

# Neutropenijska vrućica u hematoloških bolesnika

---

**Dovođa, Nikola**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:281716>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-04**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



Sveučilište u Zagrebu

Medicinski fakultet

Nikola Dovođa

**Neutropenijska vrućica u hematoloških  
bolesnika**

Diplomski rad



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad je izrađen na Katedri za Internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Slobodanke Ostojić-Kolonić, dr. med. i predan na ocjenjivanje u akademskoj godini 2020./2021.

## Popis skraćenica

**AJMC** – Američki časopis o kontroliranoj skrbi, prema eng. *American Journal of Managed Care*

**ALL** – akutna limfocitna leukemija

**AML** – akutna mijeloična leukemija

**CI** – interval pouzdanosti, prema eng. *confidence interval*

**CISNE** – klinički indeks stabilne neutropenijske vrućice, prema eng. *Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia*

**CMV** – citomegalovirus

**CT** – kompjuterizirana tomografija, prema eng. *Computed Tomography*

**CVC** – centralni venski kateter, prema eng. *Central Venous Catheter*

**EBV** – Epstein-Barr virus

**ECOG** – Istočna kooperativna onkološka skupina, prema eng. *Eastern Cooperative Oncology Group*

**ESBL** – beta-laktamaza proširenog spektra, prema eng. *Extended Spectrum Beta-Lactamase*

**ESMO** – Europsko društvo za medicinsku onkologiju, prema eng. *European Society for Medical Oncology*

**FDA** – Američka agencija za hranu i lijekove, prema eng. *Federal Drug Agency*

**FEV** – forsirani ekspiratorni volumen, prema eng. *Forced Expiratory Volume*

**G-CSF** – faktor stimulacije granulocitnih kolonija, prema eng. *Granulocyte Colony-Stimulating Factor*

**GM-CSF** – faktor stimulacije granulocitno–makrofagnih kolonija, prema eng. *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*

**HBV** – hepatitis B virus

**HL** – Hodgkinov limfom

**HSV** – Herpes simplex virus

**IDSA** – Američko udruženje zaraznih bolesti, prema eng. *Infectious Diseases Society of America*

**IL** – interleukin

**IV** – intravenozno

**IL-4-R** – interleukin-4 receptor

**KOPB** – kronična opstruktivna plućna boleat

**MASCC** – Međunarodno udruženje za potpomognutu skrb za rak, prema eng. *Multinational Association for Supportive Care in Cancer*

**MM** – multipli mijelom

**MRSA** – meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*, prema eng. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*

**NCCN** – Nacionalna sveobuhvatna mreža za rak, prema eng. *National Comprehensive Cancer Network*

**NCI** – Nacionalni institut za rak, prema eng. *National Cancer Institute*

**NHL** – ne-Hodgkinov limfom

**PGE-2** – prostaglandin E2

**TNF- $\alpha$**  – faktor nekroze tumora- $\alpha$ , prema eng. *Tumor Necrosis Factor  $\alpha$*

**VRE** – enterokoki otporni na vankomicin, prema eng. *Vancomycin-Resistant Enterococcus*

**VRSA** – vankomicin rezistentni *Staphylococcus aureus*, prema eng. *Vancomycin-Resistant Staphylococcus aureus*

**VZV** – *Varicella zoster virus*

# Sadržaj

I.	Sažetak.....	I
II.	Summary.....	II
1.	Uvod.....	1
2.	Epidemiologija neutropenijske vrućice u hematoloških bolesnika .....	3
3.	Etiopatofiziologija bolesti.....	4
4.	Klinička slika .....	7
5.	Sindromi neutropenijske vrućice .....	8
5.1.	Prva epizoda neutropenijske vrućice.....	8
5.2.	Perzistentna neutropenijska vrućica .....	9
5.3.	Rekurirajuća neutropenijska vrućica.....	9
5.4.	Sindrom mijeloidne rekonstitucije .....	9
6.	Dijagnostičke metode u neutropenijskoj vrućici za otkrivanje sijela infekcije.....	11
6.1.	Anamneza i fizikalni pregled.....	11
6.2.	Uzorak periferne krvi .....	12
6.3.	Hemokultura i mikrobiološki brisevi .....	12
6.4.	Rentgenografija .....	12
6.5.	Kompjuterizirana tomografija.....	13
6.6.	Bronhoalveolarna lavaža.....	14
6.7.	Urinokultura .....	14
7.	Procjena rizika neutropenijske vrućice .....	15
7.1.	MASCC-ov bodovni sustav.....	15
7.2.	CISNE bodovni sustav .....	17
7.3.	Evaluacija CISNE i MASCC indeksa .....	18
7.4.	Apsolutni broj neutrofila.....	20
8.	Profilaksa .....	21

8.1. Kemoprofilaksa i imunoprofilaksa niskorizičnih hematoloških bolesnika .....	21
8.1.1. Antibakterijska profilaksa .....	21
8.1.2. Antifungalna kemoprofilaksa .....	22
8.1.3. Antiviralna profilaksa i imunoprofilaksa .....	22
8.1.4. Primjena čimbenika faktora stimulacije kolonija (CSF).....	22
8.2. Kemoprofilaksa i imunoprofilaksa viskorizičnih bolesnika .....	23
8.2.1. Antibakterijska kemoprofilaksa.....	23
8.2.2. Antifungalna kemoprofilaksa .....	23
8.2.3. Antiviralna profilaksa .....	24
8.2.4. Profilaksa čimbenicima stimulacije kolonija (CSF) .....	24
8.3. Neutropenijska prehrana .....	25
9. Liječenje neutropenijske vrućice .....	26
9.1. Liječenje niskorizičnih bolesnika.....	26
9.1.1. Empirijsko liječenje.....	26
9.1.2. Liječenje CSF-om.....	27
9.2. Liječenje viskorizičnih bolesnika.....	27
9.2.1. Empirijsko liječenje.....	27
9.2.2. Liječenje CSF-om.....	29
10. Prognoza .....	30
11. Zaključak.....	31
12. Zahvale .....	32
13. Popis literature.....	33
14. Životopis .....	41

# I. Sažetak

## Neutropenijska vrućica u hematoloških bolesnika

Nikola Dovođa

Neutropenijska vrućica je po život opasno stanje koje se javlja tijekom liječenja hematoloških malignih bolesti. Kao klinički entitet određena je pojavom vrućice čija vrijednost u jednom mjerenju iznosi  $\geq 38,3$  °C ili kontinuiranih 38,0 °C tijekom jednog sata. Također, određena je brojem neutrofila manjim od  $1,5 \times 10^9$  /L. To je komplikacija koja zahvaća sve dobne skupine bolesnika koji se liječe od hematoloških malignih bolesti.

Neki od rizičnih faktora koji povećavaju vjerojatnost razvijanja neutropenijske vrućice su uznapredovala dob, loš klinički status, prisutnost komorbiditeta, akutna mijeloična leukemija i mijeloproliferativni sindrom kao podležeće bolesti te broj neutrofila manji od  $0,5 \times 10^9$  /L dulji od sedam dana. Klinička slika takve komplikacije je diskretna i utišana. Morbiditet iznosi 10–30 %, a u teško neutropeničnih bolesnika sa sepsom i brojnim komorbiditetima iznosi 50 %.

Rizik u kojem se takvi bolesnici nalaze može se stratificirati u kategorije, kako bi se olakšala anticipacija ove komplikacije i njeno liječenje. Koristi se nekoliko alata, od kojih su najčešće korišteni MASCC-ov (Međunarodno udruženje za potpomognutu skrb za rak, prema eng. *Multinational Association for Supportive Care in Cancer*) bodovni sustav, CISNE (klinički indeks stabilne neutropenijske vrućice, prema eng. *Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia*) bodovni sustav i AJMC-ove (Američki časopis o kontroliranoj skrbi, prema eng. *American Journal of Managed Care*) smjernice, a od kliničkih parametara apsolutni broj neutrofila.

Neutropenijska vrućica je vrlo ozbiljan poremećaj, no nije nužno smrtonosna. Postoje određeni režimi kemo- i imunoprofilakse koji se mogu primijeniti kako bi se smanjila vjerojatnost nastupanja te komplikacije. Liječenje se sastoji od primjenjivanja antibiotika širokog spektra u obliku monoterapije, a modificira se prema antibiogramu iz dostupnog sijela infekcija. Na umu treba imati infekcije gljivama, ako nakon antibiotske terapije nema poboljšanja.

Ključne riječi: antibiotici širokog spektra, dijagnoza, neutropenijska vrućica, profilaksa



## II. Summary

### **Neutropenic fever in hematological patients**

Nikola Dovođa

Neutropenic fever is a life endangering condition arising during treatment of hematological malignancies. As a clinical entity it is characterized by occurrence of fever that is  $\geq 38,3$  °C in a single measurement or continuous 38,0 °C during one hour period. Also, it is marked by neutrophile count below  $1,5 \times 10^9$  /L. It is a complication occurring in all age groups of patients that are being treated for hematological malignancies.

Risk factors that increase probability of neutropenic fever onset is advanced age, poor clinical status, comorbidities, acute myeloid leukemia and myeloproliferative syndrome as underlying diseases, as well as neutrophile count below  $0,5 \times 10^9$  /L longer than 7 days. Clinical presentation of such complication is discreet and silenced. Morbidity is 10-30 %, whereas in severe neutropenic patients with sepsis and multiple comorbidities morbidity is 50 %.

Risk among such patients can be stratified in categories to ease anticipation of this complication and its treatment. Several tools can be utilized, among which the most used ones are MASCC (Multinational Association for Care in Cancer) index, CISNE (Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia) score, AJMC (American Journal of Managed Care) guideline, and absolute neutrophile count as a clinical parameter.

Neutropenic fever is a very serious condition, but is not necessarily deadly. There are certain regimes of chemo- and immunoprophylaxis that can be applied to reduce the probability of neutropenic fever occurrence. Treatment consists of wide spectrum antibiotic use as a monotherapy and it is modified according to antibiogram from accessible infection site. Suspicion of fungal infection should arise if the antibiotic treatment bears no effect.

Key words: diagnosis, neutropenic fever, prophylaxis, wide spectrum antibiotics

## 1. Uvod

Neutropenijska vrućica jedna je od najčešćih, potencijalno ugrožavajućih komplikacija koja se javlja tijekom liječenja hematoloških onkoloških bolesti, a često dovodi do prekidanja liječenja primarne bolesti ili do smanjenja broja doza primjena kemoterapije te izravnim i neizravnim načinom kompromitira život oboljelih osoba. Osim neutropenije, čija se dijagnoza uspostavlja kada broj neutrofila u krvi padne ispod  $1,5 \times 10^9 /L$  i povišene tjelesne temperature koja iznosi  $38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ , odnosno tjelesne temperature koja je veća od  $38,0 \text{ }^\circ\text{C}$  dulje od sat vremena, neutropenijska vrućica je karakterizirana i povećanim rizikom oboljenja od virusnih, bakterijskih i gljivičnih oportunističkih infekcija, čiji tijek mogu pogoršati komorbiditeti kao što su dijabetes melitus tip II, ciroza jetre, hepatosplenomegalija i globalno zatajenje srca (1,2). Dodatnu kompleksnost u pravodobnom dijagnosticiranju i ranom empirijskom liječenju donosi klasifikacija u sindrome neutropenijskih vrućica, a čine ih perzistentna, rekrudentna, neobjašnjiva i epizodna neutropenijska vrućica, vrućica u sklopu mijeloidne rekonstitucije te vrućica u sklopu klinički i mikrobiološki dokazane infekcije (3).

Javlja se kod bolesnika koji su podvrgnuti alogenom ili autolognom transplantacijom hematopoetske koštane srži i u bolesnika koji intravenozno primaju citotoksične, antitumorske lijekove koji dovode do toksičnog učinka na mijelopoetske stanice koštane srži i do posljedične supresije njene funkcije (1, 4). Mijelopoetska je u oba slučaja posljedično inhibirana te se sve stanice koštane srži usporeno dediferenciraju i maturiraju. Osim toga, dolazi i do poremećaja u sazrijevanju i diferencijaciji bazalnih stanica sluznica probavnog i dišnog sustava što dovodi do mukozitisa, a to samo olakšava infekciju bakterijama, virusima i gljivama koja se u pacijenata oboljelih od neutropenijske vrućice ne prezentira jasnim i objektivno uočljivim simptomima (5–7). Takav usporeni imunološki odgovor potaknut pancitopenijom, a poglavito neutropenijom, može prikriti diseminaciju patogena i rezultirati septičkim šokom kao prvom manifestacijom koja u svom zamahu u ovakvih pacijenata može rezultirati smrtnim ishodom (8).

Pravodobno prepoznavanje simptoma i znakova neutropenijske vrućice, koja predstavlja hitno stanje u hematologiji i onkologiji iznimno je važno kako bi se što prije započelo empirijsko antimikrobno liječenje i u konačnici omogućio povratak na liječenje

primarne bolesti. Za liječenje koriste se antimikrobni lijekovi širokoga spektra, koji se, prema ESMO (Europsko društvo za medicinsku onkologiju, prema eng. *European Society for Medical Oncology*) smjernicama (9) bolesnicima niskog rizika primjenjuju oralno, dok se bolesnicima visokog rizika primjenjuju intravenski (1, 4, 9). Zbog hitnosti stanja primjenjuje se empirijska antibiotska terapija antibioticima širokog spektra djelovanja kao što su karbapenemi i fluorokinoloni, dok se za sumnju infekcijom gram-pozitivnih bakterija preferira vankomicin (10). U predviđanju ishoda liječenja koriste se mnogi prognostički čimbenici kao što su dob, spol, primarna bolest od koje se bolesnik liječi, te indeksi rizika kao što je MASCC-ov (Međunarodno udruženje za potpomognutu skrb za rak, prema eng. *Multinational Association for Supportive Care in Cancer*) i CISNE-ov (klinički indeks stabilne neutropenijske vrućice, prema eng. *Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia*) bodovni sustav u cilju predviđanja tijeka bolesti i boljem, selektivnijem liječenju (11).

## 2. Epidemiologija neutropenijske vrućice u hematoloških bolesnika

S obzirom na to da je ovo stanje jedno od najopasnijih i najčešćih komplikacija liječenja koja se može pojaviti kod hematoloških i onkoloških bolesti, epidemiološki uvid je značajan za očekivani broj bolesnika koji će se liječiti na odjelu hematoloških bolesti, što je potrebno za raspodjelu sredstava i organizaciju bolesničkih kreveta. Bolesnici koji se liječe citotoksičnim lijekovima razvit će ovu komplikaciju u 50 % slučajeva, a u više od 80 % slučajeva razvit će se u bolesnika s hematološkim malignim bolestima (12).

Čak 80 % hematoloških bolesnika koji su neutropenični razvit će vrućicu, za razliku od bolesnika koji boluju od solidnih malignih tumora koji razvijaju vrućicu u 10–50 % slučajeva (13). U 86 % bolesnika koji su podvrgnuti transplantaciji alogenom koštanom srži razvit će barem jednu epizodu neutropenijske vrućice, za razliku od onih koji su podvrgnuti transplantaciji autolognom koštanom srži, koji će imati barem jednu epizodu u 93 % slučajeva (14). Bolesnici čije se stanje komplicira neutropenijskom vrućicom u 50 % slučajeva razvit će sepsu (15). Morbiditet iznosi 20-30 % (13).

Podaci retrospektivne studije iz Rio de Janeiro govore da je zabilježeno 1305 epizoda neutropenijske vrućice u 826 hematoloških bolesnika, od kojih je 24,8 % imalo akutnu mijeloičnu leukemiju (AML) kao podležeću bolest, 22,8 % multipli mijelom, 17,8 % ne-Hodgkinov limfom (NHL), 13,6 % akutnu limfocitnu leukemiju (ALL) i 10,6 % Hodgkinov limfom (HL) (16). Ti su podaci djelomično sukladni s epidemiološkim podacima iz retrospektivne studije iz Turske u kojima je zabilježeno 250 epizoda neutropenijske vrućice u 129 hematoloških bolesnika, a u najvećem broju podležeća bolest bila je AML (32 %), ALL (25 %), NHL (15 %) i multipli mijelom (MM) (8 %) (17). U pedijatrijskoj populaciji onkoloških bolesnika među kojima je bilo i bolesnika koji su bili podvrgnuti transplantaciji hematopoetske koštane srži je prema istraživanju Sveučilišne dječje bolnice grada Chicaga, zabilježeno 667 epizoda neutropenijske vrućice u 268 bolesnika u periodu 2009.-2016. godine (18). U pedijatrijskoj populaciji hematoloških bolesnika podaci govore da je medijan epizoda neutropenijske vrućice iznosio 2,00 u 45 ispitanika, a 84 % ispitanika imalo je višestruke epizode (19).

### 3. Etiopatofiziologija bolesti

Ovo hitno stanje u hematologiji i onkologiji je često zbog djelovanja antiproliferativnih antitumorskih lijekova na stanice sijela malignog tumora te njihovog sustavnog učinka na sve stanice tijela koje nemaju proliferativnih otklona u svom staničnom ciklusu. Posljedica toga je, prije svega, supresija funkcionalnosti koštane srži, koja smanjeno proizvodi čimbenike stimulacije kolonija kao što su G-CSF (faktor stimulacije granulocitnih kolonija, prema eng. *Granulocyte Colony-Stimulating Factor*), GM-CSF (faktor stimulacije granulocitno–makrofagnih kolonija, prema eng. *Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*), te interleukine IL-3 i IL-6 koji su važni u regrutaciji neutrofila (20). U neposrednoj opasnosti od ovog stanja nalaze se svi bolesnici koji se liječe od onkoloških i hematoloških malignih stanja koji su pod rizikom od infekcija zbog pancitopenije, trombocitopenije zbog koje dolazi do smanjenog stvaranja i fragmentacije megakariocita te imunokompromitiranosti uslijed limfocitopenije i leukopenije, a poglavito neutropenije (2). U neposrednom riziku od razvijanja neutropenijske vrućice nalaze se i bolesnici koji se od svoje bolesti liječe autolognom ili alogenom transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica zbog Hodgkinovog i ne-Hodgkinovog limfoma, multiplog mijeloma, akutnih leukemija, mijelodisplastičnog sindroma, imunodeficijencija, ali i rijetkih bolesti kao što su hemoglobinopatije. Period u kojem postoji najveći rizik komplikacije neutropenijskom vrućicom u bolesnika koji su podvrgnuti transplantaciji koštanom srži je *pre-engraftment* period u prvih dva do četiri tjedna nakon transplantacije (21).

U hematoloških bolesnika koji primaju antitumorsku terapiju, mukozitis se javlja kao posljedica smanjene proliferacije bazalnih stanica *tunice mucosae* probavnog i dišnog sustava, a zbog apoptoze tih stanica smanjuje se fizička efikasnost obrane organizma od patogena i olakšava se njihov ulazak u *tunicu submucosae* i dublje slojeve (22). Kada fizički, stanični i humoralni imunološki mehanizmi obrane izgube svoj fiziološki kapacitet obrane od bakterija, virusa i gljiva, mogućnost infekcije, sepse i septičnog šoka je gotovo neizbježna. Neutropenija gotovo potencira rizik od nastajanja infekcija jer se drastično ograničava sposobnost borbe organizma protiv bakterija, posebice gram-negativnih koje čine značajan udio bolničkih infekcija čije liječenje otežava rezistencija na antibiotike (23).

Pireksiju, usprkos neutropeniji, moguće je prouzročiti zahvaljujući makrofagima, koji kada dođu u kontakt s antigenima uzročnika na mjestu prodora patogena mogu proizvesti dovoljne količine interleukina IL-6, IL-12 i TNF- $\alpha$  (faktor nekroze tumora- $\alpha$ , prema eng. *Tumor Necrosis Factor  $\alpha$* ) koji djeluju kao pirogene molekule. Također, na izvor prodora patogena mogu ih mehanizmom kemotaksije privući interleukini IL-1, IL-3 i IL-10 koje proizvode neutrofili u smanjenom broju. PGE-2 (prostaglandin E2) djeluje kao glavni okidač hipotalamičkom centru tjelesne temperature, koji podiže temperaturni prag jezgre tijela iznad fiziološke granice eutermije te dovodi tijelo u stanje febrilnosti koju prate klinički znakovi vrućice kao zimica, tresavica, glavobolja, osteomijalgija i malaksavost, a proizvodi se u bubrezima, *medulli oblongati* i u proupalnim stanicama (24). Tu lavinu interleukina i prostaglandina u fiziološkim uvjetima mogu suprimirati receptori IL-4-R (interleukin-4 receptor) i IL-13-R (interleukin-13 receptor) koji se nalaze na površini neutrofila i makrofaga, ali zbog nesrazmjera broja neutrofila, ligandi tih receptora se ne mogu proizvesti u kumulativnoj količini koja je potrebna kako bi se propagacija učinka pirogenih molekula adekvatno inhibirala, što uz imunokompromitiranost olakšava prolongirano stanje vrućice (25).

Začarani krug poticanja proupalnih i pirogenih molekula dodatno uvjetuju i bakterije, virusi i gljive koje u imunokompromitiranom organizmu hematoloških bolesnika imaju optimalne uvjete za prodor i umnožavanje. Najčešći mehanizam prodora patogena su translokacija bakterija kroz oštećenu sluznicu probavnog i dišnog sustava u krv te infekcije koje su povezane s kateterima. Točan mehanizam infekcije teško je otkriti zbog nepredvidljivosti trenutka translokacije, no on se može umanjiti njegovom, higijenom, skrbi te mijenjanjem venskih i urinarnih katetera. Sijelo infekcije se otkriva u 30–50 % slučajeva (26). Udio infektivnih uzroka neutropenijske vrućice je 40–50 %, od kojih 10-30% rezultira bakterijemijom, koju najčešće uzrokuju gram-negativna bakterija *Escherichia coli*, koja je najčešći uzročnik neutropenijske vrućice koja se javlja kao posljedica bakterijemije i sepse, te *Klebsiella pneumoniae* i *Acinetobacter baumannii*. Također, sepsu uzrokovanu bakterijemijom mogu izazvati gram-negativne bakterije *Pseudomonas aeruginosa*, koja je druga najčešća bakterija koja uzrokuje neutropenijsku vrućicu, i *Enterobacter spp.* U posljednje vrijeme zabilježen je porast slučaja bakterijemije koju uzrokuju gram-pozitivne bakterije, a riječ je o koagulaza-pozitivnim stafilokokima koji su najčešći gram-pozitivni patogeni, dok druge po učestalosti uzročnika ove kategorije zauzimaju koagulaza-negativni stafilokoki.

Nerijetko infekciju mogu uzrokovati i meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA, prema eng. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*), vankomicin rezistentni *Staphylococcus aureus* (VRSA) te enterokoki otporni na vankomicin (VRE). Njihovu kliničku važnost u etiologiji nadjačavaju gram-negativni uzročnici zbog visokog letaliteta i šire antibiotske rezistencije (27, 28). U hematoloških bolesnika s bakterijemijom, koju je uzrokovala gram-negativna bakterija *K. pneumoniae*, antibiogramom se, prema Treccarichi i sur., može utvrditi rezistencija na karbapeneme u 57,9 % slučajeva (29).

## 4. Klinička slika

Kliničko ispoljavanje neutropenijske vrućice znatno otežavaju dvije činjenice: prva, da se zbog neutropenije znatno mijenja imunološki odgovor na mikrobiološku noksu, a druga je da se u takvog bolesnika infekcija može fulminantno širiti upravo zbog neutropenije i imunosupresije koju olakšava primjena antitumorskih lijekova. Čak i najblaže promjene koje se mogu inspekcijski utvrditi na hematološkim bolesnicima mogu predstavljati početak infekcije. Minimalno perianalno crvenilo veoma se teško može primijetiti, djelomično zbog neugode koju bi takav inspekcijski pregled uzrokovao, a djelomično zbog toga što se ta regija rijetko pregledava. Takav eritem može brzo progredirati u perianalni celulitis uzrokovan gram-negativnim bakterijama. Minimalni eritem kože oko Hickmanovog katetera ili bilo kakav iscjedak mogu predstavljati novo sjelo infekcije koja lako može progredirati u bakterijemiju koju bi uzrokovale gram-pozitivne bakterije (30). Simptomi su vrlo često prikriveni zbog lošijeg općeg stanja bolesnika kojeg je uzrokovala podležeća bolest i zbog primjene antitumorskih lijekova koji nose svoje nuspojave, stoga bilo kakvu subjektivnu promjenu ili simptom koju bolesnik primijeti u svom zdravstvenom stanju treba ozbiljno shvatiti te treba urgentno djelovati (4). Prema retrospektivnoj kohortnoj studiji koju su proveli autori Hassan, Yusoff i Othman, najčešći klinički znakovi, osim vrućice koja se javila u 70,9 % slučajeva u bolesnika koji su bolovali od solidnih tumora, neutropenijske vrućice bili su hipotenzija koja se javila u 27,3 % bolesnika, mukozitis u 10,8 % bolesnika i proljev koji se javio u 8,2 % bolesnika (31).

Etiologija neutropenijske vrućice je usko vezana s kliničkom slikom, a u suvremenoj literaturi stvorena je podjela sindroma neutropenijske vrućice, kojom se neutropenijska vrućica kao hitno stanje može dodatno razlučiti (32).



## 5. Sindromi neutropenijske vrućice

Iako je neutropenijska vrućica jedna od mnogih komplikacija pri liječenju hematoloških i malignih bolesti, dugo se shvaćala kao zaseban entitet konstantnog, jedinstvenog tijeka u kojem nema unutarnjih patofizioloških podjela, a obrazac bolesti nije bio dovoljno proučen. Razlučivanje ove komplikacije u različite sindrome, bitno je kako bi se mogla donijeti brza i pravodobna odluka o indiciranju empirijske terapije ili uvođenju drugih antimikrobnih lijekova te da bi se razumio ishod vrste takve komplikacije. Stoga je stvorena podjela neutropenijskih vrućica u sedam sindroma – neobjašnjiva, klinički i mikrobiološki dokumentirana neutropenijska vrućica, prva epizoda neutropenijske vrućice, perzistirajuća, rekurirajuća, te sindrom mijeloidne rekonstitucije (3). Potonjih četiri sindroma bit će opisano zbog značaja, učestalosti i pristupa liječenja.

### 5.1. Prva epizoda neutropenijske vrućice

Nastup prve epizode obično slijedi nakon pada broja neutrofila, monocita i limfocita koje je uzrokovano primanjem antitumorskih lijekova, bez obzira koja primarna bolest leži u podlozi. Razlog tome je sama farmakokinetika takvih lijekova, koji svojim antiproliferativnim djelovanjem djeluju na neoplastične stanice, ali i na ostale stanice ljudskog tijela koje su neophodne za održavanje osnovnih funkcija organa – epitelne stanice probavnih i dišnih organa koje čine osnovnu barijeru ulasku virusima, bakterijama i gljivama. Kada je narušen integritet mukoznog sloja stijenke probavnih i dišnih organa olakšava se prodor patogena u krv bolesnika, što dovodi do septikemije, a može brzo i bez jasnih simptoma progredirati u sepsu i septički šok (3, 5, 6). Najčešći uzročnik prve epizode neutropenijske vrućice su gram-negativne bakterije, a medijan nastupanja vrućice jest 10 do 15 dana od početka liječenja primarne bolesti, dok mjesto infekcije najčešće nije klinički dokazivo. Hemokulturom se često uspješno može izolirati uzročnik iz krvi, međutim prije pristizanja rezultata mora se primijeniti empirijska terapija ampicilinom, piperacilinom ili tazobaktamom, koja se mijenja prema antibiogramu kojim se dokaže uzročnik iz krvi, katetera ili bilo kojeg drugog sijela koje se može dokazati dijagnostičkim metodama i mikrobiološki

analizirati. Vankomicin se primjenjuje samo ako je izoliran uzročnik sepse ili pneumonije izazvan MRSA-om (3, 4, 6).

## 5.2. Perzistentna neutropenijska vrućica

Ako je bolesnik febrilan poslije petog dana empirijske primjene antibiotika širokog spektra, utoliko se sumnja na perzistentan tijek vrućice koja nije uzrokovana bakterijama, već gljivama. Ovaj entitet se može zabilježiti u 14 % bolesnika. U gotovo dvije trećine hematoloških bolesnika od akutne leukemije čije se liječenje kompliciralo perzistentnom neutropenijskom vrućicom uzročnik je bila invazivna kandidijaza, u jedne trećine aspergiloza, dok je u 10 % bolesnika bila riječ o drugim gljivama i plijesnima. Za liječenje se koristi intravenski amfotericin B, koji snižava ukupni mortalitet za 50–80 % (3).

## 5.3. Rekurirajuća neutropenijska vrućica

U 15 % svih bolesnika koji primaju antibiotsku terapiju, doći će do ponovnog javljanja febriliteta u medijanu od deset dana nakon početka terapije (33). U takvih bolesnika je iz hemokulture dokazana gljiva kao uzročnik infekcije u 42 % slučajeva, a 50 % slučajeva činili su gram-negativni bacili (33). Zbog toga bi trebalo donijeti odluku da se prvotnu terapiju zamijeni ili da se uz nju uvedu i glikopeptidni antibiotici i antimikotik koji je usmjeren na *Aspergillus species* (34). Osim toga, u slučaju rekuriranja febriliteta nakon perioda afebrilnosti treba detaljno razmotriti infektivne od neinfektivnih uzroka, kao što su autoimune bolesti (3, 33).

## 5.4. Sindrom mijeloidne rekonstitucije

Posljedično završetkom antitumorske terapije, antiproliferativni učinci lijekova poništavaju svoje učinke na koštanu srž te se ponovno uspostavlja bazalna funkcija koja se može pratiti blagim porastom broja leukocita, trombocita i eritrocita, dok je bolesnik neutropeničan (2). Takav povrat potentnosti imunološkog sustava može dovesti do imunosne reakcije na radiološki ili klinički dokaziva infektivna sjela,

primjerice kod invazivne plućne apsergiloze, koja za vrijeme liječenja prvotne bolesti nije bila dovoljno imunogena kao posljedica leukocitopenije i aplazije koštane srži te nije mogla rezultirati klinički zamjetnom upalom, vrućicom ili kašljem (3, 35). Ovakav ishod neutropenijske vrućice nije učestao, a prepoznaje se isključivanjem ostalih sindroma neutropenijske vrućice, dok se vjerojatnost ovakvog ishoda promatra u vidu antimikrobne pokrivenosti lijekovima samoga bolesnika (3). Stoga, ako u empirijsku terapiju nije uključen antimikotik, kao što je amfotericin B, može se pretpostaviti da su nastupile invazivna kandidijaza ili plućna aspergiloza kao bolesti dva najčešća nebakterijska uzročnika neutropenijske vrućice u hematoloških bolesnika – *Candida albicans* i *Aspergillus spp.* (32).

## 6. Dijagnostičke metode u neutropenijskoj vrućici za otkrivanje sijela infekcije

### 6.1. Anamneza i fizikalni pregled

Zbog raznolikog tijeka ove komplikacije koja može biti u rasponu od evidentne i manifestne fulminantne vrućice i septičkog šoka do indolentne i spore progresije, važno je svakodnevno obraćati pozornost na subjektivno stanje hematoloških bolesnika koji boluju od malignih bolesti te onih koji su bili podvrgnuti autolognom ili alogenom transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica koštane srži. Potrebno je svakodnevno ažurirati anamnezu, a *status praesens* obavljati detaljno i hipervigilantno uzimajući u obzir potencijalna sijela infekcije i bakterijemije. Višestruko mjerenje tjelesne temperature u danu može biti presudno u ranoj detekciji ove komplikacije jer je vrućica u kojoj je tjelesna temperatura veća od 38,3 °C ili veća od 38,0 °C koja traje dulje od sat vremena klinički značajna za ovaj klinički entitet (36).

Posebno je važna komunikacija liječnika i medicinskih tehničara na odjelu kako bi se izbjegli šumovi u komunikaciji medicinskog tima. Nužno je pravilno predvidjeti nuspojave lijekova ako dođe do promjene režima uzimanja terapije i na vrijeme dogovoriti primjenu antibiotika širokog spektra (37).

Prema ESMO smjernicama za liječenje neutropenijske vrućice iz 2016. godine, postoje prioriteti prilikom inicijalnog utvrđivanja etiologije neutropenijske vrućice (9). Prva razina prioriteta predstavlja postupak u kojem treba inspekcijom utvrditi stanje katetera na bolesnicima, utvrditi datume postavljanja istih i uvjete izmjene katetera, ako za iste postoji opravdani razlog, a pažnju treba usmjeriti i na najvjerojatnije izvore bakterijske infekcije – respiratorni i gastrointestinalni sustav. Drugi prioritet predstavlja status kože, perinealne i perianalne regije, pregled orofaringealne regije i utvrđivanje statusa centralnog živčanog sustava (9). Već i blagi eritem perianalnog područja kože u bolesnika koji boluju od hematoloških malignih bolesti može predstavljati klinički protrahirani celulitis kao sijelo bakterijske infekcije i uzrok neutropenijske vrućice (30).

## 6.2. Uzorak periferne krvi

Osim rutinskih laboratorijskih nalaza uzorka periferne krvi, za dijagnozu neutropenijske vrućice potrebne su informacije o broju neutrofila. Umjerena se neutropenija može definirati kao broj neutrofila manji od  $1,5 \times 10^9$  /L. Za dijagnozu neutropenijske vrućice, osim febriliteta, kriterij je i broj neutrofila koji je manji od  $0,5 \times 10^9$  /L ili broj neutrofila za kojeg se očekuje da će pasti ispod spomenutog broja. Nalazi laboratorijske pretrage krvi najčešće su promptni, a zapis o kvantifikaciji broja neutrofila uvijek je pri ruci, što znači da se dokazano neutropeničnim hematološkim bolesnicima koji boluju od malignih bolesti uvodi empirijska kemoprofilaksa antibioticima širokog spektra, čak i kada postoji odsustvo vrućice (9).

## 6.3. Hemokultura i mikrobiološki brisevi

U trećoj razini prioriteta treba se fokusirati na prijašnje nalaze hemokulture krvi, jer može biti riječ o recidivu blaže epizode neutropenijske vrućice, a treba učiniti hepatogram, koagulogram, analizirati upalne parametre s posebnom pozornosti na C-reaktivni protein i procijeniti bubrežnu funkciju. U četvrtoj razini prioriteta potrebno je uzeti najmanje dva uzorka za mikrobiološku kulturu sa svih sumnjivih katetera, učiniti hemokulturu i urinokulturu, analizirati sputum i obojati ga po Gramu, mikroskopski analizirati uzorak stolice i učiniti kulturu stolice (9). Sa svih sumnjivih lezija kože treba uzeti bris i učiniti mikrobiološku analizu uzorka. Potrebno je učiniti i rentgenografiju srca i pluća. U slučaju da vrućica ne posustaje dulje od 72 sata unatoč kemoprofilaksi, utoliko je potrebno razmotriti CT (kompjuterizirana tomografija, prema eng. *Computed Tomography*) pluća (9).

## 6.4. Rentgenografija

Rentgenografijom srca i pluća ne bi trebalo započinjati prekasno; optimalni vremenski trenutak je neposredno nakon inicijacije empirijske antibiotske kemoprofilakse (38). U hematoloških malignih bolesnika čije se zdravstveno stanje kompliciralo neutropenijskom vrućicom, u 15,9 % slučajeva mogu se radiološki

dokazati znakovi infektivne infiltracije plućnog parenhima. Kod asimptomtskih slučajeva, infektivni infiltrati pluća mogu se dokazati u 2,4 % slučajeva (39).

Nalaz rentgenografije abdomena opisivat će dilatirani cekum i uzlazni kolon, dilataciju tankoga crijeva i znakove intramuralnog prisutnog plina. Zbog niske osjetljivosti i specifičnosti, ova se pretraga rijetko izvodi prilikom traganja neutropeničnog enterokolitisa kao infektivnim sijelom (40).

## 6.5. Kompjuterizirana tomografija

Najbrži pristup otkrivanju infektivnog sijela koje uzrokuje neutropenijsku vrućicu u hematoloških bolesnika jest pretraga kompjuteriziranom tomografijom. Optimalno je korištenje CT-a niske doze, kako bi ekspozicija ovih bolesnika zračenju bila svedena na minimum zbog mogućnosti razvijanja neoplazija drugog organskog sustava. Ako se doista odluči učiniti pretraga kompjuteriziranom tomografijom, a ustanova nema pristup niskodoznom uređaju, utoliko bi se trebao izračunati rizik od nastanka neoplazije *de-novo*, kao posljedica ekspozicije zračenju (41).

Ovom se dijagnostičkom metodom u 67,1 % slučajeva može otkriti infektivno sijelo prsišta u hematoloških bolesnika čije se stanje kompliciralo neutropenijskom vrućicom. Osjetljivost ovog testa je 63 %, a najčešće stanje koje se može detektirati niskodoznim CT-om je fungalna pneumonija (39,6 %), koju po učestalosti slijede bakterijska pneumonija (35,3 %) i viralna pneumonija (30,3 %). U 17,4 % slučajeva ne može se detektirati infektivno sijelo koje bi bilo polazišna točka u etiopatofiziologiji neutropenijske vrućice u hematoloških bolesnika (42)

U regularnoj kompjuteriziranoj tomografiji abdomena, sijelo se može detektirati samo u 28,8 % slučajeva, od kojih je sijelo locirano najčešće u gastrointestinalnom sustavu – neutropenični enterokolitis/tifilitis (46,7 %), zatim u hepatobilijarnom sustavu (24,4 %), urinarnom traktu (21,1 %) i peritoneumu (7,8 %) (42).

## 6.6. Bronhoalveolarna lavaža

Ovim se postupkom može pristupiti isključivo u općoj ili lokalnoj anesteziji, ponajviše zbog neizdržive boli, neugode i refleksa kašlja koji su potaknuti kontaktom između sluznice bronha i crijeva aparata. U 39 % slučajeva neutropenijske vrućice u hematoloških bolesnika mogu se mikrobiološki dokazati uzročnici. Najčešći izolirani uzročnici su *Aspergillus spp.* i *Pneumocistis jirovecii* (43).

## 6.7. Urinokultura

Pozitivnom urinokulturom smatra se nalaz više od  $10^5$  kolonija bakterija na krvnome agaru (44). Urinokulturu u hematoloških bolesnika čije se stanje komplicira neutropenijskom vrućicom najbolje je učiniti u samom početku epizode vrućice. U simptomatskih bolesnika, pozitivna urinokultura može se dokazati u 19 % bolesnika s epizodom neutropenijske vrućice, dok se u asimptomatskih bolesnika može dokazati u 2,5 % slučajeva (45). Najčešće dokazani uzročnici u urinokulturi u hematoloških bolesnika sa simptomatskim epizodama neutropenijske vrućice bili su *E. coli* i *K. pneumoniae*, a u asimptomatskih *Enterococcus faecalis*, *C. albicans* i *Enterobacter aerogenes* (45).

## 7. Procjena rizika neutropenijske vrućice

U 80-im godinama 20. stoljeća počeo je poduhvat osmišljavanja sustava stratificiranja rizika svih onkoloških bolesnika koji za vrijeme liječenja od maligne bolesti obole od ove komplikacije. Autori Talcott i suradnici bili su pioniri u ovom pothvatu, a nadogradili su ga Kern i Freifield u kasnim 1990-ima. Međutim, njihov sustav stratificiranja rizika bio je manjkav i skup te nije bio sveobuhvatan i međunarodno uniforman. Dodatnu logističku prepreku stvorila je terapija koju su ti bolesnici primali, jer su se režimi liječenja razlikovali od države do države, što je narušilo univerzalnost procjene rizika.

### 7.1. MASCC-ov bodovni sustav

Klastersky i suradnici su 1994.-1997. provodili istraživanja sa svrhom izrade sustava bodovanja rizika svih onkoloških bolesnika koji primaju kemoterapiju, koji bi bio primjenjiv na internacionalnoj razini. Kvantificiranje rizika u obliku sustava bodovanja dodatno pomaže u odlučivanju liječenja bolesnika koji imaju određeni rizik – time bi se moglo objektivno prikazati koje onkološke bolesnike nastaviti liječiti kemoterapijom, a kojim bolesnicima razmotriti prekid liječenja primarne bolesti, privremeno ukinuti terapiju i započeti hospitalno zbrinjavati one bolesnike za koje je rizik od nastanka komplikacije neutropenijske vrućice visok, dok se niskorizični bolesnici mogu zbrinjavati ambulantno. Rezultat njihovog rada je rezultirao u sustavu bodovanja koji se skraćeno naziva MASCC (46).

Alat služi za izračun rizika od nastanka komplikacije neutropenijske vrućice (46). MASCC bodovanje opisuje „breme“ neutropenijske vrućice bez simptoma ili s umjerenim simptomima: pet bodova se dodjeljuje ako bolesnik nema simptoma, pet ako bolesnik ima blage simptome, tri ako ima umjerene simptome, a ako ima teških simptoma ili je bolesnik pri samrti dodjeljuje se nula bodova. U Tablici 1. vidi se detaljna raspodjela bodova. Ako bolesnik nema hipertenziju, tj. ako vrijednost sistoličkog tlaka iznosi > 90 mmHg, utoliko se dodjeljuje pet bodova. Četiri boda se može dodijeliti ako bolesnik u svojoj anamnezi nema podatke o kroničnoj opstruktivnoj plućnoj bolesti (KOPB). Ako ne postoji prethodna infekcija gljivama koja je mikrobiološki dokazana ili



ako se nisu primjenjivali antimikotici u bolesnika koji boluju od solidnih malignih bolesti ili hematoloških malignih bolesti, dodjeljuje se četiri boda. Ako ne postoji dehidracija bolesnika koja zahtijeva parenteralnu nadoknadu, dodjeljuje se tri boda. Ako postoji „breme“ neutropenijske vrućice s umjerenim simptomima može se dodijeliti tri boda. Ako je status bolesnika dobar, dodjeljuje se tri boda, a ako je bolesnik mlađi od 60 godina, dodaje se 2 boda (46).

Svi onkološki bolesnici čiji zbroj bodova iznosi više ili jednako od 21 imaju mali rizik od razvoja komplikacije neutropenijske vrućice (5 %) i povoljan ishod. Zbroj bodova manji ili jednako od 21 predstavlja veliki rizik od kompliciranja primarne bolesti neutropenijskom vrućicom i loš ishod. Osjetljivost ove bodovne skale u stratificiranju rizika je 71 %, specifičnost 68 %, a pozitivna prediktivna vrijednost iznosi 91 % (46). Ako je zbroj manji od ili jednak 15, vjerojatnost za razvoj neutropenijske vrućice je preko 40 % (9). Ovaj bodovni sustav smatra se razinom B dokaza (47).

Tablica 1: MASCC index, prema (46)

Opis	Broj bodova
Breme neutropenije bez ili s umjerenim simptomima <sup>1</sup>	5
Bez hipotenzije (sistolička vrijednost > 90 mmHg)	5
Bez KOPB-a <sup>2</sup>	4
Solidni tumor ili hematološka malignost bez prethodne fungalne infekcije <sup>3</sup>	4
Bez dehidracije koja zahtjeva parenteralnu primjenu tekućina	3
Breme neutropenijske vrućice s umjerenim simptomima	3
Status bolesnika	3
Životna dob < 60 godina	2

<sup>1</sup>Breme neutropenijske vrućice ovisi o općem kliničkom statusu bolesnika nakon epizode vrućice. Bodovi se dodjeljuju: bez simptoma (5), blagi simptomi (5), umjereni simptomi (3), teški simptomi (0), pri samrti (0)

<sup>2</sup> KOPB uključuje aktivni kronični bronhitis, plućni emfizem, smanjenu FEV<sub>1</sub> (forsirani ekspiratorni volumen), potrebu za kisikom i/ili bronhodilatatorima i/ili kortikosteroidima

<sup>3</sup> Dokazana fungalna infekcija ili potreba za empirijskim antifungalnim liječenjem

## 7.2. CISNE bodovni sustav

Postoji još jedan način za procjenu rizika neutropenijske vrućice, koji se naziva klinički indeks stabilne neutropenijske vrućice (prema eng. *Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia*, tj CISNE). Najčešće se koristi u hitnim situacijama u kojima treba odrediti rizik kompliciranja stanja febrilnog i neutropeničnog bolesnika koji je naizgled u stabilnom stanju. Ako je zbroj bodova 0, vjerojatnost nastanka komplikacija je 1,1 %. Zbroj bodova 1–2 diktira 6,2 % vjerojatnosti za razvoj komplikacija, a zbroj bodova više ili jednako od 3 predstavlja rizik od komplikacija veći od 32 % (48).

Tablica 2: CISNE bodovni indeks, prema (48)

Opis	Broj bodova
ECOG status $\geq 2$ <sup>1</sup>	2
Hiperglikemija inducirana stresom	2
Prisutnost KOPB-a	1
Kardiovaskularna povijest bolesti	1
NCI <sup>2</sup> gradus mukozitisa $\geq 2$	1
Monociti $> 0.2 \times 10^9$ <sup>3</sup>	1

<sup>1</sup> Bolesnik sposoban za svoju higijenu, ali nesposoban za rad, > 50% vremena provodi izvan kreveta

<sup>2</sup>Nacionalni institut za rak, prema eng. *National Cancer Institute*

<sup>3</sup>Bolni eritem, edem, ulcerozne promjene, ali je moguće gutanje i hranjenje

U prvom se retku, koji je vidljiv u Tablici 2., dodjeljuje se dva boda ovisno o ECOG (Istočna kooperativna onkološka skupina, prema eng. *Eastern Cooperative Oncology Group*) bodovanju prema kojem se može dodijeliti 0–6 bodova. Za potrebe CISNE, vrednuju se samo prve dvije stavke za koje se može dodijeliti nula bodova ako je bolesnik potpuno aktivan i samostalan i može obaviti sve izazove bez ograničenja, jedan bod ako bolesnik može bez poteškoća obavljati samo sedentarne aktivnosti, a dva boda ako je bolesnik u mogućnosti obavljati svoju higijenu (49).

U drugom retku se mogu dobiti dva boda ako postoje dokazi o hiperglikemiji induciranoj stresom, jedan se bod dodjeljuje ako bolesnik ima KOPB, jedan bod ako bolesnik u svojoj anamnezi ima zabilježene kardiovaskularne bolesti, jedan bod ako ima mukozitis drugog stupnja po NSI bodovnoj skali i jedan bod ako se iz periferne krvi mogu dokazati vrijednosti monocita ispod  $0,2 \times 10^9 /L$  (49).

### 7.3. Evaluacija CISNE i MASCC indeksa

Prema nezavisnome sustavnom pregledu literature i meta-analizi iz 2020., u kojem je sudjelovalo 6617 ispitanika, od kojih je 2433 bilo u 21 studiji u analizi rizika CISNE, dok je u analizi MASCC u 41 studiji bilo raspodijeljeno 4184 ispitanika, statistički su se prikupljali podaci u svrhu istraživanja osjetljivosti i specifičnosti ovih sustava procjene rizika pojave neutropenijske vrućice kao komplikacije liječenja primarne onkološke bolesti za sve onkološke bolesnike, uključujući i hematološke bolesnike (50).

Rezultati studije nalažu da je najviše izračunata osjetljivost MASCC-a ispod 21 boda iznosila 55,6 % (95 % interval pouzdanosti (CI, prema eng. *confidence interval*): 46,2 %–64,5 %), a najniža izračunata specifičnost 86,0 % (95 % CI: 81,3 %–89,7 %). Najviše izračunata osjetljivost za CISNE > 1 iznosila 96,7 % (95 % CI: 93,6 %–98,3 %), a najniže izračunata specifičnost 22,2 % (95 % CI: 15,6 %–30,4 %). Za CISNE > 3 osjetljivost je iznosila 78,9 % (95 % CI: 65,3 %–88,1 %), a specifičnost 64,9 % (95 % CI: 49,6 %–77,7 %) (50). Autori navode da je CISNE procjena rizika u meta-analizi imala manje zabilježenih lažno negativnih procjena, za razliku od MASCC procjene rizika od neutropenijske vrućice. Na temelju ovih rezultata autori navode da bi u akutnim okolnostima i hitnim stanjima CISNE bodovni sustav bio podobniji. U istraživanju su izračunati i podaci za tri studije koje su analizirale vrijednost MASCC

procjene < 21 u isključivo hematoloških bolesnika, te je osjetljivost bila 78,9 % (61,2 %–89,9 %), a specifičnost 78,9 % (61,2 %–89,9 %) (50).

Za potrebu evaluacije rizika od nastanka komplikacija neutropenijske vrućice u onkoloških bolesnika, ali i u hematološko-onkoloških bolesnika, najčešće se u kliničkoj praksi koriste MASCC indeks neutropenijske vrućice zbog svoje visoke pozitivne prediktivne vrijednosti, osjetljivosti i specifičnosti, u svrhu predviđanja ishoda i svrstavanja bolesnika u niskorizičnu grupu i visokorizičnu grupu (9).

U sklopu uporabe potonjeg sustava, prema smjernicama ESMO-a, AJMC-a i, IDSA-e (Američko udruženje zaraznih bolesti, prema eng. *Infectious Diseases Society of America*) za liječenje neutropenijske vrućice za procjenu rizika treba obratiti pozornost na kliničko stanje bolesnika, prisutnost komorbiditeta i na sveukupno očekivano trajanje neutropenije. U smjernicama AJMC-a nalazi se detaljna stratifikacija bolesnika nastavno na rizik od nastanka infekcije u bolesnika s neutropenijskom vrućicom (51), koja je prikazana u Tablici 3.

Tablica 3: Klasifikacija rizika za razvoj infekcije u neutropeničnih bolesnika, prema smjernicama AJMC-a (51)

Visoki rizik nastanka infekcije	Niski rizik nastanka infekcije
MASCC broj bodova < 21	MASCC broj bodova > 21
Teška neutropenija <sup>1</sup>	Trajanje neutropenije < 7 dana
Bolesnik je klinički nestabilan	Klinički stabilan bolesnik
Prisutnost aktivnih komorbiditeta	Bez aktivnih komorbiditeta
Jetrena insuficijencija	
Bubrežna insuficijencija	
Loš funkcionalni status	
Uznapredovala dob	
Vrsta podležeće bolesti	
Intenzivni režim kemoterapije	

<sup>1</sup>Trajanje neutropenije dulje od 7 dana i apsolutni broj neutrofila manji od  $0,1 \times 10^9 /L$

#### 7.4. Apsolutni broj neutrofila

Ovom se procjenom služi u svrhu procjene rizika od nastupanja oportunističkih infekcija, u svih neutropeničnih bolesnika koji primaju kemoterapiju i smatra se prvom razinom dokaza u medicini. Najčešće se koristi u kliničkim uvjetima, na odjelima ili u objedinjenom bolničkom hitnom prijemu. Ishod ove procjene je svrstavanje bolesnika u tri kategorije, onih koji imaju umjerenu (broj neutrofila  $< 1,0-1,5 \times 10^9 /L$ ), tešku (broj neutrofila  $< 0,5-0,9 \times 10^9 /L$ ) ili izrazito tešku neutropeniju (broj neutrofila  $< 0,5 \times 10^9 /L$ ) (52). Bolesnike za koje se očekuje da će imati neutropeniju manju od  $0,5 \times 10^9 /L$  manje od 7 dana smatraju se niskorizičnim bolesnicima, a oni koji će imati istu vrijednost dulje od 7 dana smatraju se visokorizičnim pacijentima (34).

## 8. Profilaksa

Uzimanje lijekova ili bilo koja druga klinička akcija u svrhu prevencija nastanke neke bolesti naziva se profilaksom (53). Rana intervencija i anticipirajući klinički pristup imaju presudnu ulogu u sprečavanju nastanka ove komplikacije, koja sa sobom odnosi život u 20-30 % slučajeva (9). Profilaksa se može klasificirati na imunoprofilaksu, kemoprofilaksu i liječničko savjetovanje (54). Mora se inzistirati na provođenju svih odrednica kako bi se mogla pružiti adekvatna zdravstvena zaštita, spriječili neželjeni ishodi i smanjili bolnički troškovi. Neutropenične bolesnike koji boluju od malignih bolesti treba izolirati od ostalih bolesnika na odjelu, savjetovati im osobnu higijenu, higijensko–protuepidemijske mjere te pružiti profesionalnu zdravstvenu njegu kako bi se umanjio rizik infekcije. Ta zdravstvena mjera nije dovoljna kako bi profilaksa bila maksimalno učinkovita. U taj prostor uskaču kemoprofilaksa i imunoprofilaksa (13, 54).

Pod pojmom kemoprofilakse ubrajaju se preventivne mjere koje se izvode primjenom lijekova peroralnim, parenteralnim ili bilo kojim drugim načinom radi sprečavanja ili usporavanja nastanka bolesti, a u ovom slučaju riječ je o neutropenijskoj vrućici. Pod pojmom imunoprofilakse podrazumijevaju se mjere prevencije bolesti aktivnom ili pasivnom imunizacijom (54). Primjena imunoprofilakse i kemoprofilakse može se podijeliti u dvije kategorije bolesnika prema apsolutnom broju neutrofila u krvi za koju se može predvidjeti da će trajati određeni period: na niskorizične bolesnike, koji imaju broj neutrofila manji od  $0,5 \times 10^9 /L$  za koji se predviđa da će trajati kraće od sedam dana i na visokorizične bolesnike s istom vrijednosti neutrofila za koju se predviđa da će trajati dulje od 7 dana (34, 55).

### 8.1. Kemoprofilaksa i imunoprofilaksa niskorizičnih hematoloških bolesnika

#### 8.1.1. Antibakterijska profilaksa

U niskorizičnih neutropeničnih bolesnika nema dovoljno dokaza u medicinskim istraživanjima kako bi se opravdala primjena antibiotske kemoprofilakse u niskorizičnih bolesnika (55).

### 8.1.2. Antifungalna kemoprofilaksa

Trenutno nema dovoljno dokaza u medicinskim istraživanjima kojima bi se korisnost primjene antimikotika opravdala u sprečavanju nastanka neutropenijske vrućice u niskorizičnih bolesnika. (50).

### 8.1.3. Antiviralna profilaksa i imunoprofilaksa

U svih bolesnika u kojih se planira liječenje maligne onkološke bolesti kemoterapijom koja bi se odvila u većem broju ciklusa, savjetuje se imunoprofilaksa trovalentnim cjepivom protiv *Influenza* virusa najmanje dva tjedna prije planiranog liječenja, između ciklusa kemoterapije, ili najranije sedam dana nakon završetka zadnjeg ciklusa kemoterapije (56). Za bolesnike koji u svojoj anamnezi imaju zabilježene podatke o infekciji HBV-om (hepatitis B virus) postoji vjerojatnost da će tijekom liječenja maligne bolesti imati *flare-up* hepatitisa koji može rezultirati zatajenjem jetre prilikom akutizacije infekcije, čak i ako imaju cirkulirajuća anti-HbsAg antitijela. U takvih bolesnika opravdana je antiviralna profilaksa protiv HBV-a koju treba započeti najkasnije tjedan dana prije početka liječenja, a nastaviti šest mjeseci nakon zadnjeg dana ciklusa kemoterapije. Time se rizik reaktivacije hepatitisa smanjuje se s 53 % na 24 % (57). Trenutno, nema jakih dokaza koji bi opravdali profilaksu citomegalovirusnih infekcija, infekcija HSV-om (Herpes simplex virus), VZV-om (Varicella-zoster virus) i Epstein-Barr virusom (EBV) (55).

### 8.1.4. Primjena čimbenika faktora stimulacije kolonija (CSF)

Profilaksa primjenom CSF-a je prema smjernicama za liječenje neutropenijske vrućice ESMO-a opravdana samo ako se rizik stjecanja neutropenijske vrućice procijeni na više od 20 % tijekom cjelokupnog liječenja primarne bolesti (9).

## 8.2. Kemoprofilaksa i imunoprofilaksa viskorizičnih bolesnika

### 8.2.1. Antibakterijska kemoprofilaksa

Najistraženiji antibiotik koji se primjenjuje u profilaksi neutropenijske vrućice je ciprofloksacin iz skupine fluorokinolona, zbog svog širokog spektra djelovanja, neučestalih nuspojava i dobre bioraspoloživosti kada se primjenjuje *per os* (58).

Ciprofloksacin ima učinkovito antimikrobiotsko djelovanje na *P. aeruginosa*, dozira se peroralno dva puta dnevno u dozi od 500 mg kada započne prvi ciklus liječenja maligne bolesti, sve do pojave neutropenije kada se profilaksa ukida ili do pojave neutropenijske vrućice kada se uvodi empirijsko liječenje antibioticima širokog spektra djelovanja (59). Primjena fluorokinolona kao mjera profilakse nema utjecaja na ishod liječenja, ne utječe na smrtnost, ali smanjuje trajanje i broj epizoda neutropenijske vrućice (13). Također, primjena antibiotske profilakse pokušava se što manje koristiti zbog velike vjerojatnosti nastanka bakterijske rezistencije gram-negativnih bakterija – time se smanjuje farmakodinamski učinak antibiotika kada nastupi epizoda neutropenijske vrućice (4).

### 8.2.2. Antifungalna kemoprofilaksa

Profilaksa protiv *C. albicans* uvjetuje primjenu flukonazola u bolesnika s visokim rizikom razvijanja neutropenijske vrućice. Peroralna i parenteralna bioraspoloživost je dobra i ne donosi veliki rizik razvijanja nuspojava. Indicirana je primjena flukonazola u bolesnika koji se liječe od akutne mijeloične leukemije i u bolesnika koji imaju veliki rizik od mukozitisa, u dozi od 200 ili 400 mg jednom dnevno. Smanjuje incidenciju infekcija *C. albicans* u bolesnika koji primaju profilaksu za 6 %. U profilaksi protiv *Aspergillus spp.* pneumonije najveću učinkovitost ima vorikonazol, koji se primjenjuje dva puta dnevno u dozi od 200 mg. Zbog interakcija lijekova i smanjenog omjera primjene i koristi, antifungalna profilaksa u hematoloških bolesnika je često neprimjenjiva - primjerice svi bolesnici koji primaju terapiju vinkristinom ili visokim dozama ciklofosfamida ne smiju biti na terapiji posakonazolom, vorikonazolom i itrakonazolom (60).



### 8.2.3. Antiviralna profilaksa

Za visokorizične bolesnike primjenjuje se ista profilaksa kao i kod niskorizičnih bolesnika, međutim postoji nekoliko razlika. Postoje dovoljno jaki dokazi za primjenu profilakse VZV-a i HSV-a u hematoloških bolesnika koji su podvrgnuti transplantaciji hematopoetskim matičnim stanicama aciklovirom peroralno dva puta dnevno u dozi od 800 mg ili parenteralno u dozi od 5 mg/kg svakih 12 sati, koji smanjuje rizik za 81 % od pojave neutropenijske vrućice uzrokovanih HSV-1 i HSV-2. U seronegativnih VZV bolesnika primjena 800 mg aciklovira dva puta dnevno umanjuje rizik za 84 % od pojava recidiva, dok se u seropozitivnih bolesnika ili u bolesnika za koje se sumnja da su ostvarili kontakt s osobama koje su zarazne VZV-om primjenjuje *Varicella zoster* imunoglobulin. U profilaksi citomegalovirusa (CMV) podobni su svi CMV-seropozitivni bolesnici, a u profilaksi se primjenjuje ganciklovir. U prevenciji EBV-a sudjeluju svi seropozitivni donori koštane srži, koji prije donacije prolaze terapiju rituksimabom kako bi se smanjila mogućnost doniranja srži u kojoj se nalaze zaraženi T-limfociti (58, 61)

### 8.2.4. Profilaksa čimbenicima stimulacije kolonija (CSF)

U liječenju malignih hematoloških bolesti i u stanjima pancitopenije, često se koriste čimbenici stimulacija kolonija krvnih loza u svrhu povećanja brzine njihovog stvaranja iz totipotentnih matičnih stanica koštane srži i njihove maturacije (4). Međutim, u profilaksi neutropenijske vrućice uporaba dotičnih i njihovih biosimilara je dvojbena. Prema ESMO smjernicama profilaksa se može primijeniti u slučajevima kada se vjerojatnost nastanka neutropenijske vrućice u bolesnika procijeni na preko 20 %, što je u određenim situacijama i u nekih malignih bolesti teško procijeniti (9). Također, ne postoje jasne smjernice za profilaksu čimbenicima stimulacije rasta kolonija u hematoloških bolesnika, ali postoji mnoštvo istraživačkih radova koji dokazuju efektivnost ovih lijekova u profilaksi. Prema meta-analizi u kojoj je bilo uključeno 3493 bolesnika s hematološkim bolestima koji su imali neutropenijsku vrućicu, a koji su bili u bazenu istraživanja profilakse s čimbenicima stimulacije rasta kolonija, dokazano je da primarna profilaksa ovim lijekovima u visokorizičnih bolesnika za 46 % smanjuje rizik od nastanka neutropenijske vrućice, a za 45 % smanjuje

morbiditet koji je povezan s infektivnom etiologijom. Morbiditet za vrijeme trajanja kemoterapije se primjenom G-CSF-a smanjuje za 40 % (62).

### 8.3. Neutropenijska prehrana

Ovakva vrsta nutricionističkog „switcha“ s normalne prehrane koju onkološki bolesnici provode samostalno ili s prehrane koja je bila propisana dok nisu bili neutropenični u nadležnom odjelu počiva na načelima da se treba zastupati konzumacija hrane koja je uvijek dobro kuhana, a umanjiti konzumaciju svježe hrane, kao što su svježe voće, povrće, svježe cijeđeni sokovi, pasterizirane hrane i prerađevina. Razlog je argumentiran činjenicom da u takvih bolesnika, koji primaju kemoterapiju, mukozitis predstavlja ulaz bakterija koji mogu kontaminirati svježu i pasteriziranu hranu, a rezultat toga bio bi translokacija bakterija i infekcija (31, 63, 64).

Prelazak na ovakav tip prehrane je kontroverzan, a prema sustavnom pregledu i meta-analizi iz 2019. godine, u koju je bilo uključeno 1116 bolesnika, od kojih je 776 bilo liječeno transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica, dokazano je da ovakva dijeta u odnosu na normalnu prehranu ne donosi statistički značajnih prednosti u učestalosti razvijanja većih infekcija, bakterijemija i fungemija . Zabilježena je veća učestalost infekcija u bolesnika koji su bili podvrgnuti transplantaciji koštane srži (relativni rizik 1,25; 95 % CI 1,02-1,54) (31) Dapače, zbog nagle promjene prehrane i magnitude promjena navika samo oko pola bolesnika se moglo pridržavati takve dijete. Zbog loše suradljivosti postoji vjerojatnost izbjegavanja takve prehrane, što može doprinijeti malnutriciji i lošijem sveukupnom preživljenju onkoloških bolesnika (65). Preporuča se izbjegavanje takve dijete, temeljito pranje svježih namirnica i pridržavanje smjernica Američke agencije za hranu i lijekove (FDA, prema eng. *Federal Drug Agency*) u sprečavanju otrovanja hranom (64).

## 9. Liječenje neutropenijske vrućice

U liječenju neutropenijske vrućice, hitnog stanja u hematologiji i onkologiji, može se pristupiti na nekoliko načina. Liječenje se razlikuje prema rizičnosti hematoloških bolesnika u domenama izbora, dozi i frekvenciji primjene antibiotskih, antiviralnih i antifungalnih lijekova.

### 9.1. Liječenje niskorizičnih bolesnika

#### 9.1.1. Empirijsko liječenje

U trenutku kada je hematološkom neutropeničnom bolesniku verificirana vrućica, postupanje je odlučno i promptno. Empirijska antibiotska terapija treba se primijeniti odmah, po mogućnosti unutar 60 minuta od verificiranja neutropenijske vrućice, a bolesnik treba biti pod stalnim nadzorom najmanje četiri sata (57). Inicijalni režim empirijskog liječenja predstavlja oralna primjena antibiotika iz skupine fluorokinolona, ciprofloksacina u dozi 750 mg dva puta dnevno ili levofloksacina 750 mg jednom dnevno, a onim bolesnicima koji su uzimali profilaksu fluorokinolonima indicira se primjena antibiotika širokog spektra iz drugih skupina, poput cefepima ili karbapenema. Privremena obustava liječenja antitumorskim lijekovima trebala bi se razmotriti konzilijarno (56, 57). Terapija traje sve do uspostave sindroma mijeloidne rekonstitucije, koju obilježava nalaz broja neutrofila iznad  $0,5 \times 10^9/L$  u krvi, a to može potrajati 4–5 dana nakon inicijacije terapije (66). U niskorizičnih bolesnika infekcija gljivama se ne očekuje, stoga nije opravdano u empirijskom liječenju uključiti antimikotike, niti antimikotičnu profilaksu. Ako se status bolesnika komplicira ili se izolira uzročnik s mjesta infekcije, utoliko je potrebno modificirati terapiju uvodeći beta-laktamski antibiotik širokog spektra, obraćajući posebnu pozornost na zdravstveno stanje bolesnika (56).

Morbiditet niskorizičnih bolesnika s neutropenijskom vrućicom varira s obzirom na podležecu bolest: 8 % u bolesnika koji boluju od solidnih malignih neoplazija, 8,9 % u bolesnika koji boluju od limfoma, a 14,3 % u bolesnika koji boluju od leukemija (55).

### 9.1.2. Liječenje CSF-om

Ne postoji dovoljno informacija i dokaza koji bi ukazivali opravdanost liječenja primjenom čimbenika stimulacija rasta kolonija. IDSA smjernice su protiv liječenja CSF-om, NCCN-ove (Nacionalna sveobuhvatna mreža za rak, prema eng. *National Comprehensive Cancer Network*) smjernice savjetuju nastavak primjene istih samo ako su bolesnici primali navedene lijekove kao profilaksu. ESMO smjernice ne sadrže informacije koje se odnose na niskorizične bolesnike (9, 57).

## 9.2. Liječenje visokorizičnih bolesnika

### 9.2.1. Empirijsko liječenje

Kao i kod niskorizičnih bolesnika, pristup je promptan, a uključuje administraciju antibiotskih lijekova unutar 60 min od verificiranja vrućice neutropeničnih hematoloških bolesnika, međutim postoje razlike u izboru i načinu primjene antibiotika. Sustavnu primjenu kemoterapije trebalo bi privremeno obustaviti, sve dok se bolesnici hemodinamski stabiliziraju, a kliničko stanje poboljša primjenom antibiotika širokog spektra.

Inicijalno se indiciraju antibiotici širokog spektra koji se primjenjuju kao monoterapija, poput cefepima, meropenema, imipenem-cilastatina, piperacilin-tazobaktama i ceftazidima intravenskim putem, a takvom terapijom pokrivena je antibiotska terapija gram-negativnih bakterija, koja između ostalog ciljano djeluje na *P. aeruginosa*. Cefepim se indicira intravenski 2 g svakih osam sati, meropenem 1 g svakih osam sati, imipenem-cilastatin 500 mg svakih šest sati, piperacilin-tazobaktam 4,5 g svakih 6-8 sati i ceftazidim 2 g svakih 8 sati (34, 57). Antibiotici za liječenje VRE ili MRSA-e nisu uključeni u inicijalnu terapiju, a mogu se uključiti tek kada se takav specifičan patogen izolira iz hemokulture, urinokulture ili iz sijela celulitisa, upale pluća, centralnog venskog katetera ili drugih perifernih katetera (34). Postoji mogućnost od razvijanja bakterijske rezistencije, ako se jedan od navedenih antibiotika nastavi primjenjivati kao monoterapija, ali on je manji od mogućnosti u slučajevima kada se koriste dva antibiotika, stoga je potrebno obraćati pažnju na kliničku sliku bolesnika i regresiju vrućice, ili na pogoršanje općeg stanja. U slučaju ako bolesnik ima

zabilježenu tešku alergijsku reakciju na beta-laktamske antibiotike, potrebno ih je zamijeniti klindamicinom i ciprofloksacinom ili aztreonamom uz vankomicin. Privremena obustava liječenja antitumorskim lijekovima također bi se trebala razmotriti konzilijarno (56, 57).

Medijan efektivnosti ovih antibiotika je u visokorizičnih bolesnika pet dana, a ako neutropenijska vrućica traje dulje sumnja se na nekoliko razloga. Prije svega treba obraćati pozornost na mogućnost nastanka bakterijske rezistencije. U tom slučaju potrebno je učiniti antibiogram prema hemokulturi i urinokulturi, a terapiju modificirati sukladno mikrobiološkim rezultatima. Uzročnici su najčešće VRE, koji se liječi linezolidom ili daptomicinom, MRSA, koji se liječi vankomicinom, ESBL (beta-laktamaza proširenog spektra, prema eng. *Extended Spectrum Beta-Lactamase*) gram-negativni štapići kao *E. coli* i *P. aeruginosa*, koji se liječe imipenemom ili meropenemom te bakterije koje proizvode karbapenemazu – *K. pneumoniae*, koja se liječi kolistinom, ili tigeciklinom. U slučaju pojave ili napredovanja hemodinamske nestabilnosti treba učiniti dijagnostičke pretrage radi utvrđivanja sijela infekcije te uvesti empirijsku antimikotsku terapiju (34).

Ako neutropenija i vrućica perzistiraju dulje od 4 do 7 dana, postoji mogućnost da je uzročnik komplikacije gljiva te se u tom slučaju promptno administrira empirijska antimikotska terapija amfotericinom B u režimu 3-5 mg intravenozno (IV) jednom dnevno ili primjenom IV vorikonazola koji će prvog dana administracije biti doziran 6 mg/kg svakih 12 sati, a preostale dane 4 mg/kg svakih 12 sati do povlačenja vrućice i popravka kliničkog stanja. Uzročnici su najčešće *C. albicans* i *Aspergillus spp.* (34).

Centralni venski kateter (CVC) se pri sumnji na infekciju čije je izvorište iz CVC-a zamjenjuje novim, a sa starog katetera je potrebno uzeti mikrobiološke briseve i učiniti antibiogram i prema rezultatima primijeniti antibiotsku terapiju. S obzirom na to da tijekom ovakve infekcije rezultira bakterijemijom i sepsom, ovaj patofiziološki proces je razmjerno kompliciran i protrahiran zbog toga što ga najčešće uzrokuju rezistentne gram-pozitivne i gram-negativne bakterije što utječe na duljinu liječenja i smanjenje preživljenja (57).

Empirijska se terapija može ukinuti ako je bolesnik hemodinamski stabilan i apireksičan dulje od 72 sata, dok neki podaci govore da se terapija može ukinuti nakon 4-5 uzastopnih dana bez vrućice (3, 67).

### 9.2.2. Liječenje CSF-om

Trenutno, po smjericama IDSA-e i ESMO-a ne postoje argumentirani dokazi za liječenje primjenjivanjem CSF-a. NCCN-ove smjernice ukazuju na nastavak primjene CSF-a ako ih je bolesnik primao profilaktički.

## 10. Prognoza

Od uvođenja empirijskog liječenja 70-ih godina prošloga stoljeća morbiditet neutropenijske vrućice se značajno snizio u svih bolesnika čije se liječenje onkološke bolesti komplicira ovim stanjem. Trenutni podaci govore da je morbiditet neutropenijske vrućice ovisan o podležećoj bolesti; iznosi 8 % za bolesnike koji boluju od solidnih malignih tumora, 8,9 % za bolesnike koji boluju od limfoma i 14,3 % za bolesnike koji boluju od leukemija, iako postoje i podaci da morbiditet iznosi 20–30%. Komorbiditeti najčešće diktiraju duljinu i težinu ove komplikacije i utječu na preživljenje. Trenutni podaci govore da je morbiditet neutropenijske vrućice u osoba s jednim komorbiditetom 10,3%, s dva 21,4 %, s tri 38,6 % i sa četiri komorbiditeta 50,6 % (34).

## 11. Zaključak

Iz epidemioloških podataka o ovoj komplikaciji evidentno je da je ona česta u hematoloških bolesnika koji primaju kemoterapiju i bolesnika koji su podvrgnuti transplantaciji hematopoetske koštane srži. Nužno je stratificirati bolesnika u rizičnu skupinu kako bi se stekao uvid u ozbiljnost situacije i kako bi se započelo liječenje (9). Čak i najmanje promjene u kliničkoj slici bolesnika mogu predstavljati početak epizode neutropenijske vrućice, čiji ishod je teško predvidjeti.



## 12. Zahvale

Želio bih zahvaliti određenim osobama koje su mi značajno pomogle u izradi ovog diplomskog rada. Prije svega, želim zahvaliti svojoj mentorici prof. dr. sc. Slobodanki Ostojić-Kolonić na neiscrpnom znanju, vremenu, podršci i savjetima koje je pružala tijekom izrade ovog rada.

Želim se zahvaliti grupi *Pre-pa-rat*, Petru, Luki, Nikoli, Domagoju i Ivanu na neprocjenjivim trenucima koje smo tijekom ovog studija imali priliku iskusiti, na smijehu, dobrom društvu i mnoštvu fotografija i videozapisa.

Ovog rada ne bi bilo da mi podršku nije pružala moja obitelj te zahvaljujem svojim roditeljima Markici i Vinki, svom bratu gitaristi Antoniu i Zenu na kontinuiranoj podršci, zabavi, ljubavi i strpljenju te požrtvornosti koje su imali prema meni, ne samo tijekom svih ovih godina studija, već cijeloga života.

Naposljetku, najviše bih htio zahvaliti Luciji na beskonačnom strpljenju, ljubavi, volji i kompromisu tijekom i prije izrade ovoga rada. Bez nje i njene stručnosti i znanja, podrške i srdačnosti ovaj rad, a i uspjeh ne bi bili mogući u mjeri u kojoj su trenutno. Hvala joj od srca, kao najboljem prijatelju, izvoru inspiracije i svojoj ljubavi!

## 13. Popis literature

1. Kenneth Kaushansk et al. Williams Hematology, 9e. eLS. 2016.
2. Jameson JL; Fauci AS et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. McGraw-Hill. 2018.
3. Bow EJ. Neutropenic Fever Syndromes in Patients Undergoing Cytotoxic Therapy for Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *Semin Hematol* [Internet]. 2009.;46(3):259–68. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminhematol.2009.03.002>
4. Katzung BG. Basic & Clinical Pharmacology. Basic and clinical Pharmacology. 2012.
5. Host I. Pristup liječenju netropenijske vrućice u pacijenata sa zloćudnim bolestima Treatment of neutropenic fever in patients with malignancies. *51(3):347–52.*
6. Khonsary S. Guyton and Hall: Textbook of Medical Physiology. *Surg Neurol Int.* 2017.;
7. Van Sebille YZA, Stansborough R, Wardill HR, Bateman E, Gibson RJ, Keefe DM. Management of Mucositis During Chemotherapy: From Pathophysiology to Pragmatic Therapeutics. *Curr Oncol Rep.* 2015.;17(11).
8. Patel K, West HJ. Febrile Neutropenia. *JAMA Oncol.* 2017.;3(12):1751.
9. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, i ostali. Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2016.;
10. WHO. International Classification of Diseases (ICD-10). *Fam Pract Manag.* 2010.;
11. Ferreira JN, Correia LRBR, Oliveira RM de, Watanabe SN, Possari JF, Lima AFC. Managing febrile neutropenia in adult cancer patients: an integrative review of the literature. *Rev Bras Enferm.* 2017.;70(6):1301–8.
12. Stephens RS. Neutropenic fever in the intensive care unit. U: *Oncologic Critical Care* [Internet]. Springer International Publishing; 2019 [citirano 10. svibanj

- 2021.]. str. 1297–311. Dostupno na: </pmc/articles/PMC7121977/>
13. Gustinetti G, Mikulska M. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update [Internet]. Sv. 7, Virulence. Taylor and Francis Inc.; 2016 [citirano 15. travanj 2021.]. str. 280–97. Dostupno na: </pmc/articles/PMC4871679/>
  14. Çelebi H, Akan H, Akçağlayan E, Üstün C, Arat M. Febrile neutropenia in allogeneic and autologous peripheral blood stem cell transplantation and conventional chemotherapy for malignancies. Bone Marrow Transplant [Internet]. 2000. [citirano 17. travanj 2021.];26(2):211–4. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10918433/>
  15. Penack O, Becker C, Buchheidt D, Christopeit M, Kiehl M, Von Lilienfeld-Toal M, i ostali. Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 Updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO) [Internet]. Sv. 93, Annals of Hematology. Springer Verlag; 2014 [citirano 15. travanj 2021.]. str. 1083–95. Dostupno na: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-014-2086-0>
  16. Guarana M, Nucci M, Nouér SA. Shock and early death in hematologic patients with febrile neutropenia. Antimicrob Agents Chemother. 2019.;63(11):1–8.
  17. Görük M, Dal MS, Dal T, Karakus A, Tekin R, Özcan N, i ostali. Evaluation of febrile neutropenic patients hospitalized in a hematology clinic. Asian Pac J Trop Biomed. 2015.;5(12):1051–4.
  18. Alali M, David MZ, Danziger-Isakov LA, Elmuti L, Bhagat PH, Bartlett AH. Pediatric febrile neutropenia: Change in etiology of bacteremia, empiric choice of therapy and clinical outcomes. J Pediatr Hematol Oncol. 2020.;42(6):E445–51.
  19. Šegulja S, Ružić A, Dujmic D, Baždarić K, Roganović J. Simple predictors of the reoccurrence of severe febrile neutropenia episode: A singlecenter retrospective cohort study in pediatric patients with malignant diseases. Croat Med J. 2019.;60(1):20–5.
  20. Bryan K. 基因的改变 NIH Public Access. Bone. 2014.;23(1):1–7.
  21. Cho SY, Lee HJ, Lee DG. Infectious complications after hematopoietic stem

- cell transplantation: Current status and future perspectives in Korea [Internet]. Sv. 33, Korean Journal of Internal Medicine. Korean Association of Internal Medicine; 2018 [citirano 17. travanj 2021.]. str. 256–76. Dostupno na: [/pmc/articles/PMC5840605/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35840605/)
22. Basile D, Di Nardo P, Corvaja C, Garattini SK, Pelizzari G, Lisanti C, i ostali. Mucosal injury during anti-cancer treatment: From pathobiology to bedside. *Cancers (Basel)*. 2019.;11(6):1–22.
  23. Haque M, Sartelli M, McKimm J, Bakar MA. Health care-associated infections – An overview. *Infect Drug Resist*. 2018.;11:2321–33.
  24. Aronoff DM, Neilson EG. Antipyretics: Mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *Am J Med*. 2001.;111(4):304–15.
  25. Gideon HP, Phuah J, Junecko BA, Mattila JT. Neutrophils express pro- and anti-inflammatory cytokines in granulomas from *Mycobacterium tuberculosis*-infected cynomolgus macaques. *Mucosal Immunol*. 2019.;12(6):1370–81.
  26. Baluch A, Shewayish S. Infections in Neutropenic Cancer Patients. *Infect Neutropenic Cancer Patients*. 2019.;
  27. Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal management of neutropenic fever in patients with cancer. *J Oncol Pract*. 2019.;15(1):19–24.
  28. Yadegarynia D, Fatemi A, Mahdizadeh M, Movahhed RK, Alizadeh MA. Current spectrum of bacterial infections in patients with nosocomial fever and neutropenia. *Casp J Intern Med*. 2013.;4(3):698–701.
  29. Treçarichi EM, Pagano L, Martino B, Candoni A, Di Blasi R, Nadali G, i ostali. Bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* in onco-hematological patients: clinical impact of carbapenem resistance in a multicentre prospective survey. *Am J Hematol* [Internet]. 01. studeni 2016. [citirano 13. travanj 2021.];91(11):1076–81. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27428072/>
  30. Sharma A, Lokeshwar N. Febrile neutropenia in haematological malignancies. *J Postgrad Med*. 2005.;51(5):42–8.
  31. Sonbol MB, Jain T, Firwana B, Hilal T, Deleon T, Murad A, i ostali. Neutropenic diets to prevent cancer infections: Updated systematic review and meta-

- analysis [Internet]. Sv. 9, BMJ Supportive and Palliative Care. BMJ Publishing Group; 2019 [citirano 27. travanj 2021.]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30948447/>
32. Overview of neutropenic fever syndromes - UpToDate [Internet]. [citirano 10. svibanj 2021.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-neutropenic-fever-syndromes>
  33. Akova M, Paesmans M, Calandra T, Viscoli C. A European Organization for Research and Treatment of Cancer-International Antimicrobial Therapy Group Study of secondary infections in febrile, neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2005.;40(2):239–45.
  34. Treatment of neutropenic fever syndromes in adults with hematologic malignancies and hematopoietic cell transplant recipients (high-risk patients) - UpToDate [Internet]. [citirano 09. svibanj 2021.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-neutropenic-fever-syndromes-in-adults-with-hematologic-malignancies-and-hematopoietic-cell-transplant-recipients-high-risk-patients>
  35. Miceli MH, Maertens J, Buvé K, Graziutti M, Woods G, Rahman M, i ostali. Immune reconstitution inflammatory syndrome in cancer patients with pulmonary aspergillosis recovering from neutropenia: Proof of principle, description, and clinical and research implications. *Cancer.* 2007.;110(1):112–20.
  36. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, i ostali. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: Summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica.* 2013.;98(12):1826–35.
  37. Gatta B, LeBlanc TW. Palliative care in hematologic malignancies: a multidisciplinary approach. *Expert Rev Hematol* [Internet]. 2020.;13(3):223–31. Dostupno na: <https://doi.org/10.1080/17474086.2020.1728248>
  38. Diagnostic approach to the adult cancer patient with neutropenic fever - UpToDate [Internet]. [citirano 14. travanj 2021.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-the-adult-cancer->

patient-with-neutropenic-fever

39. Estacio O, Loh Z, Baker A, Chong G, Grigg A, Churilov L, i ostali. Limited utility of routine chest X-ray in initial evaluation of neutropenic fever in patients with haematological diseases undergoing chemotherapy. Intern Med J [Internet]. 01. svibanj 2018. [citirano 14. travanj 2021.];48(5):556–60. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29227565/>
40. Rodrigues FG, Dasilva G, Wexner SD. Neutropenic enterocolitis [Internet]. Sv. 23, World Journal of Gastroenterology. Baishideng Publishing Group Co; 2017 [citirano 14. travanj 2021.]. str. 42–7. Dostupno na: </pmc/articles/PMC5221285/>
41. XrayRisk.com : [Internet]. [citirano 27. travanj 2021.]. Dostupno na: <https://www.xrayrisk.com/calculator/calculator.php>
42. Al-Ward R, Rizvi SA, Hamdi A, Farid S, Sohail MR. 1535. Utility of CT Abdomen in Evaluation of Neutropenic Fever in Patients with Hematological Malignancies. Open Forum Infect Dis [Internet]. 26. studeni 2018. [citirano 14. travanj 2021.];5(suppl\_1):S476–S476. Dostupno na: </pmc/articles/PMC6253469/>
43. Svensson T, Lundström KL, Höglund M, Cherif H. Utility of bronchoalveolar lavage in diagnosing respiratory tract infections in patients with hematological malignancies: are invasive diagnostics still needed? Ups J Med Sci [Internet]. 02. siječanj 2017. [citirano 14. travanj 2021.];122(1):56–60. Dostupno na: </pmc/articles/PMC5361433/>
44. Orenstein R, Wong ES. Urinary Tract Infections in Adults. Am Fam Physician. 01. ožujak 1999.;59(5):1225.
45. Grigg SE, Date P, Loh Z, Estacio O, Johnson DF, Hawkes EA, i ostali. Urine cultures at the onset of febrile neutropenia rarely impact antibiotic management in asymptomatic adult cancer patients. Support Care Cancer [Internet]. 01. travanj 2019. [citirano 14. travanj 2021.];27(4):1223–7. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30259115/>
46. MASCC. MASCC FN Risk Index Score [Internet]. 2015 [citirano 31. ožujak 2021.]. Dostupno na: <https://www.mascc.org/mascc-fn-risk-index-score>
47. MASCC Risk Index for Febrile Neutropenia - MDCalc [Internet]. [citirano 10.

- svibanj 2021.]. Dostupno na: <https://www.mdcalc.com/mascc-risk-index-febrile-neutropenia#use-cases>
48. Carmona-Bayonas A, Gómez J, González-Billalabeitia E, Canteras M, Navarrete A, González ML, i ostali. Prognostic evaluation of febrile neutropenia in apparently stable adult cancer patients [Internet]. Sv. 105, British Journal of Cancer. Br J Cancer; 2011 [citirano 31. ožujak 2021.]. str. 612–7. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21811253/>
  49. Oken MM, Creech RH, Davis TE. Toxicology and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials [Internet]. 01. siječanj 1982. [citirano 31. ožujak 2021.];5(6):649–55. Dostupno na: <https://www.scienceopen.com/document?vid=1125a396-3edb-4eed-9421-39241e862ed3>
  50. Zheng B, Toarta C, Cheng W, Taljaard M, Reaume N, Perry JJ. Accuracy of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) and Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE) scores for predicting serious complications in adult patients with febrile neutropenia: A systematic review and meta-an [Internet]. Sv. 149, Critical Reviews in Oncology/Hematology. Elsevier Ireland Ltd; 2020 [citirano 31. ožujak 2021.]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32244162/>
  51. Guidelines in the Management of Febrile Neutropenia for Clinical Practice [Internet]. [citirano 27. travanj 2021.]. Dostupno na: <https://www.ajmc.com/view/guidelines-in-the-management-of-febrile-neutropenia-for-clinical-practice>
  52. Absolute Neutrophil Count (ANC) - MDCalc [Internet]. [citirano 17. travanj 2021.]. Dostupno na: <https://www.mdcalc.com/absolute-neutrophil-count-anc#why-use>
  53. Medical Definition of Prophylactic [Internet]. [citirano 21. travanj 2021.]. Dostupno na: <https://www.rxlist.com/prophylactic/definition.htm>
  54. Šogorić S. Organizacija zdravstvene zaštite i zdravstvena ekonomika. Zagreb: Medicinska Naklada; 2016.
  55. Treatment and prevention of neutropenic fever syndromes in adult cancer

- patients at low risk for complications - UpToDate [Internet]. [citirano 21. travanj 2021.]. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-neutropenic-fever-syndromes-in-adult-cancer-patients-at-low-risk-for-complications/print?search=Necrotizing-enterocolitis&topicRef=1153&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-neutropenic-fever-syndromes-in-adult-cancer-patients-at-low-risk-for-complications/print?search=Necrotizing-enterocolitis&topicRef=1153&source=see_link)
56. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, i ostali. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America [Internet]. Sv. 52, Clinical Infectious Diseases. Oxford University Press; 2011 [citirano 21. travanj 2021.]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21258094/>
  57. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, i ostali. 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.;
  58. Prophylaxis of infection during chemotherapy-induced neutropenia in high-risk adults - UpToDate [Internet]. [citirano 21. travanj 2021.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/prophylaxis-of-infection-during-chemotherapy-induced-neutropenia-in-high-risk-adults>
  59. Garnica M, Nouér SA, Pellegrino FLPC, Moreira BM, Maiolino A, Nucci M. Ciprofloxacin prophylaxis in high risk neutropenic patients: Effects on outcomes, antimicrobial therapy and resistance. BMC Infect Dis [Internet]. 31. srpanj 2013. [citirano 21. travanj 2021.];13(1):356. Dostupno na: </pmc/articles/PMC3729823/>
  60. Prophylaxis of invasive fungal infections in adults with hematologic malignancies - UpToDate [Internet]. [citirano 21. travanj 2021.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/prophylaxis-of-invasive-fungal-infections-in-adults-with-hematologic-malignancies>
  61. Prevention of viral infections in hematopoietic cell transplant recipients - UpToDate [Internet]. [citirano 21. travanj 2021.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/prevention-of-viral-infections-in-hematopoietic-cell-transplant-recipients>



62. Truong J, Lee EK, Trudeau ME, Chan KKW. Interpreting febrile neutropenia rates from randomized, controlled trials for consideration of primary prophylaxis in the real world: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Sv. 27, Annals of Oncology. Oxford University Press; 2016 [citirano 26. travanj 2021.]. str. 608–18. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26712901/>
63. Moody K, Charlson ME, Finlay J. The neutropenic diet: What's the evidence? J Pediatr Hematol Oncol [Internet]. prosinac 2002. [citirano 27. travanj 2021.];24(9):717–21. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12468911/>
64. Wolfe HR, Sadeghi N, Agrawal D, Johnson DH, Gupta A. Things we do for no reason: Neutropenic diet. J Hosp Med [Internet]. 01. kolovoz 2018. [citirano 27. travanj 2021.];13(8):573–6. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29813139/>
65. Argilés JM. Cancer-associated malnutrition. Eur J Oncol Nurs [Internet]. 2005. [citirano 27. travanj 2021.];9(SUPPL. 2). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16437757/>
66. Pagano L, Caira M, Nosari A, Rossi G, Viale P, Aversa F, i ostali. Etiology of febrile episodes in patients with acute myeloid leukemia: Results from the hema e-Chart registry. Arch Intern Med [Internet]. 12. rujan 2011. [citirano 29. travanj 2021.];171(16):1502–3. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21911638/>
67. Aguilar-Guisado M, Espigado I, Martín-Peña A, Gudiol C, Royo-Cebrecos C, Falantes J, i ostali. Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. Lancet Haematol [Internet]. 01. prosinac 2017. [citirano 09. svibanj 2021.];4(12):e573–83. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29153975/>

## 14. Životopis

Rođen sam 23.01.1997. godine u Zagrebu, gdje sam završio i svoje srednjoškolsko obrazovanje u Gimnaziji Lucijana Vranjanina (prirodoslovno–matematički smjer). Za vrijeme osnovnoškolskog i srednjoškolskog obrazovanja osvajao sam brojna natjecanja u plivanju i veslanju, u kojima sam bio i državni prvak.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci upisujem 2015./2016. godine. Bio sam volonter u Centru za Autizam Rijeka. U akademskoj godini 2016./2017. prebacujem se na drugu godinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Od 2016. do 2021. godine radio sam kao demonstrator na Zavodu za anatomiju. Tijekom studija prisustvovao sam brojnim kongresima i radionicama. U srpnju i kolovožu 2020. godine imao sam priliku raditi i učiti na uređaju za magnetsku rezonanciju snage 3 T u Croatia poliklinici. U 2021. godini bio sam angažiran u radu pozivnog centra Nastavnog zavoda za javno zdravstvo dr. Andrija Štampar. U ožujku i travnju 2021. godine imao sam priliku učiti i raditi na postaji za brze antigenske testove na SARS-CoV-2 u Zračnoj luci Franjo Tuđman u Zagrebu.

Interesiraju me područja hematologije, onkologije, radiologije i anestezije.