

Usporedba pojavnosti febrilnih neutropenija kod različitih pegiliranih filgrastima kao prevencija neutropenije kod onkoloških bolesnika liječenih kemoterapijom na bazi platine i antraciklina

Zahirović, Laura

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:687557>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-26**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I

DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Laura Zahirović

USPOREDBA POJAVNOSTI FEBRILNIH

NEUTROPENIJA KOD RAZLIČITIH

PEGILIRANIH FILGRASTIMA KAO

PREVENCIJA NEUTROPENIJE KOD

ONKOLOŠKIH BOLESNIKA

LIJEČENIH KEMOTERAPIJOM NA

BAZI PLATINE I ANTRACIKLINA

Diplomski rad

Osijek, 2024.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I

DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Laura Zahirović

**USPOREDBA POJAVNOSTI FEBRILNIH
NEUTROPENIJA KOD RAZLIČITIH
PEGILIRANIH FILGRASTIMA KAO
PREVENCIJA NEUTROPENIJE KOD
ONKOLOŠKIH BOLESNIKA
LIJEČENIH KEMOTERAPIJOM NA
BAZI PLATINE I ANTRACIKLINA**

Diplomski rad

Osijek, 2024.

Rad je ostvaren na Klinici za onkologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: doc. dr. sc. Ilijan Tomaš, dr. med.

Rad ima 26 stranica i 9 tablica.

ZAHVALE

Zahvaljujem mentoru doc. dr. sc. Ilijanu Tomašu, dr. med. na uloženom trudu i vremenu tijekom izrade ovog diplomskog rada. Zahvaljujem i svim zaposlenicima Klinike za onkologiju KBC-a Osijek na pristupačnosti i pomoći koju su pružili.

Zahvaljujem roditeljima i bratu, a i široj obitelji na stalnoj podršci kroz cijelo školovanje.

Veliko hvala i prijateljima na fakultetu i van njega, vaše riječi su me uvijek oraspoložile i dale dodatan vjetar u leđa.

Hvala i mom dečku Srđanu, koji je uvijek tu za mene i koji pruža neopisivu podršku i ljubav kroz svaki aspekt života.

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Febrilna neutropenija	1
1.2. Neutropenija	3
1.3. Kemoterapija	3
1.4. Pegilirani filgrastimi (pegfilgrastimi)	4
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	6
3. ISPITANICI I METODE	7
3.1. Ustroj studije	7
3.2. Ispitanici	7
3.3. Metode	7
3.4. Statističke metode	7
4. REZULTATI	9
5. RASPRAVA	16
6. ZAKLJUČAK	19
7. SAŽETAK	20
8. SUMMARY	21
9. LITERATURA	22
10. ŽIVOTOPIS	26

1. UVOD

1.1. Febrilna neutropenija

Febrilna neutropenija jedno je od hitnih stanja u onkologiji nastalo kao posljedica onkološkog liječenja. Febrilna neutropenija (FN) definira se povišenom tjelesnom temperaturom iznad 38,5 °C u trajanju duljem od jednog sata uz apsolutni broj neutrofila manji od $0,5 \times 10^9/L$ ili manji od $1 \times 10^9/L$ ako se očekuje njihov daljnji pad na $0,5 \times 10^9/L$ u sljedećih 24 do 48 sati. Bolesnici koji razviju febrilnu neutropeniju podložniji su nastanku bakterijskih i gljivičnih infekcija (1). Ovo je opasno jer su onkološki bolesnici već u stanju slabijeg imunološkog statusa te bi bilo koja infekcija mogla biti pogubna. Etiopatogenetski, febrilna neutropenija nastaje kao posljedica citotoksičnog učinka raznih kemoterapeutika na progenitorne stanice koštane srži gdje dolazi do oštećenja DNA i smanjenim stvaranjem krvnih stanica (1,2). U febrilnoj neutropeniji najčešći uzročnici infekcija su gram-negativne bakterije poput *E.coli*, *P.aeruginosa* i *K.pneumoniae*. Sve češći uzročnici su i gram-pozitivne bakterije poput koagulaza negativnih stafilokoka i *S.aureus*. Također, bolesnici su pod povećanim rizikom od nastanka gljivičnih (*Candida spp.*, *Aspergillus spp.*) i virusnih (CMV, HSV) infekcija (1,3). U kliničkoj slici nalazi se povišena tjelesna temperatura. Mogući su i znaci razvijene infekcije i sepse. Povišena tjelesna temperatura može izostati u bolesnika starije životne dobi i bolesnika na kortikosteroidnoj terapiji; kod takvih bolesnika moguć je razvoj nekarakteristične kliničke slike koja uključuje hipotermiju, hipotenziju i dezorijentiranost. U najčešća mjesta nastanka infekcija u bolesnika s febrilnom neutropenijom ubrajaju se krv, respiratorni sustav, probavni sustav, koža i spolni sustav (1,4). Bolesnici s febrilnom neutropenijom moraju se promptno obraditi jer svako odgađanje početka liječenja smanjuje šansu za oporavak i povećava mortalitet. Za uspostavljanje dijagnoze potrebno je učiniti osnovne laboratorijske pretrage, detaljnu anamnezu, fizikalni pregled te mikrobiološko uzrokovanje, a mogu se pridodati radiološka snimka pluća i ultrazvuk abdomena. U anamnezi se treba obratiti pozornost na vrstu kemoterapije koju pacijent prima, kada je bio zadnji ciklus kemoterapije i je li nedavno uzimao kakvu antibiotsku terapiju. Fizikalni pregled treba biti detaljan te obratiti posebnu pozornost na moguća žarišta infekcije, dakle pregledati kožu, mjesta katetera, pluća, usnu šupljinu i abdomen. Mikrobiološko uzorkovanje uključuje uzimanje hemokulture s dva mjesta, u idealnim uvjetima to uključuje uzorkovanje s periferne vene i uzorak iz centralnog venskog katetera (1,5). Liječenje febrilne neutropenije mora biti brzo i energično s obzirom na moguće kasnije infekcije. Prije samog liječenja bolesnike je potrebno raspodijeliti s obzirom

na rizik od razvoja infekcije. Procjena rizika radi se prema MASCC (engl. *Multinational association for supportive care in cancer*) sustavu. Boduju se znaci bolesti, odsutnost hipotenzije, odsutnost kronične opstruktivne plućne bolesti, solidni tumor i odsutnost prethodne gljivične infekcije, odsustvo dehidracije, pojava vrućice u izvanbolničkim uvjetima i dob manja od 60 godina. Najveći mogući broj bodova u MASCC sustavu je 26, a zbroj bodova veći od 21 označava bolesnika niskog rizika s febrilnom neutropenijom. Sama procjena ne bi smjela trajati dulje od jednog sata, od prezentacije bolesnika do primitka prve doze antibiotika, pogotovo ako pripadaju u visokorizičnu skupinu jer je svako odgađanje terapije povezano s lošijim ishodom. Liječenje febrilne neutropenije provodi se u bolničkim ustanovama, poželjno bi bilo u izoliranim prostorijama. Niskorizični bolesnici koji su hemodinamski stabilni i bez težih infekcija liječe se peroralnim antibioticima, najčešće ciprofloksacinom i amoksicilinom uz dodatak klavulanske kiseline. Ponekad se takvim pacijentima može dati i prva doza antibiotika intravenski nakon uzimanja hemokultura te se onda prelazi na oralni put. Svi ostali niskorizični bolesnici kao i visokorizični bolesnici liječe se intravenskim antibioticima. Trebaju se koristiti antibiotici širokog spektra i antibiotici koji imaju učinak na *P.aeruginosa*. Potrebno je učiniti reevaluaciju terapije nakon tri do pet dana. Pacijente s poboljšanjem stanja i oni koju su postali afebrilni, otpušta se kući uz peroralnu terapiju. Ako je u mikrobiološkoj kulturi izoliran određeni patogen, liječenje treba prilagoditi nalazu antibiograma. Ako u mikrobiološkoj kulturi nema izoliranih patogena, različite smjernice različito upućuju. Europske smjernice predlažu ukidanje antibiotske terapije širokog spektra i nastavak profilaktičkog liječenja. Američke smjernice predlažu nastavak liječenja antibioticima širokog spektra do poboljšanja broja neutrofila. Nadalje, pacijenti koji su stabilnog stanja, ali i dalje imaju vrućicu, nastavljaju s početnom terapijom. Pacijentima čije se stanje pogoršava, može se dodatno uvesti antifungalna terapija i vankomicin. Potrebno je paziti da primjena vankomicina traje tri dana ako nema kliničkog poboljšanja stanja. Terapiju je potrebno provoditi sve dok broj neutrofila ne naraste iznad $0,5 \times 10^9/L$ i takav broj se održi duže od dva dana i nema potvrđene infekcije. S liječenjem se prestaje i ako je bolesnik afebrilan duže od 48 sati uz negativne mikrobiološke kulture. Također, ako broj neutrofila ostane manji od $0,5 \times 10^9/L$ kroz 7 dana, a bolesnik je na početku bio u niskorizičnoj skupini, nije razvio komplikacije te je afebrilan duže od 5 dana, antibiotska terapija se prekida. U liječenju bolesnika s febrilnom neutropenijom još se može razmotriti primjena filgrastima kod bolesnika kod kojih se očekuje pogoršanje kliničkog stanja ili im je stanje bilo iznimno narušeno na početku liječenja (1,4,5).

1.2. Neutropenija

Neutropenija se definira kao smanjenje apsolutnog broja neutrofila ispod $1,5 \times 10^9/L$. Apsolutni broj neutrofila označava se kao umnožak ukupnog broja leukocita i postotka neutrofila u diferencijalnoj krvnoj slici (1). Razlikuju se tri stupnja neutropenije: blaga neutropenija gdje je apsolutni broj neutrofila $1,0-1,5 \times 10^9/L$, umjerena neutropenija s apsolutnim brojem neutrofila $0,5 \times 10^9/L$ i teška neutropenija s apsolutnim brojem neutrofila $<0,5 \times 10^9/L$. Neutropenija može nastati zbog infekcija, pogotovo virusnih, raznih lijekova, hematoloških bolesti, imune neutropenije, cikličke neutropenije i kronične idiopatske neutropenije. Što se tiče kliničkog pristupa bolesniku s neutropenijom, ako ima znakova infekcije, indicirana je što ranija primjena antibiotika. Ako se sumnja da je neutropenija izazvana lijekovima, potrebno je te lijekove izostaviti iz terapije (1,6).

1.3. Kemoterapija

Često korišteni kemoterapeutici su kemoterapeutici na bazi platine i antraciklina. Kod kemoterapije na bazi platine razlikujemo cisplatin, karboplatin i oksaliplatin. Cisplatin je jedan od najkorištenijih spojeva u onkologiji. Cisplatin je spoj metala platine u cis-konfiguraciji, ovo označava da je u plazmi relativno neaktivna molekula, ali kada se nađe u sredini sa smanjenom koncentracijom klora otpušta svoja dva iona klora i postaje reaktivna molekula koja stvara kovalentne veze s drugim makromolekulama, uključujući DNA te dovodi do inhibicije ili netočne replikacije DNA i tako pridonosi mutaciji ili smrti stanice. Može se vezati i za citoplazmatske i jezgrine proteine te tako doprinijeti antitumorskom učinku. Neželjene posljedice uključuju mijelosupresiju, nefrotoksičnost, neurotoksičnost, ototoksičnost te mučninu i povraćanje. Karboplatin je derivat cisplatina pa ima sličan mehanizam djelovanja, ali pokazuje manju toksičnost za gastrointestinalni sustav i za bubrege. Mijelosupresija je izraženija nego kod cisplatina. Oksaliplatin je treća generacija derivata platine te se ističe po tome što djeluje i na tumore otporne na cisplatinu ili karboplatinu zbog defekta neusklađenog popravka. Analoz platine eliminiraju se bubrezima pa je potrebno prilagođavanje doze u bubrežnih bolesnika (7,8).

Antraciklini pripadaju u grupu antitumorskih antibiotika. Antraciklini su izolirani iz bakterije roda *Streptomyces*. Njihov citotoksični učinak zasniva se na ugrađivanju između parova baza DNA što otežava sintezu lanaca. Oštećuju DNA putem slobodnih radikala, inhibiraju topoizomerazu II i vežu se za staničnu membranu sprječavajući transport tekućine i iona. Prvi predstavnik antraciklina je doksorubicin čije su neželjene posljedice mijelosupresija s

neutropenijom, mukozitis, alopecija i kardiotsičnost. U ovu grupu pripadaju još i daunorubicin, epirubicin, idarubicin, mitoksantron i piksantron (7,8).

Kemoterapije na bazi platine i antraciklina češće izazivaju mijelosupresiju nego druge baze kemoterapije te su stoga izabrane za provođenje ovoga rada.

1.4.Pegilirani filgrastimi (pegfilgrastimi)

Pegilirani filgrastim je rekombinantni humani faktor stimulacije granulocitnih kolonija koji stimulira produkciju neutrofilnih prekursora i diferencijaciju i oslobađanje zrelih neutrofila (8,9). Ovime se smanjuje incidencija, trajanje i ozbiljnost neutropenije inducirane kemoterapijom (10–12). Pegfilgrastim ima dulji poluživot od svog prethodnika filgrastima, stoga se ordinira jednom u dvotjednom ili trotjednom kemoterapijskom ciklusu (13). Razlog duljeg poluživota je u dodanoj molekuli polietilen glikola koja smanjuje bubrežni klirens jer je molekula prevelika da bi se mogla isfiltrirati bubrežima. Upravo ovaj smanjeni klirens dopušta pegfilgrastimu dulji poluživot tijekom neutropenije (14). Za pretpostaviti je onda i da su pacijenti podložniji uzimati lijek koji moraju uzeti jednom u dva ili tri tjedna nego svakodnevno do poboljšanja krvne slike kao što je slučaj s filgrastimima. Klirens pegfilgrastima reguliran je cirkulirajućim neutrofilima i njihovim prekursorima (10). Studije pokazuju smanjenu pojavnost febrilnih neutropenija i manji broj hospitalizacija pri uporabi pegfilgrastima nego kod filgrastima (13,14). Također je dokazano da ako je došlo do neutropenije, oporavak apsolutnog broja neutrofila je bio brži uz pegfilgrastime. Do ovoga vjerojatno dolazi zbog kontinuirane stimulacije postignute produženim poluživotom pegfilgrastima (15).

Trenutno postoji veći broj istraživanja koja uspoređuju filgrastime i pegfilgrastime u njihovim efikasnostima i sigurnosnom profilu nego što postoje istraživanja o usporedbi različitih pegfilgrastima. Postoje istraživanja o razlici efikasnosti i sigurnosti između pegfilgrastima i njegovih biosimilara i tamo je utvrđeno da nema klinički značajne razlike. Također treba napomenuti da je većina istraživanja o pegfilgrastimima i biosimilarima provedena na zdravim volonterima ili na pacijentima sa solidnim karcinomima (16).

Na Klinici za onkologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek koristilo se pet oblika pegfilgrastima: Fulphila, Ziextenzo, Pelgraz, Grasustek i Lonquex. Pacijenti su dobili štrcaljke s pegfilgrastimom koji se mora primijeniti unutar 24 sata od primljene kemoterapije. Pacijenti su upućeni da se u slučaju povišene tjelesne temperature nakon primjene

kemoterapije i pegfilgrastima jave na Objedinjeni hitni bolnički prijam gdje će ih se dalje obraditi.

Kada se pogledaju sažetci opisa svojstava lijeka ovih pet pegfilgrastima, svima u indikaciji piše da snižavaju incidenciju febrilne neutropenije i da skraćuju trajanje neutropenije u pacijenata koji imaju malignu bolest i liječe se citotoksičnom terapijom. Svi pegfilgrastimi primjenjuju se u jednokratnoj dozi od 6 miligrama, barem 24 sata nakon primjene kemoterapije, supkutano u abdomen, nadlakticu ili najbolje u natkoljenu. Vežano uz interakcije s drugim lijekovima, potrebno je paziti da se pegfilgrastim primjeni s odmakom od citotoksične kemoterapije jer može doći do mijelosupresije. Ostale interakcije trenutno nisu dodatno ispitivane. Spektar nuspojava je sličan u svih pet pegfilgrastima. U vrlo česte ($\geq 1/10$) nuspojave ubrajaju se bol u kostima, mučnina i glavobolja. Česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) nuspojave uključuju bol mišićno-koštanog podrijetla, bol na mjestu injiciranja te trombocitopeniju i leukocitozu. Manje česte ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) nuspojave mogu biti sindrom povećane propusnosti kapilara, prolazno povišenje jetrenih parametara, glomerulonefritis te splenomegalija. Kao rijetke ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) nuspojave mogu se pojaviti plućno krvarenje i aortitis te Stevens-Johnsonov sindrom kod Fulphile i Ziextenza. Pegfilgrastimi postižu vršnu koncentraciju u serumu od 16 do 120 sati nakon primjene, osim Lonquexa koji svoju vršnu koncentraciju postiže između 30. i 36. sata te se koncentracija lijeka održava tijekom trajanja neutropenije. Pegfilgrastimi se eliminiraju klirensom posredovanim neutrofilima što znači da koncentracija pegfilgrastima u serumu brzo opada s početkom oporavka neutrofila. Po ovome, oštećenja jetre i bubrega ne bi trebala utjecati na farmakokinetiku. Kako se lijek daje pacijentima na korištenje, oni se moraju pridržavati posebnih mjera čuvanja lijeka. Svi se moraju čuvati u hladnjaku na temperaturi između 2°C i 8°C i ne smiju se zamrzavati te se moraju štititi od vanjske svjetlosti. Razlikuju se u vremenu i sobnoj temperaturi pri kojoj se jednokratno mogu izložiti. Fulphila i Grasustek se mogu izložiti sobnoj temperaturi do 30°C tijekom 72 sata. Ziextenzo može izdržati temperaturu do 35°C tijekom najviše 120 sati. Pelgraz i Lonquex se ne smiju izložiti temperaturi većoj od 25°C tijekom 72 sata (8,17–21).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja su:

1. ispitati učestalost korištenih pegfilgrastima u KBC Osijek
2. ispitati pojavnost febrilne neutropenije kod korištenih pegfilgrastima u pacijenata koji se liječe kemoterapijom na bazi platine i antraciklina
3. usporediti pojavnosti febrilne neutropenije između različitih pegfilgrastima u pacijenata koji se liječe kemoterapijom na bazi platine i antraciklina

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija s povijesnim podacima (22).

3.2. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na onkološkim pacijentima liječenim kemoterapijom na bazi platine i/ili antraciklina koji su uz to primili najmanje jedan pegilirani filgrastim na Klinici za onkologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek u vremenskom razdoblju od 29. 11. 2022. do 29. 11. 2023. Veličina uzorka je 391 pacijent. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Osijek Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku.

3.3. Metode

Podatci su prikupljeni pregledom dostupne medicinske dokumentacije Klinike za onkologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek. Pretraživane su povijesti bolesti, ambulantni listovi i otpusna pisma svakog ispitanika. Bilježili su se dob, spol, dijagnoza pacijenta, postojeći komorbiditeti, datum dobivene dijagnoze, postojanje i mjesto metastaza, vrsta kemoterapije koja je korištena te na bazi čega je kemoterapija, broj ciklusa kemoterapije, korišteni pegilirani filgrastim, datumi primitka pegiliranih filgrastima, pojavnost neutropenije i febrilne neutropenije, datum pojavnosti febrilne neutropenije ili neutropenije, broj leukocita i apsolutni broj neutrofila (ANC) u početku febrilne neutropenije ili neutropenije, datum hospitalizacije ako je do nje došlo te samo trajanje hospitalizacije. Kod pacijenata koji su dobili neutropeniju ili febrilnu neutropenije, zabilježilo se i jesu li nastavili s kemoterapijom i je li korišten isti kemoterapeutik nakon neutropenije ili febrilne neutropenije. Dodatno se izračunao BMI (engl. *Body Mass Index*). Laboratorijske pretrage krvi odrađene su standardnim hematološkim metodama u Centralnom laboratoriju KBC-a Osijek.

3.4. Statističke metode

Kategorički podaci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategoričkim varijablama testirale su se χ^2 testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele testirana je Shapiro – Wilkovim testom. Kontinuirani podaci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Sve *P* vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na $\alpha = 0,05$. Za analizu podataka korišten je statistički

program MedCalc® Statistical Software version 22.018 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024).

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 391 pacijentu, od kojih je 158 (40,4 %) muškaraca i 233 (59,6 %) žena. Komorbiditeti se bilježe kod 263 (67,3 %) pacijenata i to najučestalije arterijska hipertenzija, kod 164 (41,9 %) pacijenata, šećerna bolest tip 2 kod 57 (14,6 %) pacijenata te kod 47 (12 %) pacijenata dislipidemija dok se ostale bolesti bilježe kod manjeg broja pacijenata (Tablica 1).

Tablica 1. Raspodjela pacijenata prema spolu i komorbiditetima

	Broj (%) ispitanika
Spol	
Muškarci	158 (40,4)
Žene	233 (59,6)
Prisutni komorbiditeti	263 (67,3)
Komorbiditeti	
Arterijska hipertenzija	164 (41,9)
Šećerna bolest tip 2	57 (14,6)
Dislipidemija	47 (12,0)
Plućne bolesti (KOPB, astma)	25 (6,4)
Srčane bolesti (angina pectoris, FA, tahikardije, AMI, kardiomiopatije)	33 (8,4)
Neurološke bolesti (ICV, epilepsija)	11 (2,8)
Bolesti štitnjače	34 (8,7)
Psihijatrijske bolesti (PTSP, depresija i anksiozno-depresivni poremećaj, sch)	21 (5,4)
Bolesti prostate	14 (3,6)
Želučane bolesti (gastritis, ulkusi)	32 (8,2)
Reumatološke i imunološke bolesti (RA, giht, dermatopolimiozitis, artitisi)	36 (9,2)
Oftalmološke bolesti (glaukom, pseudophakia)	9 (2,3)
Bolesti krvnih žila (AAA, sy varicosum)	13 (3,3)
Ginekološke bolesti (miomi uterusa, ciste jajnike, endometrioza)	11 (2,8)
Karcinomi	37 (9,5)
Bolesti crijeva	10 (2,6)
Bolesti bubrega (nefrolitijaza, ciste, KBB)	13 (3,3)
DVT/PE	16 (4,1)
Hematološke bolesti (anemija, trombofilija, KML)	7 (1,8)
Jetrene i žučne bolesti (ciste jetre, kolelitijaza)	19 (4,9)

Medijan dobi pacijenata je 64 godine u rasponu od 20 do 88 godina. Indeks tjelesne mase kreće se od 14,52 kg/m² do 50,20 kg/m². Mjere sredine i raspršenja ostalih varijabli prikazani su u Tablici 2.

Tablica 2. Mjere sredine i raspršenosti promatranih varijabli

	Medijan (interkvartilni raspon)	Minimum - maksimum
Dob (godine)	64 (56 – 70)	20 - 88
Indeks tjelesne mase (kg/m ²)	26,14 (22,65 – 29,75)	14,52 – 50,20
Ukupan broj metastaza	1 (0 -1)	0 – 5
Broj ciklusa 1. kemoterapije	4 (4-5)	1 – 32
Broj ciklusa 2. kemoterapije	3,5 (1,75 – 4,25)	1 – 6
Broj leukocita (neutropenija)	3,25 (2,23 – 4,7)	1,4 – 6,9
ANC (neutropenija)	1,18 (0,87 – 1,28)	0,4 – 1,39
Broj leukocita (febrilna neutropenija)	1,4 (0,4 – 2,03)	0 – 2,50
ANC (febrilna neutropenija)	0,27 (0,023 – 0,72)	0 – 0,82
Trajanje hospitalizacije (dani)	7 (3 – 11,5)	0 - 24

Najučestalija dijagnoza je karcinom dojke za 125 (32 %) pacijenata, karcinom pluća za njih 164 (41,9 %), 15 (3,8 %) pacijenata je s karcinomom ventrikula, a 16 (4,1 %) s karcinomom gušterače dok se ostale dijagnoze nalaze kod manjeg broja pacijenata (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela pacijenata prema dijagnozama

Dijagnoza	Broj (%) ispitanika	Dijagnoza	Broj (%) ispitanika
Karcinom dojke	125 (32,0)	Liposarkom	4 (1,0)
Karcinom pluća	164 (41,9)	Tm pelvis permagnum	1 (0,3)
Karcinom kolona	9 (2,3)	Karcinom nadbubrežne žlijezde	1 (0,3)
Karcinom ventrikula	15 (3,8)	Karcinom endometrija	1 (0,3)
Karcinom rektuma	4 (1,0)	Karcinom mokraćnog mjehura	1 (0,3)
Karcinom sigmoida	2 (0,5)	Karcinom anorektuma	1 (0,3)
Karcinom rektosigmoida	2 (0,5)	Planocelularni karcinom glave	1 (0,3)
<i>Carcinosis peritonei</i>	4 (1,0)	Karcinom kardije i zofagogastričnog spoja	1 (0,3)
Karcinom glave gušterače	4 (1,0)	Karcinom ezofagogastričnog spoja	1 (0,3)
Karcinom gušterače	16 (4,1)	Leiomyosarkom uterusa	1 (0,3)
Karcinom ovarija	10 (2,6)	Angiosarkom pluća	1 (0,3)
Tumor proksimalnog dijela tibije	1 (0,3)	Karcinom Vaterove papile	1 (0,3)
Karcinom bronha ili pluća	1 (0,3)	Tumor skapularne regije	1 (0,3)
Karcinom repa gušterače	2 (0,5)	Karcinom kože penisa	1 (0,3)
Karcinom ezofagusa	1 (0,3)	Karcinom larinksa	1 (0,3)
Karcinom jetre	2 (0,5)	Leiomyosarkom	1 (0,3)
Mezoteliom	4 (1,0)		
Karcinom uterusa	6 (1,5)		

Metastaze se bilježe kod 226 (57,8 %) pacijenata i to najučestalije na plućima, kod njih 78 (19,9 %), na regionalnim limfnim čvorovima kod 74 (18,9 %) pacijenta, jetra su zahvaćena kod 51 (13 %) pacijenta, a 37 (9,5 %) ih ima zahvaćene kosti. Ostala mjesta metastaza nalaze se kod manjeg broja pacijenata (Tablica 4).

Tablica 4. Raspodjela pacijenata prema pojavnosti metastaza

	Broj (%) ispitanika
Metastaze	226 (57,8)
Gdje su metastaze	
Pluća	78 (19,9)
Jetra	51 (13,0)
Regionalni limfni čvorovi	74 (18,9)
Kosti	37 (9,5)
Mozak	15 (3,8)
Nadbubrežna žlijezda	23 (5,9)
Pleura	16 (4,1)
Crijeva	4 (1,0)
mali mozak	2 (0,5)
Ezofagus, želudac	3 (0,8)
Udaljeni limfni čvorovi	6 (1,5)
Jajnik	3 (0,8)
Carcinosis peritonei	10 (2,6)
Koža	2 (0,5)

Kemoterapiju na bazi platina prima 251 (64,2 %) pacijent, a od pegfilgrastima najučestaliji je Ziextenzo u 291 (74,4 %) slučaju. Neutropenija se javlja kod 9 (2,3 %) pacijenata, a febrilna neutropenija kod njih 10 (2,6 %).

Prije pojave neutropenije i febrilne neutropenije najučestaliji pegfilgrastim je Pelgraz u šest slučajeva.

Nastavak terapije ima 15 (3,8 %) pacijenata, a njih 12 (3,1 %) nastavlja s istim kemoterapeutikom (Tablica 5).

Tablica 5. Raspodjela pacijenata prema vrsti kemoterapije, primijenjenom pegfilgrastimu te pojavnosti neutropenije i febrilne neutropenije te nastavku terapije

	Broj (%) ispitanika
Kemoterapija na bazi	
Platina	251 (64,2)
Antraciklini	131 (33,5)
Platina i antraciklin	9 (2,3)
Pegfilgrastim	
Fulphila	143 (36,6)
Ziextenzo	291 (74,4)
Pelgraz	78 (19,9)
Grasustek	136 (34,8)
Lonquex	89 (22,8)
Pojavnost neutropenije	9 (2,3)
Pojavnost febrilne neutropenije	10 (2,6)
Koji pegfilgrastim je bio prije neutropenije i febrilne neutropenije	
Ziextenzo	3 / 19
Pelgraz	6 / 19
Grasustek	2 / 19
Nastavak terapije	15 (3,8)
Isti kemoterapeutik	12 (3,1)

Pacijenti s prisutnim komorbiditetima imaju značajno češće febrilnu neutropeniju u odnosu na one bez komorbiditeta (Fisherov egzaktni test, $P = 0,03$).

S obzirom na komorbiditete, pacijenti sa šećernom bolesti tip 2 (Fisherov egzaktni test, $P = 0,04$) i sa srčanom bolesti (angina pectoris, FA, tahikardije, AMI, kardiomiopatije) (Fisherov egzaktni test, $P = 0,04$) značajnije više imaju febrilnu neutropeniju u odnosu na ostale pacijente dok u ostalim komorbiditetima nema značajne razlike s obzirom na pojavnost febrilne neutropenije (Tablica 6).

Tablica 6. Spol i prisutni komorbiditeti u odnosu na pojavu febrilne neutropenije

	Broj (%) bolesnika s obzirom na pojavu febrilne neutropenije			P*
	Ne	Da	Ukupno	
Spol				
Muškarci	154 (40,4)	4 / 10	158 (40,4)	>0,99
Žene	227 (59,6)	6 / 10	233 (59,6)	
Prisutni komorbiditeti	253 (66,4)	10/10	263 (67,3)	0,03
Koji komorbiditeti				
Arterijska hipertenzija	158 (41,5)	6/10	164 (41,9)	0,33
Šećerna bolest tip 2	53 (13,9)	4/10	57 (14,6)	0,04
Dislipidemija	46 (12,1)	1/10	47 (12,0)	>0,99
Plućne bolesti	25 (6,6)	0/10	25 (6,4)	>0,99
Srčane bolesti (angina pectoris, FA, tahikardije, AMI, kardiomiopatije)	30 (7,9)	3/10	33 (8,4)	0,04
Neurološke bolesti (ICV, epilepsija)	11 (2,9)	0/10	11 (2,8)	>0,99
Bolesti štitnjače	32 (8,4)	2/10	34 (8,7)	0,21
Psihijatrijske bolesti (depresija i anksiozno depresivni poremećaj, PTSP, shizofrenija)	21 (5,5)	0/10	21 (5,4)	>0,99
Bolesti prostate	13 (3,4)	1/10	14 (3,6)	0,31
Želučane bolesti (gastritis, ulkusi ventrikula...)	31 (8,1)	1/10	32 (8,2)	0,58
Reumatološke i imunološke bolesti (RA, giht, psorijatični artritis, osteopenija, osteoporoza, dermatopolimiozitis)	34 (8,9)	2/10	36 (9,2)	0,23
Oftalmološke bolesti (glaukom, pseudophakia)	9 (2,4)	0/10	9 (2,3)	>0,99
Bolesti krvnih žila (AAA, Sy varicosum)	13 (3,4)	0/10	13 (3,3)	>0,99
Ginekološki komorbiditeti (miomi uterusa, ciste jajnika, endometrioza)	11 (2,9)	0/10	11 (2,8)	>0,99
Karcinomi	36 (9,4)	1/10	37 (9,5)	>0,99
Bolesti crijeva	9 (2,4)	1/10	10 (2,7)	0,23
Bolesti bubrega (nefrolitijaza, ciste, KBB)	13 (3,4)	0/10	13 (3,3)	>0,99
DVT/PE	15 (3,9)	1/10	16 (4,1)	0,35
Hematološke bolesti (anemija, KML)	7 (1,8)	0/10	7 (1,8)	>0,99
Jetrene i žučne bolesti (ciste jetre, kolelitijaza)	18 (4,7)	1/10	19 (4,9)	0,40

*Fisherov egzaktni test; podebljano označava značajne vrijednosti

Nema značajne razlike u raspodjeli pacijenata prema primjeni pegfilgrastima u odnosu na pojavnost febrilne neutropenije (Tablica 7).

Tablica 7. Raspodjela pacijenata prema primjeni pegfilgrastima u odnosu na pojavnost febrilne neutropenije

	Broj (%) bolesnika s obzirom na pojavu febrilne neutropenije			<i>P</i> *
	Ne	Da	Ukupno	
Fulphila				
Ne	242 (63,5)	6/10	248 (63,4)	>0,99
Da	139 (36,5)	4/10	143 (36,6)	
Ziextenzo				
Ne	95 (54,9)	5/10	100 (25,6)	0,13
Da	286 (75,1)	5/10	291 (74,4)	
Pelgraz				
Ne	305 (80,1)	8/10	313 (80,1)	>0,99
Da	76 (19,9)	2/10	78 (19,9)	
Grasustek				
Ne	247 (64,8)	8/10	255 (65,2)	0,50
Da	134 (35,2)	2/10	136 (34,8)	
Lonquex				
Ne	293 (76,9)	9/10	302 (77,2)	0,47
Da	88 (23,1)	1/10	89 (22,8)	

*Fisherov egzakti test

Nema povezanosti pegfilgrastima koji se uzimao prije febrilne neutropenije s pojavnošću febrilne neutropenije (Tablica 8).

Tablica 8. Povezanost pegfilgrastima s febrilnom neutropenijom

	Broj (%) bolesnika s obzirom na pojavu febrilne neutropenije			<i>P</i> *
	Ne	Da	Ukupno	
Koji pegfilgrastim je bio prije febrilne neutropenije				
Nijedan	4 (44,4)	4/10	8 (42,1)	0,84
Ziextenzo	2 (22,2)	1/10	3 (15,8)	
Pelgraz	2 (22,2)	4/10	6 (31,6)	
Grasustek	1 (11,1)	1/10	2 (10,5)	

*Fisherov egzakti test

Na pojavnost febrilne neutropenije nema utjecaj baza kemoterapije (Tablica 9).

Tablica 9. Raspodjela pacijenata prema bazi kemoterapije u odnosu na pojavu febrilne neutropenije

	Broj (%) bolesnika s obzirom na pojavu febrilne neutropenije			<i>P</i> *
	Ne	Da	Ukupno	
Na bazi čega je bila kemoterapija				
Platina	245 (64,3)	6/10	251 (64,2)	0,80
Antraciklini	127 (33,3)	4/10	131 (33,5)	
Oboje	9 (2,4)	0/10	9 (2,3)	

*Fisherov egzakti test

5. RASPRAVA

Cilj ovog istraživanja bio je usporediti pojavnosti febrilne neutropenije između različitih pegfilgrastima korištenih na Klinici za onkologiju KBC-a Osijek. U istraživanju je sudjelovao 391 pacijent liječen na Klinici za onkologiju KBC-a Osijek u razdoblju od 29. 11. 2022. do 29. 11. 2023. godine.

Petranović i suradnici u svom članku napominju da je FN nešto češća u žena nego u muškaraca, kao i Lyman i Kuderer, ali u ovoj studiji se nije dobila statistički značajna razlika o pojavnosti FN i spola (4,23).

Incidencija FN u ovom istraživanju je nešto niža nego u istraživanjima Chao i suradnika te Chia i suradnika kod kojih je incidencija FN bila oko 5 % (24,25).

U ovom istraživanju dobila se statistički značajna povezanost samog postojanja komorbiditeta i pojavnosti febrilne neutropenije jer svi pacijenti koji su dobili febrilnu neutropeniju u ovoj studiji, imali su barem jedan komorbiditet. To je u skladu s preglednim člankom koji su napisali Lyman i Kuderer te sa istraživanjima Chao i suradnika te Chia i suradnika (23–25). Lyman i Kuderer ističu povezanost srčanih i bubrežnih bolesti s pojavnosti FN (23). Istraživanje Chao i suradnika pokazalo je značajno povišenje razvitka FN ako pacijent ima kroničnu opstruktivnu bolest pluća, kongestivno srčano zatajenje, virus humane imunodeficijencije, autoimunu bolest, peptički ulkus, bubrežnu bolest, bolesti štitnjače ili dijabetes. Također su došli do zaključka da što više komorbiditeta pacijent ima, veća je šansa za razvitkom FN. Potrebno je napomenuti da je ta studija rađena na 19 160 pacijenata što je puno veći uzorak od uzorka korištenog u ovoj studiji (24). Chia i suradnici ističu značajnu povezanost kongestivnog srčanog zatajenja, osteoartritisa, prethodnog karcinoma u povijesti bolesti te bolesti štitnjače s povišenim rizikom za razvitak FN. U toj studiji korišten je uzorak od 7 127 pacijenata (25). U našoj studiji, dobila se značajna povezanost šećerne bolesti tipa 2 i srčanih bolesti s pojavnošću febrilne neutropenije. U kategoriju srčanih bolesti stavljeno je nekoliko dijagnoza, uključujući i srčano zatajenje za koje su prethodne studije također dobile na značajnosti. Za ostale komorbiditete se nije dobilo na značajnoj povezanosti s pojavnošću febrilne neutropenije, ali to može biti i do malog uzorka pacijenata s febrilnom neutropenijom. Zbog ovih rezultata, potrebno je promisliti o upotrebi pegiliranih filgrastima kao profilakse febrilne neutropenije u pacijenata s komorbiditetima.

Pregledom literature na internetu, pronađena su istraživanja koja su provedena tijekom registracije 3 od 5 korištenih pegfilgrastima u ovoj studiji. Waller i suradnici istraživali su Fulphilu. Oni navode da bioslični lijekovi mogu biti vrlo korisni jer su jeftiniji od originalnog lijeka te samim time su pristupačniji široj populaciji. U prvom istraživanju koje su proveli, koje je zapravo bila faza 1 istraživanja, određivali su i uspoređivali farmakokinetiku, farmakodinamiku, sigurnost i toleranciju Fulphile u zdravih dobrovoljaca. Tada su dobili zadovoljavajuće rezultate, to jest dokazali su da je Fulphila slična u sva tri parametra i da je mogući ekvivalent originalnom lijeku (26). U sljedećem istraživanju, to jest fazi 3 istraživanja, koristili su randomizirane, dvostruko slijepe, paralelne grupe pacijenata s karcinomom dojke. Istraživali su i uspoređivali trajanje teške neutropenije, apsolutni broj neutrofila, najniži broj neutrofila, brzinu oporavka broja neutrofila, stopu febrilne neutropenije te nuspojave. Incidencija febrilne neutropenije je bila nešto veća kod Fulphile nego kod originalnog lijeka, ali ta razlika nije statistički značajna. Stopa neutropenije 4. stupnja je također bila nešto viša, ali ponovno bez statistički značajne razlike. U zaključku navode da je Fulphila ekvivalentna originalnom pegfilgrastimu, bez klinički značajnih razlika u sigurnosti, bez obzira na kemoterapijski protokol i vrstu karcinoma (27). Slične rezultate dobili su i Blackwell i suradnici koji su istraživali Ziextenzo. Također su istraživali i uspoređivali trajanje teške neutropenije, najniži apsolutni broj neutrofila, vrijeme oporavka apsolutnog broja neutrofila i sigurnost, to jest stopu nuspojava. U zaključku navode da je Ziextenzo terapijski ekvivalent i sličan glede efikasnosti i sigurnosti u prevenciji neutropenije u pacijenata s karcinomom dojke (28). Desai i suradnici istraživali su Grasustek, ponovno su istraživali iste parametre te su dobili slične rezultate i zaključuju da nema klinički značajne razlike između Grasusteka i originalnog pegfilgrastima (29).

Jedna od prvih meta-analiza, po navodima njenih autora Botteri i suradnika, usporedbe filgrastima i pegfilgrastima i njihovih biosimilara na temelju sigurnosti i efikasnosti u pacijentica s karcinomom dojke, zaključak je da nema statistički značajne razlike u efikasnosti i sigurnosti (30). U toj studiji uspoređivala se učestalost pojavnosti neutropenije, trajanje neutropenije, apsolutni broj neutrofila i vrijeme oporavka apsolutnog broja neutrofila. Slični rezultati dobiveni su i u ovoj studiji gdje nije pronađena statistički značajna razlika između primjene različitih pegfilgrastima i pojavnosti febrilne neutropenije.

Wang i suradnici primijetili su manjak studija koje uspoređuju više pegfilgrastima te formiraju tri grupe, jednu koja je primala originalni pegfilgrastim, a druge dvije su primale različite biosimilare. Istraživala se samo incidencija febrilne neutropenije te su došli do

zaključka da nema statistički značajne razlike u incidenciji (31). Sažetak Selby i suradnika nadalje potvrđuju da nema statistički značajne razlike između korištenog pegfilgrastima i incidencije FN i sigurnosnog profila (32). U našem istraživanju također nije bilo statistički značajne razlike između korištenog pegfilgrastima i incidencije FN, ali se može primijetiti da je incidencija FN bila nešto veća nakon Pelgraza. Moguće je da je ova numerička razlika rezultat načina skladištenja i niže temperature kojoj se Pelgraz može jednokratno izložiti. Ovo može biti poseban problem u ljetnim mjesecima kada su temperature zraka više te bi tada bilo poželjno koristiti neki drugi pegfilgrastim.

Nijedno pronađeno istraživanje nije uspoređivalo na kojoj su bazi korištene kemoterapije nego su uspoređivali određene protokole liječenja. Većina uspoređivanih protokola je na bazi platine i antraciklina jer su upravo one jako toksične za koštanu srž i izazivaju mijelosupresiju. U drugim studijama bilo je maksimalno 5 protokola te im je bilo lakše povezati rezultate određenog protokola s pojavnosti FN, dok je u našoj studiji zabilježen veći broj protokola.

6. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- U KBC-u Osijek u razdoblju od 29. 11. 2022. do 29. 11. 2023. najkorišteniji pegfilgrastim je Ziextenzo, nakon njega slijedi Fulphila, Grasustek te Lonquex i Pelgraz
- FN se registrirala kod 10 (2,6 %) pacijenata, od toga 4 pacijenta nisu primila pegfilgrastim prije toga, 1 pacijent je primio Ziextenzo, 4 su primila Pelgraz i 1 pacijent je primio Grasustek
- Nema statistički značajne povezanosti između korištenog pegfilgrastima koji se uzimao prije febrilne neutropenije s pojavnošću FN
- Postoji statistički značajna povezanost postojanja komorbiditeta i pojavnosti FN
- Od komorbiditeta, statistički značajnu povezanost s pojavnosti FN imaju šećerna bolest tip 2 i srčane bolesti

7. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Ispitati učestalost korištenih pegfilgrastima i ispitati i usporediti pojavnost febrilne neutropenije (FN) kod različitih pegfilgrastima korištenih u KBC-u Osijek.

Nacrt studije: Presječna studija.

Ispitanici i metode: U istraživanje je uključen 391 pacijent koji se liječio na Klinici za onkologiju KBC-a Osijek u razdoblju od 29. 11. 2022. do 29. 11. 2023. te je bio liječen kemoterapijom na bazi platine i/ili antraciklina i uz to je primio najmanje jedan pegfilgrastim. Prikupljeni su osnovni anamnestički i laboratorijski podatci, klinički podatci o vrsti karcinoma, vrsti kemoterapije, primljenom pegfilgrastimu i pojavnosti i detaljima febrilne neutropenije.

Rezultati: Najkorišteniji pegfilgrastim je Ziextenzo kojeg je primio 291 (74,4 %) pacijent, slijede Fulphila koju je primilo 143 (36,6 %) pacijenata, Grasustek sa 136 (34,8 %) pacijenata, Lonquex s 89 (22,8 %) pacijenata te Pelgraz kojeg je primilo 78 (19,9 %) pacijenata. Febrilna neutropenija zabilježila se u 10 (2,6 %) pacijenata. Prije febrilne neutropenije, 4 pacijenata nije primilo nijedan pegfilgrastim, 4 je primilo Pelgraz, jedan pacijent je primio Ziextenzo i jedan pacijent je primio Grasustek.

Zaključak: Nije se pronašla statistički značajna povezanost korištenog pegfilgrastima i pojavnosti febrilne neutropenije. Dobila se statistički značajna povezanost prisutnosti komorbiditeta i pojavnosti FN.

Ključne riječi: febrilna neutropenija; granulocitni faktori rasta, komorbiditet, neutropenija

8. SUMMARY

Title: Comparison of the incidence of febrile neutropenia in different pegylated filgrastims as prevention of neutropenia in oncology patients treated with platinum- and anthracycline-based chemotherapy

Objectives: Examine the incidence of used pegfilgrastims, examine and compare the incidence of febrile neutropenia in different pegfilgrastims at Clinical Hospital Centre Osijek.

Study design: Cross-sectional study

Participants and methods: There are 391 patients in this study. They all underwent chemotherapy at Clinic of Oncology of Clinical Hospital Centre Osijek from 29. 11. 2022. to 29. 11. 2023. They were also administered at least one type of pegfilgrastim and their chemotherapy was platinum- or anthracycline based. From patient's medical history data about type of carcinoma, chemotherapy type, administered pegfilgrastim and incidence and details of febrile neutropenia were collected.

Results: The most used pegfilgrastim was Ziextenzo in 291 (74,4 %) patients. The next most used was Fulphila in 143 (36,6 %) patients, followed by Grasustek in 136 (34,8 %) patients, Lonquex in 89 (22,8 %), and the least used was Pelgraz with 78 (19,9 %) patients. Febrile neutropenia was recorded in 10 (2,6 %) patients. Before the febrile neutropenia, 4 patients did not receive any pegfilgrastim, 4 patients received Pelgraz, one patient received Ziextenzo and one patient received Grasustek.

Conclusion: There was not any statistical significance between used pegfilgrastim and incidence of febrile neutropenia. There was a statistical significance between having comorbidities and incidence of febrile neutropenia.

Keywords: comorbidity, febrile neutropenia, granulocyte colony-stimulating factor, neutropenia

9. LITERATURA

1. Mihić D, Mirat J, Včev A. Interna medicina. Osijek: Naklada Medicinski fakultet u Osijeku; 2021.
2. Kučera E. Febrilna neutropenija kod liječenih pacijenta s limfoproliferativnim bolestima u Kliničkom bolničkom centru Osijek [Internet] [info:eu-repo/semantics/masterThesis]. Josip Juraj Strossmayer University of Osijek. Faculty of Medicine Osijek; 2022 [citirano 19. studeni 2023.]. Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:678252>
3. Nesher L, Rolston KVI. The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia. *Infection*. veljača 2014.;42(1):5–13.
4. Petranović D, Pilčić G, Duletić Načinović A, Radaković M. Febrilna neutropenija. *Medicina Fluminensis : Medicina Fluminensis*. 05. rujan 2011.;47(3):281–6.
5. Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients With Cancer. *J Oncol Pract*. siječanj 2019.;15(1):19–24.
6. Boxer L, Dale DC. Neutropenia: Causes and consequences. *Seminars in Hematology*. 01. travanj 2002.;39(2):75–81.
7. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. *Klinička onkologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2013.
8. Katzung BG. *Temeljna i klinička farmakologija*. Sv. 14. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2020.
9. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, Tjulandin SA, Barajas-Figueroa LJ, Wiens BL, i ostali. 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*. 20. veljača 2005.;23(6):1178–84.
10. Pinto L, Liu Z, Doan Q, Bernal M, Dubois R, Lyman G. Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Current Medical Research and Opinion*. 01. rujan 2007.;23(9):2283–95.

11. Weycker D, Doroff R, Hanau A, Bowers C, Belani R, Chandler D, i ostali. Use and effectiveness of pegfilgrastim prophylaxis in US clinical practice: a retrospective observational study. *BMC Cancer*. 09. kolovoz 2019.;19(1):792.
12. Cornes P, Gascon P, Vulto AG, Aapro M. Biosimilar Pegfilgrastim: Improving Access and Optimising Practice to Supportive Care that Enables Cure. *BioDrugs*. 01. lipanj 2020.;34(3):255–63.
13. Cornes P, Gascon P, Chan S, Hameed K, Mitchell CR, Field P, i ostali. Systematic Review and Meta-analysis of Short- versus Long-Acting Granulocyte Colony-Stimulating Factors for Reduction of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia. *Adv Ther*. 2018.;35(11):1816–29.
14. 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*. siječanj 2011.;27(1):79–86.
15. Shi YK, Chen Q, Zhu YZ, He XH, Wang HQ, Jiang ZF, i ostali. Pegylated filgrastim is comparable with filgrastim as support for commonly used chemotherapy regimens: a multicenter, randomized, crossover phase 3 study. *Anticancer Drugs*. srpanj 2013.;24(6):641–7.
16. Kang KW, Lee BH, Jeon MJ, Yu ES, Kim DS, Lee SR, i ostali. Efficacy and safety of two pegfilgrastim biosimilars: Tripegfilgrastim and pegteogastim. *Cancer Medicine*. 2020.;9(17):6102–10.
17. Fulphila | European Medicines Agency [Internet]. [citirano 11. svibanj 2024.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fulphila-0>
18. Ziextenzo | European Medicines Agency [Internet]. [citirano 11. svibanj 2024.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ziextenzo>
19. Pelgraz | European Medicines Agency [Internet]. [citirano 11. svibanj 2024.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pelgraz>
20. Grasustek | European Medicines Agency [Internet]. [citirano 11. svibanj 2024.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/grasustek>

21. Lonquex | European Medicines Agency [Internet]. [citirano 11. svibanj 2024.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lonquex>
22. Marušić M, i sur. Uvod u znanstveni rad u medicini. Sv. 6. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
23. Lyman GH, Kuderer NM. Epidemiology of Febrile Neutropenia. *Supportive Cancer Therapy*. 01. listopad 2003.;1(1):23–35.
24. Chao C, Page JH, Yang SJ, Rodriguez R, Huynh J, Chia VM. History of chronic comorbidity and risk of chemotherapy-induced febrile neutropenia in cancer patients not receiving G-CSF prophylaxis. *Annals of Oncology*. 01. rujan 2014.;25(9):1821–9.
25. Chia VM, Page JH, Rodriguez R, Yang SJ, Huynh J, Chao C. Chronic comorbid conditions associated with risk of febrile neutropenia in breast cancer patients treated with chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 01. travanj 2013.;138(2):621–31.
26. Waller CF, Tiessen RG, Lawrence TE, Shaw A, Liu MS, Sharma R, i ostali. A pharmacokinetics and pharmacodynamics equivalence trial of the proposed pegfilgrastim biosimilar, MYL-1401H, versus reference pegfilgrastim. *J Cancer Res Clin Oncol*. 01. lipanj 2018.;144(6):1087–95.
27. Waller CF, Ranganna GM, Pennella EJ, Blakeley C, Bronchud MH, Mattano Jr LA, i ostali. Randomized phase 3 efficacy and safety trial of proposed pegfilgrastim biosimilar MYL-1401H in the prophylactic treatment of chemotherapy-induced neutropenia. *Ann Hematol*. 01. svibanj 2019.;98(5):1217–24.
28. Blackwell K, Donskih R, Jones CM, Nixon A, Vidal MJ, Nakov R, i ostali. A Comparison of Proposed Biosimilar LA-EP2006 and Reference Pegfilgrastim for the Prevention of Neutropenia in Patients With Early-Stage Breast Cancer Receiving Myelosuppressive Adjuvant or Neoadjuvant Chemotherapy: Pegfilgrastim Randomized Oncology (Supportive Care) Trial to Evaluate Comparative Treatment (PROTECT-2), a Phase III, Randomized, Double-Blind Trial. *The Oncologist*. 01. srpanj 2016.;21(7):789–94.
29. Desai K, Misra P, Kher S, Shah N. Clinical confirmation to demonstrate similarity for a biosimilar pegfilgrastim: a 3-way randomized equivalence study for a proposed biosimilar

- pegfilgrastim versus US-licensed and EU-approved reference products in breast cancer patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Exp Hematol Oncol.* 2018.;7:22.
30. Botteri E, Krendyukov A, Curigliano G. Comparing granulocyte colony–stimulating factor filgrastim and pegfilgrastim to its biosimilars in terms of efficacy and safety: A meta-analysis of randomised clinical trials in breast cancer patients. *European Journal of Cancer.* 01. siječanj 2018.;89:49–55.
31. Wang CY, Vouri SM, Park H, Heldermon CD, Brown JD. Comparative effectiveness of pegfilgrastim biosimilars vs originator for prevention of febrile neutropenia: A retrospective cohort study. *J Manag Care Spec Pharm.* veljača 2023.;29(2):10.18553/jmcp.2023.29.2.119.
32. Selby C, Peyton-thomas B, Eslami P. Pegfilgrastim Biosimilars: Where Are We Now? *J Adv Pract Oncol.* srpanj 2021.;12(5):541–7.

10. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci:

Laura Zahirović

Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij medicine

Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek

Datum i mjesto rođenja: 5. 7. 1999., Osijek

Adresa:

Telefon:

E-mail: lzahirovic@mefos.hr ; laurazahirovic@gmail.com

Obrazovanje

2006. – 2014. Osnovna škola Vladimira Becića, Osijek

2014. – 2018. I. Gimnazija Osijek

2018. – 2024. Medicinski fakultet Osijek, Sveučilišni integrirani prijediplomski i diplomski studij medicine

Ostale aktivnosti

Strani jezici: engleski, njemački, francuski

Aktivni sudionik na OSCON-u 2023. i 2024. godine

Trenerica mlađih dobnih skupina u Taekwondo klubu Osijek. Nositeljica crnog pojasa 5. DAN. Osvajačica višestrukih medalja na državnim prvenstvima.