	7 (n/a)	8 (n/a)
García-Carbonero	5 (n/a)	6 (n/a)
Mitchel	5 (3-7)	6 (4-9)
Ravaud	5 (2-13)	6 (1-18)
Riikonem	7 (n/a)	8.5 (n/a)

03 Medians (range) for time to recovering from fever

Author	CSF+ATB	ATB alone
Anaissie	4 (n/a)	4 (n/a)
Aviles	6.1 (4-15)	11.4 (9-20)
Garcia-Carbonero	1 (n/a)	1 (n/a)
Maher	3 (0-18)	3 (0-28)
Mayordomo	G-CSF 1 (1-12); GM-CSF 2 (1-7)	2 (1-11)
Mitchel	2 (1-5)	3 (1-5)
Ravaud	2 (1-9)	2 (1-12)
Riikonem	2.1 (1-6)	2.3 (1-10)
Vellenga	3 (1-14)	3 (1-14)

Notes

Unpublished CRG notes

Published notes

Amended sections

None selected

Estratégia de pesquisa de estudos em bases de dados informatizadas

1. Estratégia metodológica usada no EMBASE

- 1 explode "clinical-trial"/ all subheadings
- 2 "double-blind-procedure"/ all subheadings
- 3 "single-blind-procedure"/ all subheadings
- 4 "crossover-procedure"/ all subheadings
- 5 "evaluation"/ all subheadings
- 6 "follow-up"/ all subheadings
- 7 "prospective-study"/ all subheadings
- 8 "clinical-article"/ all subheadings
- 9 "major-clinical-study"/ all subheadings
- 10 "prospective-study"/ all subheadings
- 11 "placebo"/ all subheadings
- 12 "randomization"/ all subheadings
- 13 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12
- 14 explode "comparative-study"/ all subheadings
- 15 "meta-analysis"/ all subheadings
- 16 #14 or #15
- 17 ((intervention or clinical*) near (trial* or study or studies)) in ti,ab
- 18 (random* or placebo* or rct*) in ti,ab
- 19 ((singl* or doubl* or trebl* or tripl*) with (blind* or mask*)) in ti,ab
- 20 explode "controlled-study"/ all subheadings
- 21 ((control or controls or controlled) with (trial* or study or studies)) in ti,ab
- 22 ((multi or multic*) with (trial* or study or studies)) in ti,ab
- 23 ((cross over or crossover or evaluation or prospectiv*) with (trial* or study or studies)) in ti,ab
- 24 ((follow or follow-up or followup) with (studies or study or trial*)) in ti,ab
- 25 #13 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24

2. Estratégia metodológica usada no MEDLINE e Cancerlit

- #1 RANDOMIZED-CLINICAL-TRIAL in PT
- #2 CONTROLLED-CLINICAL-TRIAL in PT
- #3 RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIALS
- #4 RANDOM-ALLOCATION
- #5 DOUBLE-BLIND-METHOD
- #6 SINGLE-BLIND-METHOD
- #7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6
- #8 TG=ANIMAL not (TG=HUMAN and TG=ANIMAL)
- #9 #7 not #8
- #10 CLINICAL-TRIAL in PT
- #11 explode CLINICAL-TRIALS
- #12 (clin* near trial*) in TI
- #13 (clin* near trial*) in AB
- #14 (singl* or doubl* or trebl* or tripl*) near (blind* or mask*)
- #15 (#14 in TI) or (#14 in AB)
- #16 PLACEBOS
- #17 placebo* in TI
- #18 placebo* in AB
- #19 random* in TI
- #20 random* in AB
- #21 RESEARCH-DESIGN
- #22 #10 or #11 or #12 or #13 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21
- #23 TG=ANIMAL not (TG=HUMAN and TG=ANIMAL)
- #24 #22 not #23
- #25 #24 not #9
- #26 TG=COMPARATIVE-STUDY
- #27 explode EVALUATION-STUDIES
- #28 FOLLOW-UP-STUDIES
- #29 PROSPECTIVE-STUDIES
- #30 control* or prospectiv* or volunteer*
- #31 (#30 in TI) or (#30 in AB)
- #32 #26 or #27 or #28 or #29 or #31
- #33 TG=ANIMAL not (TG=HUMAN and TG=ANIMAL)
- #34 #32 not #33
- #35 #34 not (#9 or #25)
- #36 #9 or #25 or #35

3. Estratégia metodológica usada no LILACS

- #1.Pt ensaio controlado aleatorio
- #2.Pt ensaio clinico controlado
- #3.Mh ensaios controlados aleatorios
- #4.Mh distribuicao aleatoria
- #5.Mh metodo duplo-cego
- #6.Mh metodo simples-cego
- #7.#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
- #8.Ct animal AND NOT (Ct humano AND Ct animal)
- #9.#7 AND NOT #8
- #10.Pt ensaio clinico
- #11.Ex E05.318.760.535\$
- #12.Tw clin\$ AND (Tw trial\$ OR Tw ensa\$ OR Tw estud\$ OR Tw experim\$ OR Tw investiga\$)
- #13.Tw singl\$ OR Tw simple\$ OR Tw doubl\$ OR Tw doble\$ OR Tw duplo\$ OR Tw trebl\$ OR Tw trip\$
- #14.Tw blind\$ OR Tw cego\$ OR Tw ciego\$ OR Tw mask\$ OR Tw mascar\$
- #15.AND #14
- #16.Mh placebos
- #17.Tw placebo\$
- #18.Tw random\$ OR Tw randon\$ OR Tw casual\$ OR Tw acaso\$ OR Tw azar OR Tw aleator\$
- #19.Mh projetos de pesquisa
- #20.#10 OR #11 OR #12 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19
- #21.Ct animal AND NOT (Ct humano AND Ct animal)
- #22.#20 AND NOT #21
- #23.#22 AND NOT #9
- #24.Ct estudo comparativo
- #25.Ex E05.337\$
- #26.Mh seguimentos
- #27.Mh estudos prospectivos
- #28.Tw control\$ OR Tw prospectiv\$ OR Tw volunt\$ OR Tw volunteer\$

#29.#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28
 #30.Ct animal AND NOT (Ct humano AND Ct animal)
 #31.#29 AND NOT #30
 #32.#31 AND NOT (#9 OR #23)
 #33.#9 OR #23 OR #32

4 . Estratégia final – combinação da estratégia de busca por estudos randomizados com os termos específicos desta revisão

Usada nas bases de dados anglófonas:

#1 Estratégia metodológica
 # 2 explode COLONY-STIMULATING-FACTORS / all subheadings
 #3 CSF
 #4 #2 OR #3
 #5 explode FEVER / all subheadings
 #6 FEVER* OR FEBR*
 #7 #5 OR #6
 #8 #4 AND #7
 #9 #1 AND #8

Usada no LILACS

#1. Estratégia metodológica
 #2. Mh febre Tw febril\$ OR Tw fever\$ OR Tw febre\$ OR Fiebr\$ OR Tw calentur\$
 #3. Tw csf OR (Tw fator and Tw colonia) OR (Tw factor and Tw colonias)
 #4. Mh fator estimulador de colonia de granulocito OR Mh fator estimulador de colonia de granulocito-macrofago
 #5. #2 OR #3 OR #4
 #6. #5 AND #1

Formulário de extração dos dados

Colony stimulating factor for febrile neutropenia: Therapy Data Extraction Form*

Data extracted by: _____ Date _____

Author:

Year:

OBS:

Title of the study (full reference):.

Method of Randomization¹: ☐ Adequate ☐ Inadequate ☐ Unclear

Allocation Concealment¹: ☐ Adequate ☐ Inadequate ☐ Unclear

Blindness of evaluators: ☐ Yes ☐ No

Blindness of patients: ☐ Yes ☐ No

Blindness of Physicians: ☐ Yes ☐ No

Blindness appropriate for Jadad¹: ☐ Yes ☐ No

Withdrawals and drop-outs described¹: ☐ Yes ☐ No

Jadad's score¹: _____

Alpha-error pre-determined: ☐ Yes ☐ No

Beta-error pre-determined: ☐ Yes ☐ No

Intention to Treat Analysis : ☐ Yes ☐ No

Placebo controlled: ☐ Yes ☐ No

Multicenter ☐ Yes ☐ No

Funding:

¹ see Definitions (last page of Data Extraction Forms)

Details about the patients population:

Tumor:

☐ Hematological

☐ Solid

☐ Mixed

Absolute neutrophil count used for the diagnosis of neutropenia

☐ < 100

☐ < 500

☐ < 1000

☐ other _____ (specify)

Patients:

☐ Adult only

☐ Children only (< 14 years)

☐ Both

Details of interventions:

ATB used: _____

CSF: __ G ☐ GM ☐ – Name (generic): _____

Control: Placebo

Observation

If Placebo: ☐ Adequate ☐ Inadequate ☐ Unknown

Administration:

☐ IV ☐ SC ☐ IM

Timing:

☐ Continuous ☐ not continuous

Dosage: _____ Duration of the treatment in days _____

Criteria for response provided:

Yes

No

Criteria to stop CSF use: _____

Criteria for discharge of the hospital:

Afebrile for at least ____ hours; ANC at least ____; Other

Results :

Number of patients randomized:

CSF _____ Control _____

Number of drop-outs

CSF _____ Control _____

Outcomes²:

a) Mortality (overall):

N _{CSF} enrolled	N _{CSF} analyzed	N _{CSF} events	N _{Control} enrolled	N _{Control} analyzed	N _{Control} events

Variance:

O-E:

b) Mortality (infection -related):

N _{CSF} enrolled	N _{CSF} analyzed	N _{CSF} events	N _{Control} enrolled	N _{Control} analyzed	N _{Control} events

Variance:

O-E:

c) Mean number of days of hospitalization :

N _{CSF} enrolled	N _{CSF} analyzed	Mean _{CSF}	N _{Control} enrolled	N _{Control} analyzed	Mean _{Control}

CSF group
standard
deviation:

Control group
standard
deviation:

² See Definition for abbreviations on last page

d) Median number of days of hospitalization :

N _{CSF} enrolled	N _{CSF} analyzed	Median _{CSF}	N _{Control} enrolled	N _{Control} analyzed	Median _{Control}

CSF group range:	
------------------	--

Control group Range:	
----------------------	--

e) Mean number of days with fever:

N _{CSF} enrolled	N _{CSF} analyzed	Mean _{CSF}	N _{Control} enrolled	N _{Control} analyzed	Mean _{Control}

CSF group standard deviation:	
-------------------------------	--

Control group standard deviation:	
-----------------------------------	--

f) Median number of days with fever:

N _{CSF} enrolled	N _{CSF} analyzed	Median _{CSF}	N _{Control} enrolled	N _{Control} analyzed	Median _{Control}

CSF group range:	
------------------	--

Control group Range:	
----------------------	--

g) Mean number of days of antibiotics use :

N _{CSF} enrolled	N _{CSF} analyzed	Mean _{CSF}	N _{Control} enrolled	N _{Control} analyzed	Mean _{Control}

CSF group standard deviation:	
-------------------------------	--

Control group standard deviation:	
-----------------------------------	--

h) Median number of days of antibiotics use :

N _{CSF} enrolled	N _{CSF} analyzed	Median _{CSF}	N _{Control} enrolled	N _{Control} analyzed	Median _{Control}

CSF group range:	
------------------	--

Control group Range:	
----------------------	--

i) Mean time to neutrophil recover :

N _{CSF} enrolled	N _{CSF} analyzed	Mean _{CSF}	N _{Control} enrolled	N _{Control} analyzed	Mean _{Control}

CSF group standard deviation:	
-------------------------------	--

Control group standard deviation:	
-----------------------------------	--

j) Median time to neutrophil recover :

N _{CSF} enrolled	N _{CSF} analyzed	Median _{CSF}	N _{Control} enrolled	N _{Control} analyzed	Median _{Control}

CSF group range:	
------------------	--

Control group Range:	
----------------------	--

k) Number of patients in hospital for than 10 days or more

N _{CSF} enrolled	N _{CSF} analyzed	N _{CSF} events	N _{Control} enrolled	N _{Control} analyzed	N _{Control} events

Side effects

l) Development of deep vein thrombosis (number of patients experiencing at least one episode)

N _{CSF} enrolled	N _{CSF} analyzed	N _{CSF} events	N _{Control} enrolled	N _{Control} analyzed	N _{Control} events

m) Severe bone pain (number of patients experiencing at least one episode)

N _{CSF} enrolled	N _{CSF} analyzed	N _{CSF} events	N _{Control} enrolled	N _{Control} analyzed	N _{Control} events

n) Flu-like syndrome (number of patients experiencing at least one episode)

N _{CSF} enrolled	N _{CSF} analyzed	N _{CSF} events	N _{Control} enrolled	N _{Control} analyzed	N _{Control} events

Documented infection

Artigo sobre re-randomização de pacientes

(OBS: Este artigo foi submetido para publicação na revista “Statistics oin Medicine” em agosto de 2002. Como é inédito e, até onde sabemos, o único a abordar formalmente o assunto, decido por incluí-lo nos anexos.)

Fallacy of re-randomized clinical trials?

Iztok Hozo*, Otavio Clark#, Gary H. Lyman[&] Benjamin Djulbegovic^s,

* Indiana University Northwest
Department of Mathematics
3400 Broadway
Gary, IN, 46408 USA

& Division of Hematology/Oncology
Albany Medical College
47 New Scotland Ave
Albany, NY 12208 USA

^s Interdisciplinary Oncology Program
H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute
at the University of South Florida, Tampa, FL, USA
Hospital Celso Pierro PUC-Campinas. Campinas-SP, Brazil

Introduction

Randomization is a procedure used in clinical trials to avoid bias. Its use should assure that patients are equally distributed among the groups.

Statistical significance tests, which are performed to evaluate differences in the outcomes collected in randomized clinical trials (RCTs) are based on the assumption, that all the tests are performed on independent (separate) samples of data [ref]. The same requirement applies to meta-analysis (MA) .

In trials to designed to evaluate interventions in patients with febrile neutropenia, the patients can be randomized more than once, usually twice. This procedure is endorsed by The Immunocompromised Host Society as a valid one. In these trials event of interest can be identical after both randomizations. Investigators can decide to pool these events and report data for all randomized patient episodes instead of episode per patient. We have recently encountered this situation during our conduct of MA on the role of colony-stimulating factors in the treatment of febrile neutropenia [ref]. Two out of 15 (x) trials reported analysis according febrile neutropenia episodes. In this paper, we addressed the issue whether the combined risk difference (RD) after re-randomization is the same as the RD after the initial randomization.

Methods

Assumptions

Assume that N patients entered the trial with N_C patients in the control group and N_A patients in the experimental group. The percentage of people who were re-randomized is x . After re-randomization, the total number of events is reported as E_{CT} for the control group and E_{AT} for the experimental group. The total number of events reported is given by $E_T = E_{AT} + E_{CT}$.

We will use examples from two papers that studied use of CSFs in the treatment of chemotherapy-related febrile neutropenia (FN) and reported the number of patients who were hospitalized and remained in the hospital longer than 10 days. In both of these trials the patients were re-randomized after first FN episode (hospitalization). The results were reported after both randomizations. Previous data show that the patient who develop FN episode after first cycle will have about 371% higher likelihood of development of FN after second chemotherapy cycle [Crawford, Trillet]. In our model, we will assume that once an event (FN episode) occurred in a patient, the

probability of reoccurrence is d times larger (or smaller, if $d < 1$). Thus, in our FN example $d = \frac{(4/6)}{(7/39)} = 3.71$.

On the other hand, the patients who did not experience an episode of FN are usually less likely to experience it after re-randomization. The probability of an FN episode in a patient who didn't experience an episode of FN in the first round is c times smaller (or larger, if $c > 1$) in the second round of randomization. In our FN example,

$$c = \frac{(2/28)}{(7/39)} = 0.40.$$

Calculations

First we will introduce the variables. Let

- E_A - the number of events in experimental group in the initial randomization;
- E_C - the number of events in control group in the initial randomization;

If we are able to estimate these two numbers, we are done. We can estimate the initial risk difference, compare it to the reported numbers and observe the difference. In the next paragraphs, we will work toward estimating these variables.

$$E = E_A + E_C \quad \text{- the total number of events in the initial randomization;}$$

$$NE = N - E \quad \text{- the number of patients without an event in the initial randomization;}$$

$$p_A = \frac{E_A}{N_A} \quad \text{- the rate at which events occurred in the experimental group;}$$

$$p_C = \frac{E_C}{N_C} \quad - \text{the rate at which events occurred in the control group;}$$

$$RD = p_A - p_C = \frac{E_A}{N_A} - \frac{E_C}{N_C} \approx 2 \frac{E_A - E_C}{N} \quad - \text{the rate difference for the initial randomization;}$$

Assuming that re-randomization is evenly distributed (as it should be), the re-randomized control group and re-randomized experimental group will have the following sizes:

$$N_A' \approx x \cdot \frac{1}{2} N = \frac{x}{2} (E + NE) \quad - \text{the size of experimental re-randomized group;}$$

$$N_C' \approx x \cdot \frac{1}{2} N = \frac{x}{2} (E + NE) \quad - \text{the size of control re-randomized group;}$$

Having in mind that the reoccurrence of an event is more likely if the patient comes from the E – group (patients with events), and less likely if it comes from NE -group (patients without events), and that the events occur at the rates p_A and p_C for the experimental and control groups, respectively, we have:

$$E_A' \approx \frac{x}{2} (d \cdot p_A \cdot E + c \cdot p_A \cdot NE) \quad - \text{the number of re-randomization events in the experimental group;}$$

$$E_C' \approx \frac{x}{2} (d \cdot p_C \cdot E + c \cdot p_C \cdot NE) \quad - \text{the number of re-randomization events in the control group;}$$

Therefore, the risk difference of the re-randomization alone, can be calculated as

$$RD' = \frac{E_A'}{N_A'} - \frac{E_C'}{N_C'} \approx \frac{E_A' - E_C'}{\frac{x}{2} N} = \frac{(p_A - p_C)(d \cdot E + c \cdot NE)}{N} = RD \cdot \left((d - c) \cdot \frac{E}{N} + c \right)$$

The overall risk difference for both randomizations, the initial one and the re-randomization, can then be calculated as

$$RD_o = \frac{E_A + E_A'}{N_A + N_A'} - \frac{E_C + E_C'}{N_C + N_C'} \approx \frac{E_A + E_A' - (E_C + E_C')}{\frac{1}{2} N + \frac{x}{2} N} = \frac{RD + x \cdot RD'}{1 + x}$$

The Excel file performing all of these calculations is <http://www.math.iun.edu/medmath/multipleRandomizations.xls>

The relative difference between the overall risk difference, and the risk difference resulting from considering the patients only from the first initial randomization is then estimated by the expression

$$\left| \frac{RD_o - RD}{RD_o} \right| \approx \frac{\sqrt{(1 + c \cdot x)^2 + 4x(d - c) \frac{E_T}{N}} - (1 + 2x - c \cdot x)}{\sqrt{(1 + c \cdot x)^2 + 4x(d - c) \frac{E_T}{N}} + (1 + c \cdot x)}$$

Therefore, the relative difference of the reported risk difference and the risk difference before re-randomization can be estimated by the expression depending on x – the percentage of the patients who were re-randomized, d and c – multipliers for the probability of reoccurrence of the event, and the ratio $\frac{E_T}{N}$ of the total events reported and the initial number of patients entering the trial.

Data from CSF trials

Two trials were used for our calculations. Mitchell and al. studied 112 patients in the first randomization for the effect of G-CSF in FN. 43.8% of these patients were re-randomized ($x = 0.438$). Overall (i.e. after pooling data after first and second randomization), 17 and 18 patients in G-CSF and placebo arm remained in hospital longer than 10 days ($E_T = 35$; $\frac{E_T}{N} = \frac{35}{112} = .3125$). We will use the graph in the Figure 1 to estimate the relative difference between the reported risk difference evaluated for all the patients, and the risk difference resulting from considering the patients only from the first initial randomization. The point corresponding to this example is indicated by $\bullet$ in the figure. Note that the ratio $\frac{E_T}{N}$ is the closest to the 0.3-level curve (the second curve from the right) and that the relative risk difference is quite smaller than the significant 5%. It would take more than 100 total events (with these values of x , d , and N) before the relative difference becomes significant.

Anaissie et al studied effect of GM-CSF on FN in 90 patients, of which 15.9% were re-randomized ($x = 0.159$). Overall, 18 and 26 patients in GM-CSF and placebo arm remained in the hospital after 10 days ($E_T = 44$; $\frac{E_T}{N} = \frac{44}{90} = .489$). The point corresponding to this example is indicated by $\square$ in the figure. It indicates that it is practically impossible to significantly alter risk difference when less than 20% of patients are re-randomized and the probability of reoccurrence of the event is less than 40% larger after an event has occurred than before.

Hypothetically, suppose that 80% of the 100 patients are re-randomized ($x = 0.80$), the patients who experience an event are 50% more likely to repeat ($d = 1.5$), and the total number of events reported is 40 in the experimental group and 30 in the control group ($E_T = 60$; $\frac{E_T}{N} = \frac{60}{100} = .60$). In this case, the relative difference of the risk differences is -6.48%, which is significant. The graph on Figure 1 clearly indicates that the point (1.5, 0.8) on the grid is above the $\frac{E_T}{N} = 0.6$ line, and therefore – represents a significant relative difference in rates before and after re-randomization.

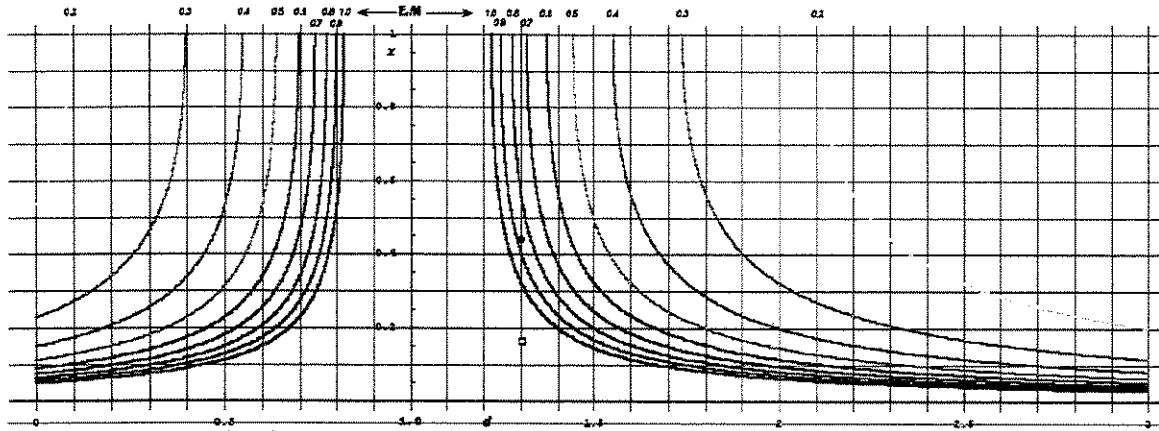


Figure 1: The 0.05 level curves for the relative difference between the risk difference before the re-randomization and after the re-randomization. We assume that $c = 1$ in this figure (the probability of an event does not change unless an event has in fact occurred).

Legend:

The horizontal axis represents d – the multiplier for the probability of reoccurrence of the event after the re-randomization;

The vertical axis represents x – the percentage of the patients who were re-randomized;

The curves represent 0.05 relative difference level curves for different values of the ratio $\frac{E_T}{N}$ of the total events

reported and the initial number of patients entering the trial. The values of the ratio $\frac{E_T}{N}$ are indicated at the top of the graph.

If a point (d, x) is below the level curve – the relative difference of the risk differences is less than 5%. If a point (d, x) is above the level curve – the relative difference of the risk differences is more than 5%.

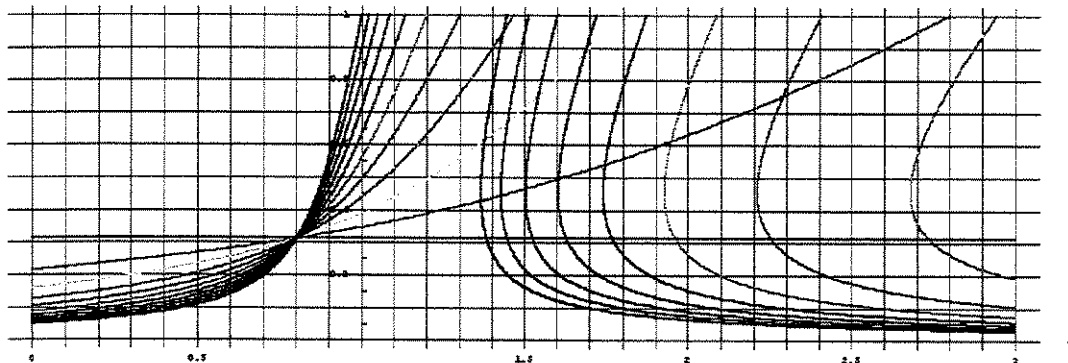


Figure 1: The 0.05 level curves for the relative difference between the risk difference before the re-randomization and after the re-randomization. We assume that $c = 0.80$ in this figure (the probability of an event does not change unless an event has in fact occurred).

Legend:

The horizontal axis represents d – the multiplier for the probability of reoccurrence of the event after the re-randomization;

The vertical axis represents x – the percentage of the patients who were re-randomized;

The curves represent 0.05 relative difference level curves for different values of the ratio $\frac{E_T}{N}$ of the total events

reported and the initial number of patients entering the trial.

If a point (d, x) is below the level curve – the relative difference of the risk differences is less than 5%. If a point (d, x) is above the level curve – the relative difference of the risk differences is more than 5%.

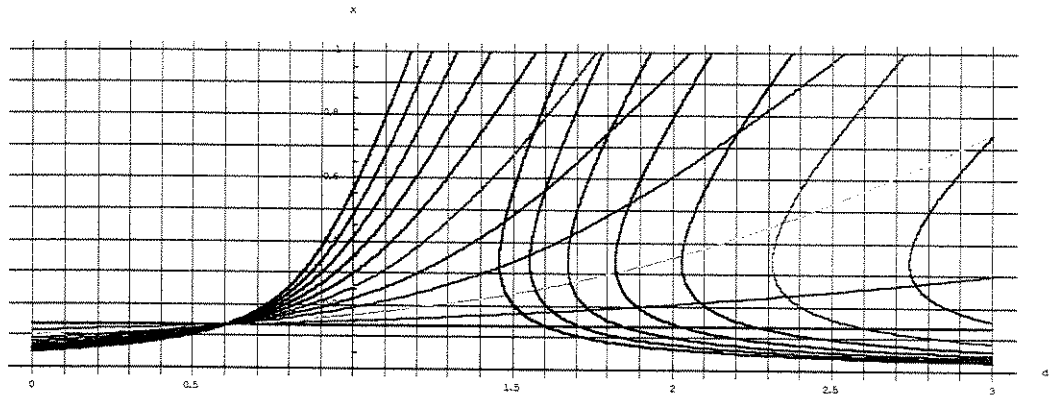


Figure 1: The 0.05 level curves for the relative difference between the risk difference before the re-randomization and after the re-randomization. We assume that $c = 0.60$ in this figure (the probability of an event does not change unless an event has in fact occurred).

Legend:

The horizontal axis represents d – the multiplier for the probability of reoccurrence of the event after the re-randomization;

The vertical axis represents x – the percentage of the patients who were re-randomized;

The curves represent 0.05 relative difference level curves for different values of the ratio $\frac{E_T}{N}$ of the total events reported and the initial number of patients entering the trial.

If a point (d, x) is below the level curve – the relative difference of the risk differences is less than 5%. If a point (d, x) is above the level curve – the relative difference of the risk differences is more than 5%.

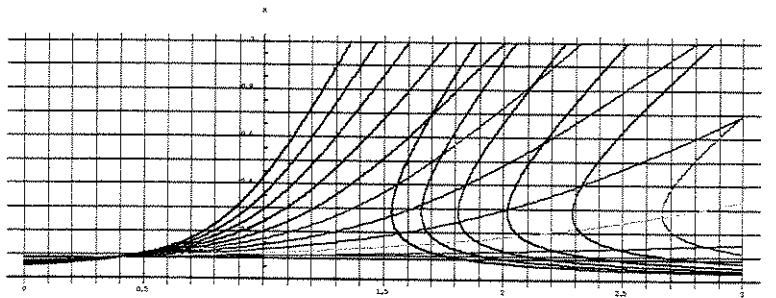


Figure 1: The 0.05 level curves for the relative difference between the risk difference before the re-randomization and after the re-randomization. We assume that $c = 0.60$ in this figure (the probability of an event does not change unless an event has in fact occurred).

Legend:

The horizontal axis represents d – the multiplier for the probability of reoccurrence of the event after the re-randomization;

The vertical axis represents x – the percentage of the patients who were re-randomized;

The curves represent 0.05 relative difference level curves for different values of the ratio $\frac{E_T}{N}$ of the total events reported and the initial number of patients entering the trial.

If a point (d, x) is below the level curve – the relative difference of the risk differences is less than 5%. If a point (d, x) is above the level curve – the relative difference of the risk differences is more than 5%.

Estimating the rates in the initial randomization

Meta-analysts would also like to know at what rates the events occur in the experimental and control groups before any re-randomization is performed. For example, while in the first two examples the relative difference between the reported risk difference and the risk difference before the re-randomization was not significant, in the third example we found a significant difference.

The question then arises: “What are the numbers we should be using?” In this section we will try to estimate these numbers.

By estimating first the average rate $p = \frac{p_A + p_E}{2} = \frac{\frac{E_A}{N_A} + \frac{E_C}{N_C}}{2} \approx \frac{E_A + E_C}{N} = \frac{E}{N}$ and solving the equations above for p , we have $p \approx \frac{\sqrt{(1+c \cdot x)^2 + 4x(d-c)\frac{E_T}{N}} - (c \cdot x + 1)}{2x(d-c)}$, where $E_T = E_{AT} + E_{CT}$.

Using this parameter, the formulas for p_A and p_C are easily obtained as:

$$p_A \approx \frac{\frac{E_{AT}}{N_A}}{(1+c \cdot x) + x(d-c)p} \approx \frac{2 \cdot \frac{E_{AT}}{N}}{(1+c \cdot x) + x(d-c)p}$$

and

$$p_C \approx \frac{\frac{E_{CT}}{N_C}}{(1+c \cdot x) + x(d-c)p} \approx \frac{2 \cdot \frac{E_{CT}}{N}}{(1+c \cdot x) + x(d-c)p}.$$

Using these rates, we can get the estimates of E_A and E_C – the number of events in the initial randomization in experimental and control arms of the trial, respectively.

If the number of patients in each arm of the trial in the initial randomization is given, the events are estimated as $E_A = p_A \cdot N_A$ and $E_C = p_C \cdot N_C$. If the only number we have is the total number of patients entering the initial randomization, N , the events must be estimated more crudely as $E_A = p_A \cdot \frac{N}{2}$ and

$$E_C = p_C \cdot \frac{N}{2}.$$

In the case of our hypothetical example, we obtain the following estimates for the number of events: $E_A = 20.78$ and $E_C = 10.39$, and since we are not given the number of patients in each arm, we have to estimate each at about 50. Therefore, the numbers we would use for a meta-analysis with this particular trial would be

Experimental	Control
20.78/50	10.39/50

Results

Overall RD (i.e. after second randomization) and RD after first randomization in Mitchell' et al trial differed by 1.7% [1.24-1.22]. Virtually same result is obtained for the trial performed by Anaissie et al.: 1.7% [15.34-15.08%]

When we set out to perform this analysis, we expected to find much greater difference between overall RD and RD after first randomization. However, we were surprised to find that that the difference in both papers investigating the effect of colony-stimulating factors in the treatment of febrile neutropenia was essentially the same and differed by 1.7% only. According to our analysis (Fig 1) this result can actually be expected for the majority of clinical trials. We estimate that that dependency factor d between two randomizations will not be greater than 2 in the most trials. Likewise, we believe that the proportion of re-randomized patients will seldom exceed 70%, and the ratio E_T/N will rarely go above 0.6. Nevertheless, we should acknowledge that systemic empirical data regarding our estimates are lacking. Similarly, we found no studies addressing the issue and significance of re-randomization and its pertinence to SR/MA. While more empirical work needs to be done in this area, in the mean time we believe that the method presented in this paper can be useful for reviewers in data extraction from the papers, which report re-randomization and analysis according to the number of events instead of the number of patients. The rates of events on these studies were low and we cannot assume that it's applicable for outcomes with higher rates.

Conclusion:

According to our analysis, the independence on the studies that allowed re-randomization was not violated.