

# Febrilna neutropenija kod liječenih pacijenta s limfoproliferativnim bolestima u Kliničkom bolničkom centru Osijek

---

Kučera, Edi

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:678252>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom](#).

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-27**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**

**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Edi Kučera**

**FEBRILNA NEUTROPENIJA KOD**

**LIJEČENIH PACIJENATA S**

**LIMFOPROLIFERATIVNIM**

**BOLESTIMA U KLINIČKOM**

**BOLNIČKOM CENTRU OSIJEK**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**

**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Edi Kučera**

**FEBRILNA NEUTROPENIJA KOD**

**LIJEČENIH PACIJENATA S**

**LIMFOPROLIFERATIVNIM**

**BOLESTIMA U KLINIČKOM**

**BOLNIČKOM CENTRU OSIJEK**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

Rad je ostvaren na Zavodu za hematologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: doc.dr sc. Vlatka Periša, dr.med.

Rad ima 26 stranica, 2 tablice i 2 slike.

## ZAHVALA

Od srca zahvaljujem svojoj mentorici doc.dr.sc. Vlatki Periši, dr.med. na uloženom trudu, strpljenju i savjetima koje mi je pružala tijekom pisanja i izrade ovog diplomskog rada.

Veliko hvala svojoj obitelji na podršci koju su mi pružili tijekom cjelokupnog školovanja.

Zahvaljujem i svojim prijateljima što su uvijek bili uz mene.

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Febrilna neutropenija.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Epidemiologija .....</b>	<b>2</b>
<b>1.3. Mikrobiologija .....</b>	<b>2</b>
<b>1.4. Dijagnostika .....</b>	<b>2</b>
<b>1.5. Procjena rizika .....</b>	<b>3</b>
<b>1.6. Liječenje .....</b>	<b>4</b>
<b>1.7. Primjena granulocitnih faktora rasta .....</b>	<b>5</b>
<b>2. CILJEVI.....</b>	<b>7</b>
<b>3. ISPITANICI I METODE .....</b>	<b>7</b>
<b>3.1. Ustroj studije.....</b>	<b>8</b>
<b>3.2. Ispitanici .....</b>	<b>8</b>
<b>3.3. Metode .....</b>	<b>8</b>
<b>3.4. Statističke metode .....</b>	<b>8</b>
<b>4. REZULTATI .....</b>	<b>10</b>
<b>5. RASPRAVA.....</b>	<b>14</b>
<b>6. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>17</b>
<b>7. SAŽETAK.....</b>	<b>18</b>
<b>8. SUMMARY.....</b>	<b>19</b>
<b>9. LITERATURA .....</b>	<b>19</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>26</b>

## POPIS KRATICA

FN – febrilna neutropenija

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

CMV – citomegalovirus

EBV – Epstein-Barrov virus

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

MASCC – engl. *Multinational association for supportive care in cancer*

CISNE – engl. *Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia*

G-CSF – faktor stimulacije granulocitnih kolonija (engl. *Granulocyte Colony-Stimulating Factor*)

ESMO – engl. *European society for medical oncology*

ASCO – engl. *American Society of Clinical Oncology*

NCCN – engl. *National Comprehensive Cancer Network*

EORTC – engl. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*

LA G-CSF – engl. *long-acting Granulocyte Colony-Stimulating Factor*

KBC – Klinički bolnički centar

DA-R-EPOCH – prilagođena doza prema engl. *dose adjusted* rituksimaba, etopozida, prednizona, vinkristina, ciklofosfamida, doksorubicina

escBEACOPP – engl. *escalated dose* bleomicin, etopozid, doksorubicin, ciklofosamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon

BV-DHAP – brentuksimab vedotin, deksametazon, citarabin, cisplatina

R-DHAP – rituksimab, deksametazon, citarabin, cisplatina

R-ICE – rituksimab, ifosamid, carboplatin, etoposid

MATRIX – metotreksat, citarabin, tiotepa, rituksimab

R-B – rituksimab, bendamustin

R-CNOP – rituksimab, ciklofosamid, mitoksantron, vinkristin, prednizon

R-CHOP – rituksimab, ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednizon

G-B – gemcitabin, cisplatina

POLA R-B – polatuzumab vedotin, rituksimab, bendamustin

ABVD – doksorubicin, bleomicin, vinblastin, dakarbazin

LDH – laktat dehidrogenaza

NHL – ne-Hodgkinov limfom

CHOP – ciklofosamid, doksorubicin, vinkristin, prednizon

HL – Hodgkinov limfom



## 1. UVOD

### 1.1. Febrilna neutropenija

Febrilna neutropenija (FN) je ijetrogeni inducirani sindrom i jedna od najvažnijih komplikacija liječenja citotoksičnom kemoterapijom kod hematološko-onkoloških bolesnika. Često je prvi, a ponekad i jedini znak ili simptom infekcije u ovoj ranjivoj populaciji pacijenata (1).

FN definira se povišenom tjelesnom temperaturom (oralna viša od 38,3°C ili temperatura viša od 38°C tijekom  $\geq 1$  sata) u bolesnika koji ima izrazito niske vrijednosti broja neutrofila u perifernoj krvi manje od  $0,5 \times 10^9 /L$  ili broj neutrofila za koje se očekuje smanjenje na manje od  $0,5 \times 10^9 /L$  u sljedećih 48 sati (2).

Neutrofilni granulociti ili neutrofili spadaju u granulirane leukocite koji su zaslužni za obranu organizma od bakterijskih i gljivičnih infekcija. Udio neutrofila čini 60 – 70 % leukocita, čiji broj u perifernoj krvi normalno iznosi oko  $2,5 - 7,5 \times 10^9 /L$ . Neutropenija je definirana smanjenim apsolutnim brojem granulocita ( $< 1,5 \times 10^9/L$ ). Pacijenti s neutropenijom pokazuju izraženu sklonost nastanku infekcija, a o broju neutrofila ovisit će i jačina infekcije. Tako da neutropenija  $< 0,5 \times 10^9 /L$  znači vrlo velik rizik za nastanak infekcija s teškom kliničkom slikom, s teškim komplikacijama i mogućim brzim razvojem smrtnog ishoda (1, 3, 4).

Uzroci neutropenije su brojni i uključuju različita stanja poput infekcija, bolesti koštane srži, nedostatak vitamina, autoimunih procesa, dok FN najčešće nastaje zbog primjene kemoterapeutika koji imaju citotoksični učinak na progenitorne stanice koštane srži gdje oštećuju DNA (deoksiribonukleinska kiselina) molekule, što posljedično dovodi do smanjenje proizvodnje krvnih stanica. Zbog toga se kod takvih pacijenata osim neutropenije može javiti i anemija i trombocitopenija. Kod bolesnika s FN-om glavna klinička manifestacija je povišena tjelesna temperatura koja ne mora uvijek biti prisutna, primjerice kod osoba na kortikosteroidnoj terapiji ili osoba starije životne dobi. Uz vrućicu obično se javlja i klinički manifestirana infekcija, iako se FN može očitovati i vrućicom nepoznata uzroka bez dokazanog uzročnika ili klinički jasne infekcije (5, 6).

## 1.2. Epidemiologija

Neutropenija obično nastupa tjedan dana nakon primjene citotoksične kemoterapije. Većina kemoterapijskih protokola u standardnim dozama povezana je sa 6-8 dana neutropenije, a FN se opaža u oko 8 slučajeva na 1000 pacijenata koji primaju kemoterapiju. Duljina trajanja neutropenije ovisi o njezinom uzroku tako da pacijenti koji su podvrgnuti transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica uz postupak kondicioniranja ili su primali kemoterapiju za hematološke maligne bolesti često razviju produljenu neutropeniju u trajanju od 14 dana ili više (1, 7). Kod pacijenata s hematološkim malignim bolestima više od 80% epizoda neutropenije će biti komplicirano s vrućicom i to za vrijeme prvih ciklusa kemoterapije (2). FN je odgovoran za značajan morbiditet jer 20 – 30% pacijenata razvije komplikacije koje zahtijevaju bolničko liječenje, dok ukupni bolnički mortalitet iznosi oko 10% (7, 8).

## 1.3. Mikrobiologija

Infektivna etiologija vrućice može se utvrditi mikrobiološki i/ili klinički u 30 - 50% slučajeva, dok je kod 10 – 30% pacijenata prisutna i bakterijemija. Bakterijske infekcije su česte u ranim stadijima neutropenije, dok se gljivične infekcije pojavljuju ako neutropenija potraje dulje od 7-10 dana. Kod bolesnika s neutropenijom najčešća mjesta nastanka infekcije su: gastrointestinalni trakt (mukozitis, stomatitis, gastroenteritis), respiratorni sustav (sinusitis, pneumonija) i koža (celulitis). U prošlosti najveći broj izoliranih uzročnika pripadalo je gram-negativnim bakterijama (*Enterobacteriaceae* sp., *Pseudomonas aeruginosa*) dok su danas u većini centara najčešće izolirani koagulaza-negativni stafilokoki. Anaerobne bakterije nisu učestali uzročnici, ali su povezane s polimikrobnom bakterijemijom i kod pacijenata koji su podvrgnuti operaciji abdomena. *Candida spp.* i *Aspergillus spp.* i dalje su najčešći gljivični patogeni. Pripadnici vrste *Candida* mogu uzrokovati površinske infekcije sluznica dok je zahvaćanje unutarnjih organa rijetkost (invazivna kandidijaza). U slučaju plijesni *Aspergillus*, oni učestalo uzrokuju životno ugrožavajuće infekcije sinusa i pluća. Bolesnici s FN-om također imaju povećan rizik za nastanak virusnih infekcija poput infekcija uzrokovane CMV-om (citomegalovirus), influenza virusima, EBV-om (Epstein-Barrov virus) (2, 9, 10).

## 1.4. Dijagnostika

U odsutnosti alternativnog objašnjenja, kliničari se trebaju voditi pretpostavkom da je vrućica kod pacijenata s neutropenijom koji primaju citotoksičnu kemoterapiju rezultat infekcije. Inicijalni dijagnostički pristup trebao bi povećati vjerojatnost za postavljanje kliničke i

mikrobiološke dijagnoze koja može utjecati na izbor antibiotika i prognozu. Dijagnostička obrada uključuje detaljnu anamnezu i kompletan fizikalni pregled, što pomaže u identifikaciji mjesta infekcije. Potrebno je učiniti osnovne laboratorijske nalaze (kompletna krvna slika s diferencijalnom krvnom slikom, koagulogram, biokemijske pretrage krvi i mokraće) (11, 12).

Radi isključivanja prisutnosti infekcije u respiratornom traktu potrebno je napraviti radiološki pregled pluća. Unatoč tomu što je klasični rendgenogram dio standardne dijagnostičke obrade, u skoro polovice pacijenata ne može se odrediti infektivno žarište pa je samim time njegovo korištenje kontroverzno kod respiratorno asimptomatskih bolesnika (13).

Mikrobiološka dijagnostika sastoji se od najmanje 2 seta hemokultura s različitim anatomskih mjesta te od ostalog uzorkovanja (urinokulture, koprokulture, kultura septum i sl.) prema indikaciji. Također je poželjno učiniti ultrazvuk abdomena gdje je moguće uočiti splenomegaliju ili limfadenopatiju. Ostale dijagnostičke pretrage uključuju biopsiju koštane srži, radiološko snimanje sinusa, dijagnostiku virusnih infekcija i slično (11).

### **1.5. Procjena rizika**

Procjenu rizika za razvoj komplikacija potrebno je poduzeti pri prezentaciji vrućice. Procjena rizika može pomoći pri određivanju tipa empirijske antibiotske terapije (oralno ili intravenski), mjesta liječenja (bolničko ili ambulantno) i trajanja antibiotske terapije (2).

Pojam visokorizični se odnosi na pacijente koji imaju povišen rizik za nastanak teške infekcije s potencijalno životno ugrožavajućim komplikacijama. Obično su to osobe starije životne dobi koji imaju tešku neutropeniju očekivanog trajanja dulje od 1 tjedan ili su klinički nestabilni (npr. promijenjenog mentalnog statusa ili hipotenzivni) ili imaju ozbiljne komorbiditete, poput uznapredovale maligne bolesti, kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB) i slično. Niskorizični bolesnici definirani su klinički neutropenijom očekivanog trajanja kraće od 1 tjedan uz kliničku stabilnost bez popratnih komorbiditeta (14).

Osim kliničkih definicija, MASCC (engl. *Multinational association for supportive care in cancer*) je razvio sustav za procjenu rizika i metodu bodovanja koja služi identificirati FN bolesnike s niskim rizikom od komplikacija i smrti. Osjetljivost MASCC sustava iznosi 71%, specifičnost 68%, dok je pozitivna prediktivna vrijednost 91% (15). Liječnik može jednostavno procijeniti rizik putem MASCC sustava koristeći kliničke podatke u trenutku prezentacije: opseg (znaci) bolesti, sistolički krvni tlak, odsutnost KOPB-a, solidni tumor ili nepostojanje

gljivične infekcije, dehidracija koja zahtjeva parenteralnu primjenu tekućina, izvanbolnički status bolesnika i životne dobi. Za svaku od ovih karakteristika dobiva se određeni broj bodova te ako je zbroj bodova jednak ili veći od 21 to označava niskorizičnog bolesnika s niskim rizikom za razvoj komplikacija (<10%) (16).

Osim MASCC sustava postoji i noviji prognostički bodovni sustav razvijen 2015. godine zvan CISNE (engl. *Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia*). CISNE je validan alat za precizno svrstavanje hematološko-onkoloških bolesnika s naizgled stabilnim FN epizodama. Studije su pokazale da CISNE sustav ima veću specifičnost za identifikaciju niskorizičnih pacijenata te da je pogodniji za korištenje u hitnim slučajevima (17, 18).

## 1.6. Liječenje

FN je hitno stanje u radu s hematološko-onkološkim bolesnicima, stoga liječenje mora biti brzo i energično. Kod svih bolesnika s FN-om, empirijsku antibiotsku terapiju potrebno je započeti unutar 1 sata od prezentacije te nakon uzimanja uzoraka za mikrobiološku dijagnostiku (19).

Odabir antibiotske terapije ovisi o svrstavanju bolesnika u skupine niskog ili visokog rizika koristeći prethodno spomenute kliničke kriterije ili bodovne sustave poput MASCC sustava. Kod niskorizičnih bolesnika moguća je peroralna primjena antibiotika u slučaju kada su bolesnici hemodinamski stabilni, bez znakova teških infekcija ili upale pluća, koji nemaju akutnu leukemiju, znakove popuštanja organskih sustava ili dugotrajno postavljene venske katetere (5). Kod takvih bolesnika tipično se primjenjuje ciprofloksacin i amoksicilin-klavulanska kiselina. Kod svih ostalih niskorizičnih bolesnika indicirana je intravenska primjena sljedećih antibiotika: u monoterapiji cefepim, ili karbapenem (imipenem ili meropenem), ili piperacilin/tazobaktam te u slučaju kombinacijske terapije dodati jedan od aminoglikozida. Kod liječenja visokorizičnih bolesnika strogo je indicirana intravenska primjena prethodno navedenih antibiotika. Iako su gram-pozitivne bakterijemije postale učestale posljednjih godina, one rijetko uzrokuju brzo pogoršanje stanja u bolesnika s febrilnom neutropenijom. Zbog toga se ne preporučuje primjena vankomicina (i ostalih antibiotika usmjerenih protiv gram-pozitivnih koka) kao standardnog dijela inicijalne terapije. Primjena vankomicina indicirana je kod pacijenata s dodatnim rizičnim faktorima za razvoj gram-pozitivne bakterijemije te također u ustanovama koje bilježe visoku incidenciju gram-pozitivnih bakterijemija. Reevaluacija terapije radi se 3 do 5 dana nakon početka liječenja, a procjena učinka inicijalne terapije te daljnje postupanje ovisi o kliničkom odgovoru bolesnika i rezultatima mikrobiološke analize. U slučaju identifikacije uzročnika, liječenje treba

prilagoditi u skladu s nalazom antibiograma, a ako patogen nije izoliran, daljnje postupanje ovisi o tome je li pacijent i dalje febrilan. Ako kod bolesnika više nije prisutna vrućica, a pripada niskorizičnoj skupini, bolesnik može biti otpušten na kućno liječenje uz nastavak oralne primjene ciprofloksacina i amoksisicilin-klavulonske kiseline. Kod afebrilnih visokorizičnih bolesnika nastavlja se s inicijalnom antibiotskom terapijom. Ako je bolesnik i dalje febrilan, treba pomišljati o mogućnosti da se radi o rezistentnom bakterijskom uzročniku, ili je uzročnik bakterija bez mogućnosti izolacije, ili se radi o neinfektivnom uzroku vrućice (uzrokovana lijekovima, maligno stanje), ili je uzročnik nebakterijski patogen (gljive, virusi). Kod bolesnika s pogoršanjem stanja treba u terapiju uvesti vankomicin, dok kod stabilnih bolesnika koji su i dalje febrilni nastavlja se s primjenom inicijalne terapije. Ako vrućica perzistira kod visokorizičnih bolesnika i nakon 4 do 7 dana liječenja antibioticima širokog spektra i ako se očekuje da će razviti produljenu neutropeniju u trajanju dulje od 10 dana treba u terapiju uvesti i antifungalne lijekove (20 – 25).

Antimikrobno liječenje se prekida ako je kroz dva dana apsolutni broj neutrofila veći od  $0.5 \times 10^9/L$ , bolesnik je afebrilan te nema mikrobioloških ili kliničkih dokaza infekcije. Ako je apsolutni broj neutrofila manji od  $0.5 \times 10^9/L$ , terapija se može prekinuti ako se radi o niskorizičnim bolesnicima koji nisu razvili komplikacije te su afebrilni kroz 5 do 7 dana (26, 27).

### **1.7. Primjena granulocitnih faktora rasta**

Granulocitni faktori rasta ili G-CSF (engl. *Granulocyte colony-stimulating factors*) stimuliraju proliferaciju i diferencijaciju neutrofilnih progenitorskih stanica te njihovu mobilizaciju iz koštane srži u perifernu krv (28).

Pokazalo se da profilaktična primjena G-CSF-a kod bolesnika koji primaju citotoksičnu kemoterapiju dovodi do značajnog smanjenja incidencije, težine i trajanja FN-a (29 – 32). Prema međunarodnim smjernicama profesionalnih udruženja za karcinom kao što su ESMO (engl. *European society for medical oncology*), ASCO (engl. *American Society of Clinical Oncology*), NCCN (engl. *National Comprehensive Cancer Network*) i EORTC (engl. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*), primjena G-CSF-a ovisi o ukupnom riziku bolesnika za razvoj FN-a. Ukupni rizik za FN ovisi o kemoterapijskom protokolu i faktorima rizika povezanih s pacijentima, kao što su starija životna dob, stanje pacijenta i prisutni komorbiditeti. Na temelju tih čimbenika pacijenti se mogu stratificirati u skupine niskog ( $< 10\%$ ), srednjeg ( $10 - 20\%$ ) i visokog rizika ( $\geq 20\%$ ) za razvoj FN-a. G-CSF se primjenjuje kao primarna profilaksa (od prvog ciklusa kemoterapije) ili kao sekundarna

profilaksa (u sljedećim ciklusima nakon razvoja FN-a). Preporučuje se primjena G-CSF-a kao primarne profilakse kod pacijenata s 20 % ili većim rizikom za razvoj FN-a. Kod pacijenata s ukupnim srednjim rizikom za razvoj FN-a (10 – 20%), preporučuje se primarna profilaksa G-CSF-om u slučaju prisutnih dodatnih rizičnih čimbenika kao što su dob iznad 65 godina, loše opće stanje ili ranije liječenje kemoterapijom. Profilaktička primjena G-CSF-a se ne preporučuje kod niskorizičnih bolesnika (< 10%), također i kod pacijenata s neutropenijom koji su afebrilni te kao dodatna terapija uz antibiotsku terapiju kod pacijenata s neutropenijom i vrućicom. Pošto je rizik za razvoj FN-a najveći tijekom prvih ciklusa kemoterapije, veća je korist od primjene primarne profilakse za rizične bolesnike nego sustavna primjena sekundarne profilakse kod bolesnika koji su već razvili FN. Sekundarna profilaksa G-CSF-om preporučuje se kod bolesnika koji su doživjeli komplikacije zbog neutropenije u prethodnom ciklusu kemoterapije (za koju nije primljena primarna profilaksa), kod kojih smanjenje doze ili odgoda liječenja može ugroziti cjelokupno preživljenje ili ishod liječenja. U današnjoj kliničkoj praksi osim kratkodjelujućih standardnih G-CSF-a (filgrastim) postoje i dugodjelujući (LA) G-CSF kao što je pegfilgrastim, pegilirani oblik filgrastima. Kratkodjelujući se primjenjuju subkutano jednom dnevno svaki dan, a dugodjelujući subkutano uz svaki kemoterapijski ciklus (primjena prve doze najmanje 24 sata nakon citotoksične kemoterapije). Bolesnici ove lijekove općenito dobro podnose, najčešća nuspojava je mišićno-koštana bol za čije liječenje je dovoljna standardna analgetska terapija. Unatoč tomu što međunarodne smjernice jasno određuju primjenu G-CSF-a za profilaksu FN-a, podaci o njihovoj primjeni su rijetki izvan kontroliranih kliničkih istraživanja u svakodnevnoj kliničkoj praksi (7, 33 – 36).

**2. CILJEVI**

- Ispitati pojavnost FN u bolesnika s dijagnozom limfoproliferativne bolesti liječenih kemoterapijskim protokolima visokog i umjerenog rizika u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Osijek.
- Ispitati pojavnost FN u odnosu na primjenu primarne profilakse G-CSF-om.
- Ispitati broj dana hospitalizacije zbog FN.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija s povijesnim podacima (37).

#### 3.2. Ispitanici

U istraživanje su uključeni pacijenti oba spola s verificiranom dijagnozom limfoproliferativne bolesti u razdoblju od 01.rujna 2018 do 15.svibnja 2019. godine na Zavodu za Hematologiju KBC-a Osijek koji su liječeni kemoterapijskim protokolima visokog (DA-R-EPOCH, escBEACOPP, BV-DHAP, R-DHAP, R-ICE, MATRIX,) i umjerenog rizika (R-B, R-CNOP, R-CHOP, G-B, POLA R-B, ABVD) i primili primarnu ili sekundarnu profilaksu G-CSF-a. Pregledom arhiva zavoda za Hematologiju, KBC-a Osijek identificirano je da 25 pacijenata ispunjavaju kriterije za uključivanje u studiju. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Osijek Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

#### 3.3. Metode

Osnovni anamnestički podaci prikupljeni su iz medicinske dokumentacije o pacijentima. Zabilježeni su podaci o dobi, spolu i opće stanje bolesnika. Laboratorijski podatci prikupljeni su iz medicinske dokumentacije (albumin, neutrofili, trombociti, hemoglobin, laktat dehidrogenaza (LDH)). Klinički podatci o tipu limfoma, vrsti kemoterapije, primarnoj ili sekundarnoj profilaski G-CSF, broj redukcije doze kemoterapije, o odgodi kemoterapije, o broju prekida liječenja te incidenciji FN prikupljeni su iz povijesti bolesti. Kemoterapija smanjenje doze definirano je kao smanjenje planirane doze od 15% ili više, a primjena kemoterapije s odgodom je definirana kao odgoda od 1 tjedna ili više u planiranoj kemoterapiji.

#### 3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci bit će predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci bit će opisani aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom. Za testiranje normalnosti distribucije koristit će se Shapiro Wilksov test, a rezultati će biti prezentirani opisno, grafički i



### 3. ISPITANICI I METODE

tablično. Podaci će biti statistički obrađeni računalnim programom SPSS ver. 23 (*IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS, Ver. 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.*) (38).

#### 4. REZULTATI

U istraživanje je uključeno 25 bolesnika s dijagnozom limfoproliferativne bolesti koji su liječeni kemoterapijskim protokolima visokog ili umjernog rizika i primarnu ili sekundarnu profilaksu G-CSF. Medijan dobi bolesnika je 58 godine (19-90 godine) s većim udjelom muškaraca (56 %). U Tablici 1. prikazana su obilježja bolesnika.

Tablica 1. Demografska i klinička obilježja bolesnika uključenih u istraživanje (N = 25)

Obilježje	Vrijednost
Dob (godine) (medijan, raspon)	58 (19-90)
Spol (m/ž), n (%)	14 (56) / 11 (44)
Dob ( $\leq 65$ godina / $> 65$ godina)	15 (60) / 10 (40)
PS po ECOG* ( $< 2$ / $\geq 2$ ), n (%)	11 (44) / 14 (56)
<b>Tip limfoma</b>	
Difuzni B velikostanični limfom, n (%)	13 (59)
Limfoplazmocitoidni limfom, n (%)	1 (4)
Folikularni limfom, n (%)	4 (16)
Limfom plaštane zone, n (%)	2 (8)
Hodgkinov limfom, n (%)	4 (16)
Limfom marginalne zone, n (%)	1 (4)
<b>Linija liječenja</b>	
Prva linija, n (%)	18 (72)
Druga linija, n (%)	4 (16)
Treća i više linije, n (%)	3 (12)
<b>Protokoli visokog rizika, n=10</b>	
DA-R-EPOCH, n (%)	4 (40)
escBEACOPP, n (%)	2 (20)
DHAP+-R/+-BV, n (%)	2 (20)
R-ICE, n (%)	1 (10)
MATRIX, n (%)	1 (10)

Obilježje	Vrijednost
<b>Protokoli srednjeg rizika, n=15</b>	
R-CHOP, n (%)	3 (20)
R-CNOP, n (%)	1 (7)
R-B, n (%)	7 (47)
G-B, n (%)	2 (13)
POLA R-B, n (%)	1 (7)
ABVD, n (%)	1 (7)

\*PS ECOG - opće stanje bolesnika

Najveći broj pacijenata uključenih u istraživanje su bolesnici s dijagnozom difuznog B-velikostaničnog limfoma, 13 pacijenata (59%). Ostala distribucija po tipu limfoma prikazana je u Tablici 1. Najveći broj pacijenata je liječeno kemoterapijskim protokolima u prvoj liniji, 18 pacijenata (72%). Veći broj pacijenata je liječen kemoterapijskim protokolima srednjeg rizika, 15 pacijent (60%). U Tablici 2. su prikazana klinička i laboratorijska obilježja uključenih pacijenata.

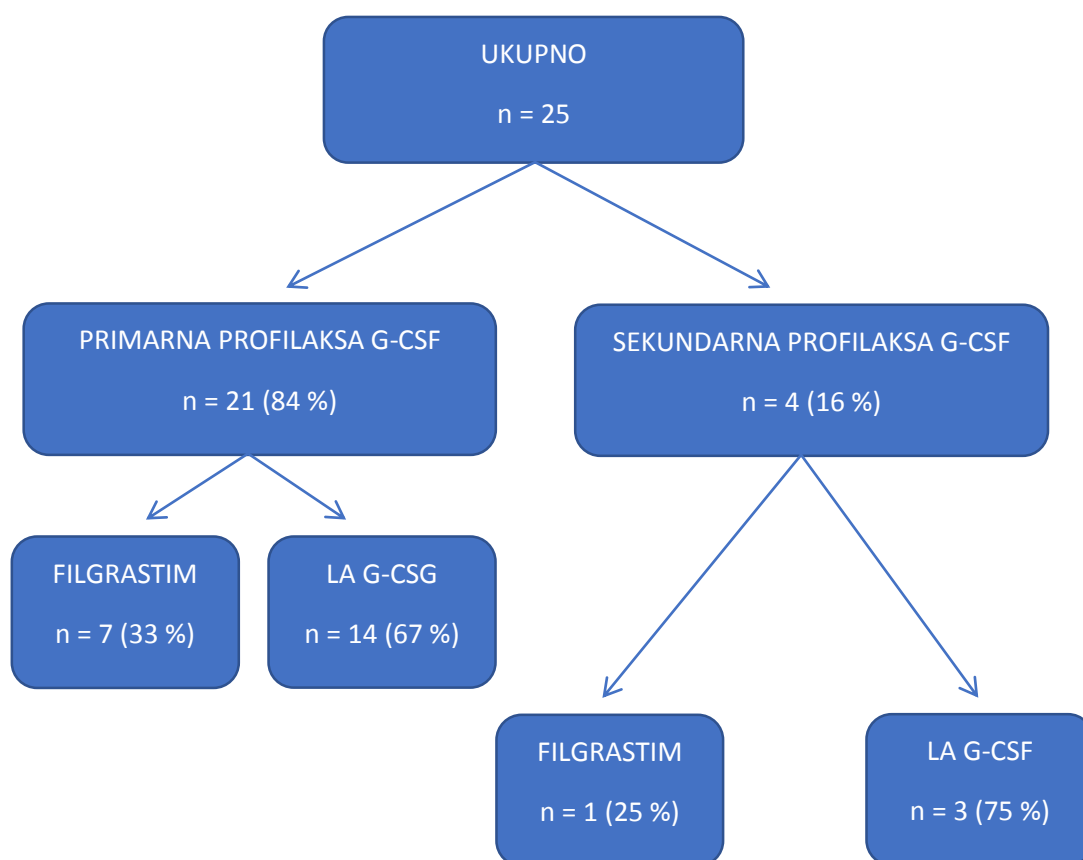
Tablica 2. Klinička i laboratorijska obilježja uključenih pacijenata.

Kliničke karakteristike	
Uznapredovala bolest DA/NE, n (%)	22 (88) / 3 (12)
Bolest jetre, bubrega ili kardiovaskularnog sustava, DA/NE, n (%)	7 (28) / 18(72)
Loše opće stanje i uhranjenost, DA/NE, n (%)	6 (24) / 19 (76)
Ekstranodalno zahvaćanje, DA/NE, n (%)	17 (68) / 8 (32)
Hemoglobin <120 g/L, DA/NE, n (%)	5 (20) / 20 (80)
Laboratorijski nalazi	
Hemoglobin g/L, medijan (min-max)	129 (97-158)
LDH U/L, medijan (min-max)	259 (117-555)
Albumin g/L, medijan (min-max)	38.9 (28.8-45.4)
Neutrofili x10 <sup>9</sup> /L, medijan (min-max)	5.36 (2.74-20.25)
Trombociti x10 <sup>9</sup> /L, medijan (min-max)	220 (51-528)

\* LDH – laktat dehidrogenaza

### Utjecaj profilakse G-CSG-a na FN

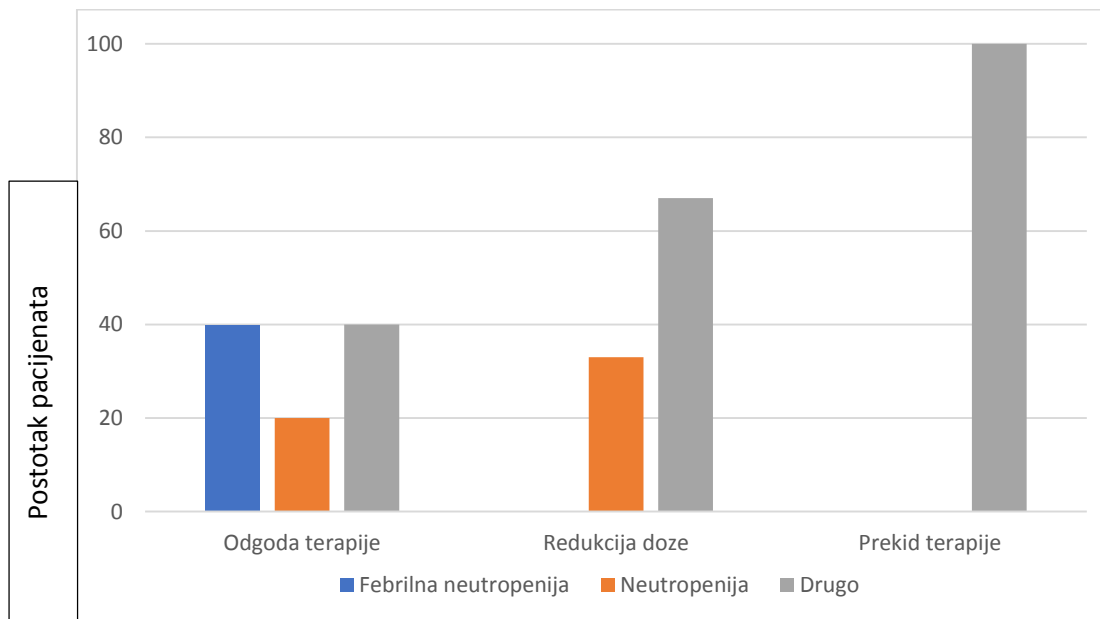
Tijekom primjene kemoterapije 25 pacijenata (100 %) je primilo G-CSF; 21 (84 %) su primili G-CSF kao primarnu profilaksu, a 4 (16 %) kao sekundarnu profilaksu (Slika 1.). U 17 pacijenata (68 %) je primijenjen LA G-CSF, a 8 pacijenata (32 %) je primilo konvencionalni filgrastim. Kod pacijenata koji su liječeni protokolima visokog rizika svih 10 pacijenata (100 %) je primilo primarnu profilaksu; 6 pacijenata (60 %) primilo LA G-CSF, a 4 pacijenta (40 %) konvencionalni filgrastim. Kod pacijenata koji su liječeni protokolima srednjeg rizika, 11 pacijenata (68 %) su primila primarnu profilaksu (konvencionalnim filgrastimom ili LA G-CSF), a 4 (32 %) sekundarnu profilaksu konvencionalnim filgrastimom ili LA G-CSF. FN se registrirala u 4 pacijenata (16 %), dok se FN nakon prvog ciklusa kemoterapije registrirala u 4 (100 %) pacijenta. Sva 3 (14 %) pacijenta koji su primili primarnu profilaksu G-CSF, a razvili FN su imali FN nakon 1.ciklusa primjene kemoterapije. Jedan pacijent (25 %) koji je primio sekundarnu profilaksu je razvio naknadno FN. Pet (20 %) pacijenata je hospitalizirano zbog FN (medijan 10 dana (7 - 11 dana)). 4 (16 %) pacijenta koji su primili primarnu profilaksu G-CSF su hospitalizirani zbog FN (11 dana (7 - 11 dana)).



Slika 1. Profilaksa granulocitnim faktorima rasta (G-CSF) u kliničkoj praksi KBC-a Osijek

### Primjena kemoterapije u pacijenata s primarnom profilaksom G-CSF-a

Medijan primjene kemoterapije je 6 ciklusa (1 - 8 ciklusa). U 5 (20 %) pacijenata kemoterapija je primijenjena s odgodom, a doza je reducirana u 3 (12 %) pacijenata. Odgoda u planiranoj primjeni kemoterapije je bila uzrokovana neutropenijom, FN i drugim toksičnim učincima kemoterapije (Slika 2.). Prekid kemoterapije (4 pacijenta) nije bio uzrokovan FN nego u većini pacijenata progresijom bolesti s potrebom promjene kemoterapijskog protokola (Slika 2.).



Slika 2. Uzroci promjena u planiranoj primjeni kemoterapije

## 5. RASPRAVA

Iako je postignut značajan napredak u liječenju FN-a tijekom posljednjih desetljeća, FN i dalje ostaje hitno stanje kod hematološko-onkoloških bolesnika koji primaju citotoksičnu kemoterapiju te je odgovoran za značajan morbiditet, mortalitet i troškove u toj populaciji pacijenata. Osim antimikrobnog liječenja u terapiji bitnu ulogu ima i primjena G-CSF-a (39).

Brojna istraživanja su pokazala da profilaktička primjena G-CSF-a, poput pegfilgrastima koji se daje jednom po ciklusu ili filgrastima jednom dnevno, smanjuje incidenciju, duljinu neutropenije te smanjuje broj hospitalizacija uzrokovanih FN-om kod pacijenata s različitim tipom tumora i različitim kemoterapijskim protokolima (30, 40 – 42).

Istraživanje koje su proveli M. Yokoyama i suradnici nastoji ispitati incidenciju i čimbenike rizika za razvoj FN-a kod japanskih pacijenata s ne-Hodgkinovim limfomom (NHL) koji primaju R-CHOP kemoterapijski protokol. Studija je usporedila pojavu FN-a u prvom ciklusu kemoterapije u ovisnosti o primjeni G-CSF-a. Učestalost FN-a bila je značajno niža kod bolesnika koji su primili G-CSF (7,3 %), u usporedbi s bolesnicima koji nisu primili G-CSF (23 %) (43). Rezultati studije se dijelom podudaraju s našim rezultatima. U našem istraživanju svih 25 pacijenata je primilo profilaksu G-CSF-om, a FN se registrirala u 4 pacijenata (16%). Naše istraživanje bi se po uzoru na ovu studiju moglo nadopuniti sa skupinom pacijenata koji nisu primili profilaksu G-CSF-om.

U istraživanju D. Weycker i sur. od 2131 pacijenata uključenih u istraživanje 401 pacijent je razvio FN. Razvoj FN-a je bio najčešći u prvom ciklus kemoterapije; 41 % epizoda FN-a u 1. ciklusu, 17 % u 2. ciklusu, 13 % u 3. ciklusu, 10 % u 4. ciklus , i 19 % u sljedećim ciklusima što odgovara rezultatima našeg istraživanje gdje je 100 % pacijenata koji su razvili FN, razvili FN nakon prvog ciklusa kemoterapije (44).

U meta-analizi koju su proveli P. Cornes i sur. o usporedbi G-CSF-a kratkog i dugog djelovanja za prevenciju FN-a uzrokovane kemoterapijom ustanovljeno je da kada je kratkodjelujući G-CSF doziran u skladu s međunarodnim smjernicama, nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti FN-a, broju hospitalizacija i smanjenja doze kemoterapije i/ili odgode kemoterapije između G-CSF-a kratkog i dugog djelovanja. Ova meta-analiza potvrđuje preporuke ASCO i ESMO koje pokazuju da se ili filgrastim ili pegfilgrastim mogu koristiti za prevenciju FN-a uzrokovane liječenjem, pri čemu izbor lijeka ovisi o praktičnosti, cijeni i kliničkoj situaciji (45).

U našem istraživanju u 17 pacijenata (68 %) je primijenjen LA G-CSF, a 8 pacijenata (32 %) je primilo konvencionalni filgrastim te je odluka o izboru G-CSF-a donesena po vodećem liječniku ovisno o kliničkoj situaciji i dostupnosti lijeka ovisno o financijama u KBC-u Osijek.

Studija koju su proveli H. Tan i sur. na 1618 pacijenata o usporedbi učinkovitosti G-CSF kod FN-a je pokazala da je profilaksa pegfilgrastimom bila povezana s nižim rizikom od hospitalizacije povezane s FN nego profilaksa filgrastimom. Studija je također pokazala da je profilaktičko uvođenje G-CSF-a bilo povezano s nižim rizikom hospitalizacija zbog neutropenije od odgođenog uvođenja G-CSF-a, iako zbog vrlo čestog korištenja pegfilgrastima za profilaksu, nije jasno može li se poboljšana učinkovitost pripisati vremenu početka terapije ili izboru terapije (46). Naša studija bi se mogla nadopuniti usporedbom hospitalizacije zbog FN nakon profilakse filgrastimom te nakon profilakse pegfilgrastimom te usporediti s rezultatima navedene studije.

Istraživanje koje su proveli G. H. Lyman i sur. nastoji identificirati potencijalne čimbenike rizika za prvu hospitalizaciju zbog FN-a u velikoj populaciji pacijenata s NHL koji su primili CHOP ili slične kemoterapijske protokole. U njihovoj studiji je sudjelovalo 1355 pacijenata što je puno veći uzorak od našega od kojih 230 (17 %) pacijenata je bilo hospitalizirano zbog posljedica FN-a. U studiji više od polovice (59 %) prvih hospitalizacija zbog FN-a dogodilo se za vrijeme prva dva ciklusa kemoterapije (47). Rezultati ove studije su u skladu s našim istraživanjem u kojoj je pet (20 %) pacijenata hospitalizirano zbog FN-a.

U našem istraživanju medijan duljine hospitalizacije iznosi 10 dana što je u skladu s istraživanjem koje su proveli N.M. Kuderer i suradnici. Studija istražuje mortalitet, duljinu hospitalizacije i troškove povezane s hospitalizacijom odraslih pacijenata s FN-om na temelju podataka dobivenih iz 115 medicinskih centara u SAD-u. Medijani duljine hospitalizacije u toj studiji bile su 8,13 dana u bolesnika sa solidnim tumorima, 10,7 dana u bolesnika s limfomima i 19,7 dana u bolesnika s leukemijom (8). Ovi rezultati su usporedivi s drugim istraživanjima u kojima duljina hospitalizacije u prosjeku iznosi između 7.5 – 13.7 dana. Razlike između duljine hospitalizacije kod navedenih studija mogu se djelomično pripisati različitim vrstama raka gdje su troškovi i duljina boravka u bolnici generalno bili veći kod pacijenata s hematološkim malignim bolestima nego kod pacijenata s drugim tipovima raka (48 – 51).

U istraživanju R. Pettengella i sur. od 240 bolesnika s NHL-om uključenih u istraživanje odgoda kemoterapije dogodila se u 46% pacijenata, smanjenje doze u 33% pacijenata, a u 65 bolesnika

s Hodgkinovim limfomom (HL), odgoda doze dogodila se u 60%, a smanjenje doze u 46% pacijenata (52). U našem istraživanju je korišten puno manji uzorak pacijenata u kojem je kemoterapija primijenjena s odgodom u 5 (20 %) pacijenata, a doza je reducirana u 3 (12 %) pacijenata. Unatoč prisutnom ograničenju možemo poduprijeti zaključak njihove studije da odgoda ili redukcija doze kemoterapije kao posljedica neutropenije ostaju ozbiljni problemi kod limfoproliferativnih bolesnika koji su podvrgnuti kemoterapiji

Ograničenja ove studije su retrospektivno prikupljanje podataka iz bolničkoga sustava. Retrospektivno uzimanje podataka je dovelo do malog broja pacijenata koji zadovoljavaju kriterije za uključivanje u studiju. U istraživanju su korišteni različiti kemoterapijski protokoli što je moglo utjecati na rezultate. Nadalje, zbog retrospektivnog uzimanja podataka nismo imali mogućnost nadopuniti istraživanje sa skupinom bolesnika koji nisu primili G-CSF radi usporedbe rezultata. Unatoč prisutnim ograničenjima možemo poduprijeti primjenu primarne profilakse G-CSF-om kod limfoproliferativnih bolesnika.



## 6. ZAKLJUČAK

Na temelju rezultata provedene studije mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- FN registrirala se u 4 (16 %) bolesnika s dijagnozom limfoproliferativne bolesti liječenih kemoterapijskim protokolima visokog i umjerenog rizika u KBC-u Osijek
- FN registrirala se u 3 (14 %) bolesnika kod kojih je primijenjena primarna profilaksa te kod 1 (25 %) bolesnika kod kojeg je primijenjena sekundarna profilaksa
- Medijan hospitalizacije bolesnika s FN je 10 dana
- Medijan hospitalizacije bolesnika s FN nakon primijenjene primarne profilakse s G-CSF je 11 dana
- U pacijenata s redukcijom terapije je postojao drugi uzrok redukcije terapije koji nije uključivao FN
- U svih pacijenata kod kojih je prekinuta terapija razlog prekida terapije nije uključivao FN

## 7. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Ispitati pojavnost febrilne neutropenije (FN) u bolesnika s dijagnozom limfoproliferativne bolesti liječenih kemoterapijskim protokolima visokog i umjerenog rizika u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Osijek. Ispitati pojavnost FN u odnosu na primjenu primarne profilakse G-CSF-om. Ispitati broj dana hospitalizacije zbog FN-a.

**Nacrt studije:** Presječna studija.

**Ispitanici i metode:** U istraživanje je uključeno 25 pacijenata s dijagnozom limfoproliferativne bolesti u razdoblju od 01.09.2018. do 15.05.2019. godine na Zavodu za Hematologiju KBC-a Osijek koji su liječeni kemoterapijskim protokolima visokog i umjerenog rizika i primili primarnu ili sekundarnu profilaksu granulocitnim faktorima rasta (G-CSF). Prikupljeni su osnovni anamnestički i laboratorijski podatci, klinički podatci o tipu limfoma, vrsti kemoterapije, vrsti profilakse te incidenciji FN iz povijesti bolesti.

**Rezultati:** 25 pacijenata je primilo G-CSF; 21 su primili G-CSF kao primarnu profilaksu, a 4 kao sekundarnu profilaksu. U 17 pacijenata je primijenjen LA G-CSF, a 8 pacijenata je primilo filgrastim. FN se registrirala u 4 (16 %) pacijenta, svi su razvili FN nakon 1. ciklusa kemoterapije. U 3 pacijenta koji su primili primarnu profilaksu razvila se FN. 5 pacijenata je hospitalizirano zbog FN. U 5 pacijenata kemoterapija je primijenjena s odgodom, a doza je reducirana u 3 pacijenta. Ogdoda u planiranoj primjeni kemoterapije je bila uzrokovana neutropenijom, FN i drugim toksičnim učincima kemoterapije. Kod 4 pacijenta je došlo do prekida terapije.

**Zaključak:** Primarna profilaksa s G-CSF reducira incidenciju FN, prekid kemoterapije zbog FN i smanjuje broj dana hospitalizacije. Ograničenja našeg istraživanja su retrospektivnost, mali broj uključenih pacijenata i različita vrsta kemoterapijskog protokola.

**Ključne riječi:** febrilna neutropenija; granulocitni faktori rasta; KBC Osijek

## 8. SUMMARY

**Title:** Febrile neutropenia in treated patients with lymphoproliferative diseases at the Clinical Hospital Centre Osijek.

**Objectives:** To examine the incidence of febrile neutropenia (FN) in patients diagnosed with lymphoproliferative diseases treated with high and moderate risk chemotherapy protocols at the Clinical Hospital Centre Osijek. To examine the incidence of FN in relation to the use of primary prophylaxis with G-CSF. Examine the number of days of hospitalization due to FN.

**Study Design:** Cross-sectional study.

**Patients and Methods:** The study involved 25 patients diagnosed with lymphoproliferative diseases in the period from 01.09.2018. to 15.05.2019 at the Department of Hematology, Clinical Hospital Centre Osijek, who were treated with high and moderate-risk chemotherapy protocols and received primary or secondary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF). Basic anamnestic data, laboratory data, clinical data on the type of lymphoma, type of chemotherapy, type of prophylaxis and FN incidence were collected from medical history.

**Results:** 25 patients received G-CSF; 21 received G-CSF as primary prophylaxis, and 4 as secondary prophylaxis. 17 patients received LA G-CSF, and 8 patients received filgrastim. FN was registered in 4 (16 %) patients, and all developed FN after the 1st cycle of chemotherapy. 3 patients who received primary prophylaxis developed FN. 5 patients were hospitalized because of FN. In 5 patients, chemotherapy was applied with a delay, and the dose was reduced in 3 patients. The delay in the planned administration of chemotherapy was caused by neutropenia, FN and other toxic effects of chemotherapy. In 4 patients, therapy was discontinued.

**Conclusion:** Primary prophylaxis with G-CSF reduces the incidence of FN, chemotherapy discontinuation due to FN and reduces hospital length of stay. The limitations of our study are its retrospective nature, the small number of included patients and different types of chemotherapy protocols.

**Keywords:** Clinical Hospital Centre Osijek; febrile neutropenia; granulocyte colony-stimulating factor

**9. LITERATURA**

1. Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients With Cancer. *J Oncol Pract.* 2019 Jan;15(1):19-24.
2. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA i sur. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.* 2011 Feb 15;52(4):e56-93.
3. Hoffbrand AV, Moss PAH. *Essential Haematology.* 6th Edition. Oxford: Blackwell Publishing, 2011
4. Boris Labar i suradnici *Hematologija.* Naklada Školska knjiga, Zagreb 2017.
5. Damir Mihić, Jure Mirat, Aleksandar Včev *Interna medicina.* Naklada Medicinski fakultet u Osijeku, Osijek 2021.
6. Petranović D, Pilčić G, Duletić Načinović A, Radaković M. Febrilna neutropenija. *Medicina Fluminensis [Internet].* 2011 [pristupljeno 12.06.2022.];47(3):281-286. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/71756>
7. Klustersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, i sur. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(suppl 5):v111-v118.
8. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer.* 2006 May 15;106(10):2258-66.
9. Baluch A, Shewayish S. Neutropenic Fever. *Infections in Neutropenic Cancer Patients.* 2019 Aug 11:105–17.
10. Neshor L, Rolston KV. The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia. *Infection.* 2014 Feb;42(1):5-13.
11. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, i sur. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American

- Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018 May 10;36(14):1443-1453.
12. Braga CC, Taplitz RA, Flowers CR. Clinical Implications of Febrile Neutropenia Guidelines in the Cancer Patient Population. *J Oncol Pract*. 2019 Jan;15(1):25-26.
  13. Gerritsen MG, Willemink MJ, Pompe E, van der Bruggen T, van Rhenen A, Lammers JW i sur. Improving early diagnosis of pulmonary infections in patients with febrile neutropenia using low-dose chest computed tomography. *PLoS One*. 2017 Feb 24;12(2):e0172256.
  14. Lucas AJ, Olin JL, Coleman MD. Management and Preventive Measures for Febrile Neutropenia. *P T*. 2018 Apr;43(4):228-232.
  15. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, i sur. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2000 Aug;18(16):3038-51.
  16. Goodman LM, Estfan B, Montero A, Kunapareddy G, Lau J, Gallagher E, i sur. Improving the Management of Patients With Low-Risk Neutropenic Fever at the Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute. *J Oncol Pract*. 2017 Mar;13(3):e259-e265.
  17. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, Antonio M, Font C, Biosca M, i sur. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 10;33(5):465-71.
  18. Coyne CJ, Le V, Brennan JJ, Castillo EM, Shatsky RA, Ferran K, i sur. Application of the MASCC and CISNE Risk-Stratification Scores to Identify Low-Risk Febrile Neutropenic Patients in the Emergency Department. *Ann Emerg Med*. 2017 Jun;69(6):755-764.
  19. Villafuerte-Gutierrez P, Villalon L, Losa JE, Henriquez-Camacho C. Treatment of febrile neutropenia and prophylaxis in hematologic malignancies: a critical review and update. *Adv Hematol*. 2014;2014:986938.

20. Cometta A, Kern WV, De Bock R, Paesmans M, Vandenberg M, Crokaert F, i sur. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis*. 2003 Aug 1;37(3):382-9.
21. Schmidt-Hieber M, Teschner D, Maschmeyer G, Schalk E. Management of febrile neutropenia in the perspective of antimicrobial de-escalation and discontinuation. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019 Dec;17(12):983-995.
22. Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, de Castro EM, Mata E, Biosca M, Custodio A, i sur. SEOM clinical practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019 Jan;21(1):75-86.
23. Hansen BA, Wendelbo Ø, Bruserud Ø, Hemsing AL, Mosevoll KA, Reikvam H. Febrile Neutropenia in Acute Leukemia. *Epidemiology, Etiology, Pathophysiology and Treatment*. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2020 Jan 1;12(1):e2020009.
24. Alp S, Akova M. Management of febrile neutropenia in the era of bacterial resistance. *Ther Adv Infect Dis*. 2013 Feb;1(1):37-43.
25. Chen K, Wang Q, Pleasants RA, Ge L, Liu W, Peng K, i sur. Empiric treatment against invasive fungal diseases in febrile neutropenic patients: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2017 Feb 20;17(1):159.
26. De Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology*. 2010 May 1;21:v252-6.
27. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2005 Mar 15;103(6):1103-13.
28. Dale DC, Crawford J, Klippel Z, Reiner M, Osslund T, Fan E, Morrow PK, Allcott K, Lyman GH. A systematic literature review of the efficacy, effectiveness, and safety of filgrastim. *Support Care Cancer*. 2018 Jan;26(1):7-20.

29. Cooper KL, Madan J, Whyte S, Stevenson MD, Akehurst RL. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2011 Sep 23;11:404.
30. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007 Jul 20;25(21):3158-67.
31. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 20;23(18):4198-214.
32. Lyman GH, Dale DC, Culakova E, Poniewierski MS, Wolff DA, Kuderer NM, i sur. The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24(10):2475-2484.
33. Crawford J, Becker PS, Armitage JO, Blayney DW, Chavez J, Curtin P, i sur. Myeloid growth factors, version 2.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2017 Dec 1;15(12):1520-41.
34. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, i sur. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *European journal of cancer*. 2011 Jan 1;47(1):8-32.
35. Rizzo A. Use of granulocyte colony-stimulating factor for adult cancer patients: current issues and future directions. *Future Oncol*. 2021 Sep;17(26):3411-3413.
36. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, Goldberg JM, Khatcheressian JL, Leighl NB, Perkins CL, Somlo G. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 Oct 1;33(28):3199-212.

37. Marušić M. i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. 6. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 45.
38. Ivanković D, Božikov J, Kern J, Kopjar B, Luković G. Osnove statističke analize za medicinare. 1. izd. Zagreb: Medicinski fakultet; 1988.
39. Lalami Y, Klastersky J. Impact of chemotherapy-induced neutropenia (CIN) and febrile neutropenia (FN) on cancer treatment outcomes: An overview about well-established and recently emerging clinical data. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Dec;120:163-179.
40. Hecht JR, Pillai M, Gollard R, Heim W, Swan F, Patel R, i sur. A randomized, placebo-controlled phase ii study evaluating the reduction of neutropenia and febrile neutropenia in patients with colorectal cancer receiving pegfilgrastim with every-2-week chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer*. 2010 Apr;9(2):95-101.
41. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, Tjulandin SA, Barajas-Figueroa LJ, Wiens BL, i sur. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol*. 2005 Feb 20;23(6):1178-84.
42. Balducci L, Al-Halawani H, Charu V, Tam J, Shahin S, Dreiling L, i sur. Elderly cancer patients receiving chemotherapy benefit from first-cycle pegfilgrastim. *Oncologist*. 2007 Dec;12(12):1416-24.
43. Yokoyama M, Kusano Y, Nishihara A, Inoue N, Nishimura N, Mishima Y, i sur. Incidence and risk factors for febrile neutropenia in Japanese patients with non-Hodgkin B cell lymphoma receiving R-CHOP: 2-year experience in a single center (STOP FN in NHL 2). *Support Care Cancer*. 2020 Feb;28(2):571-579.
44. Weycker D, Barron R, Kartashov A, Legg J, Lyman GH. Incidence, treatment, and consequences of chemotherapy-induced febrile neutropenia in the inpatient and outpatient settings. *J Oncol Pharm Pract*. 2014 Jun;20(3):190-8.
45. Cornes P, Gascon P, Chan S, Hameed K, Mitchell CR, Field P, i sur. Systematic Review and Meta-analysis of Short- versus Long-Acting Granulocyte Colony-



Stimulating Factors for Reduction of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia. *Adv Ther.* 2018 Nov;35(11):1816-1829.

46. Tan H, Tomic K, Hurley D, Daniel G, Barron R, Malin J. Comparative effectiveness of colony-stimulating factors for febrile neutropenia: a retrospective study. *Curr Med Res Opin.* 2011 Jan;27(1):79-86.
47. Lyman GH, Delgado DJ. Risk and timing of hospitalization for febrile neutropenia in patients receiving CHOP, CHOP-R, or CNOP chemotherapy for intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 2003 Dec 1;98(11):2402-9.
48. Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, Linde-Zwirble WT. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer.* 2005 May 1;103(9):1916-24. doi: 10.1002/cncr.20983.
49. Dulisse B, Li X, Gayle JA, Barron RL, Ernst FR, Rothman KJ, i sur. A retrospective study of the clinical and economic burden during hospitalizations among cancer patients with febrile neutropenia. *J Med Econ.* 2013;16(6):720-35.
50. Lyman GH, Kuderer N, Greene J, Balducci L. The economics of febrile neutropenia: implications for the use of colony-stimulating factors. *Eur J Cancer.* 1998 Nov;34(12):1857-64.
51. Schilling MB, Parks C, Deeter RG. Costs and outcomes associated with hospitalized cancer patients with neutropenic complications: A retrospective study. *Exp Ther Med.* 2011 Sep;2(5):859-866.
52. Pettengell R, Schwenkglenks M, Leonard R, Bosly A, Paridaens R, Constenla M, i sur. Neutropenia occurrence and predictors of reduced chemotherapy delivery: results from the INC-EU prospective observational European neutropenia study. *Support Care Cancer.* 2008 Nov;16(11):1299-309.

## 10. ŽIVOTOPIS

Edi Kučera

Datum i mjesto rođenja:

Medicinski fakultet Osijek

15.10.1997. Osijek

J. Huttlera 4, 31000 Osijek

Kućna adresa:

Email: ekucera@mefos.hr

Svetog Križa 43a, 31300 Branjin Vrh

Tel: +385 99 599 9617

### OBRAZOVANJE:

2016. – 2022. Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

2012. – 2016. Gimnazija Beli Manastir, Beli Manastir

2004. – 2012. Osnovna škola Šećerana, Šećerana