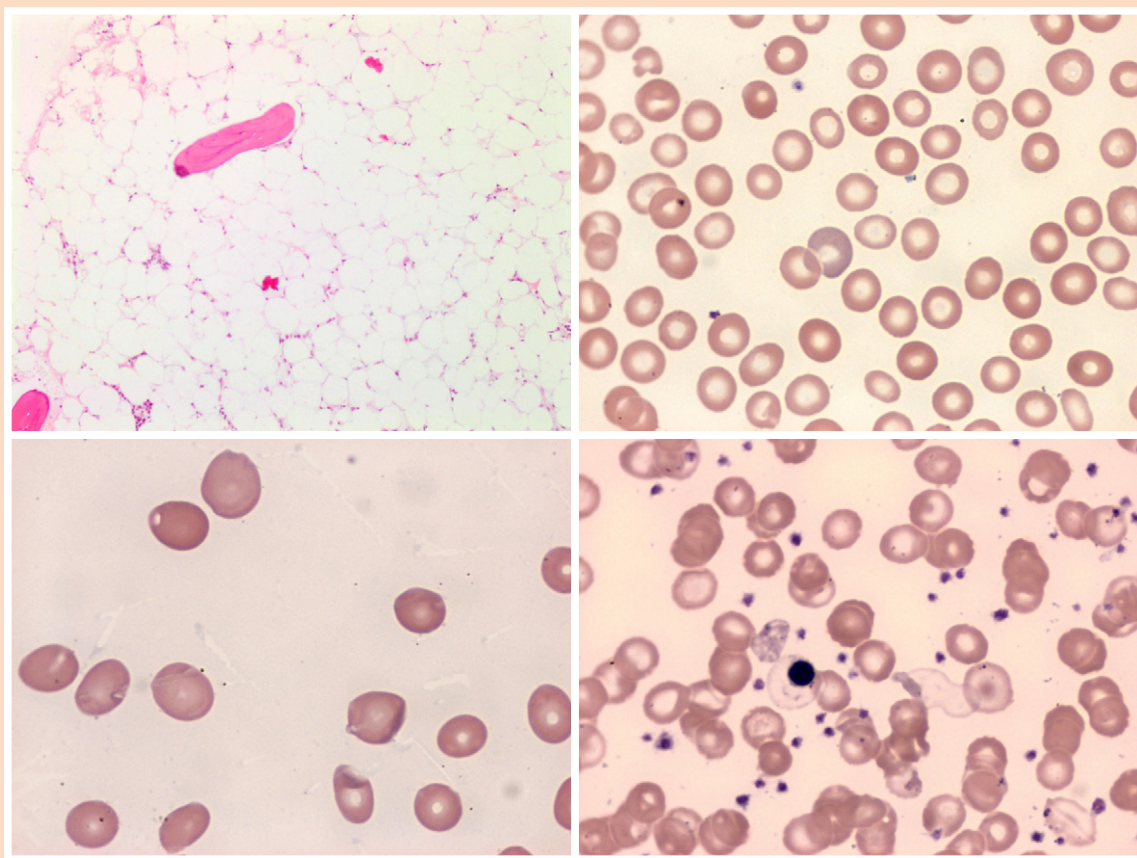


Studen 2018.

ISSN 1847-2273 (tiskana inačica)
ISSN 2584-7244 (mrežna inačica)

Bilten Krohema

Glasilo Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti KROHEM



Volumen 10., Broj 2.

Krohema

Impresum

Bilten Krohema
Glasilo Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti KROHEM
Volumen 10., Broj 2., Studeni 2018.

ISSN 1847-2273 (tiskana inačica)
ISSN 2584-7244 (mrežna inačica, on-line)

Nakladnik:

Hrvatska kooperativna grupa za hematološke bolesti KROHEM

Za nakladnika:

Igor Aurer

Glavni urednik:

Dražen Pulanić

Tajnica Uredništva:

Lana Desnica

Uredništvo:

Srdana Čulić, Ivan Host, Inga Mandac Rogulj, Vlatka Periša, Mario Piršić

Tajnica KROHEM-a:

Dijana Perčin

Autori tekstova:

Igor Aurer	Damir Nemet
Sandra Bašić Kinda	Steven Živko Pavletić
Josip Batinić	Zinaida Perić
Andrej Belančić	Vlatka Periša
Ivana Bertović	Duška Petranović
Lana Desnica	Dražen Pulanić
Magdalena Grce	Ena Ranković
Marija Ivić	Jelena Roganović
Antonija Jurak Begonja	Antonela Samardžić
Rajko Kušec	Jasminka Sinčić-Petričević
Inga Mandac Rogulj	Marijo Vodanović
Marko Martinović	Radovan Vrhovac
Hana Matijaca	Anamarija Vrkljan
Zdravko Mitrović	Renata Zadro

Uputa suradnicima:

Materijali se šalju na adresu uredništva „Bilten Krohema“, Buzinski prilaz 10, 10 010 Zagreb, u elektronskom i tiskanom obliku, te obvezno i na adresu E-pošte urednika dpulanic@yahoo.com

Objavljeni tekstovi predstavljaju stav autora i Uredništvo se ne mora slagati s iznešenim mišljenjima.

Svi dosadašnji brojevi Biltene Krohema u potpunosti su dostupni su na web stranicama KROHEM-a: www.krohem.hr

Opis slika na naslovnici:

Patohistološka slika biopsije kosti bolesnika s aplastičnom anemijom, ustupljena je i priređene ljubaznošću dr. sc. Ivane Ilić, Klinički zavod za patologiju i citologiju, KBC Zagreb. Citološke slike bolesnika s različitim oblicima anemije (sideropenična anemija, megaloblastična anemija, talasemija), ustupljene su i priređene ljubaznošću dr. sc. Koraljke Gjadrov Kuveždić i dr. sc. Sunčice Ries, Klinički zavod za patologiju i citologiju, KBC Zagreb.

Sadržaj

Igor Aurer: Uvodnik	2
Damir Nemet: Zaklada KROHEM-a dodijelila Godišnju nagradu Zaklade i nove stipendije za doktorske studije	3
Igor Aurer: Novosti u konsenzusu o sustavnom liječenju limfoma	6
Marko Martinović: Praćenje bolesnika u postupku liječenja multiplog mijeloma	7
Dražen Pulanić, Josip Batinić, Sandra Bašić Kinda: Amiloidoza lakih lanaca	10
Jelena Roganović: Kasne posljedice liječenja pedijatrijske neoplazme	13
Dražen Pulanić, Marijo Vodanović, Inga Mandac Rogulj, Ena Ranković, Antonela Samardžić: Nova radna skupina KROHEM-a – Radna skupina za benigne hematološke bolesti	18
Duška Petranović, Andrej Belančić: Anemija kao prognostički čimbenik ishoda različitih bolesti i stanja	19
Renata Zadro: Laboratorijsko praćenje tijekom liječenja emicizumabom: da ili ne?	23
Hana Matijaca: Direktni oralni antikoagulantni lijekovi i kirurški zahvati	25
Ena Ranković, Dražen Pulanić: Trombotična mikroangiopatija povezana s transplantacijom	28
Ivana Bertović, Antonija Jurak Begonja: Regulacija megakariopoeze i trombopoeze	31
Zdravko Mitrović, Anamarija Vrkljan, Marija Ivić, Rajko Kušec: Klinička i hematološka obilježja bolesnika s esencijalnom trombocitemijom i kalretikulin (CALR) mutacijom	34
Vlatka Periša, Jasminka Sinčić-Petričević: Klinička praksa primjene granulocitnih faktora rasta u Kliničkom bolničkom centru Osijek	36
Dražen Pulanić, Lana Desnica, Zinaida Perić, Antonela Samardžić, Magdalena Grce, Radovan Vrhovac, Steven Živko Pavletić: Zagreb - središte kronične bolesti presatka protiv primatelja početkom studenoga 2018.	41
Vlatka Periša: Kalendar predstojećih hematoloških skupova	42

Uvodnik

Drage kolegice i kolege, članice i članovi KROHEM-a!

Ponovno me zapala dužnost pisanja uvodnika. Što ima novoga? Zapravo, ne baš tako malo toga. Imamo novi statut. Imamo i novu upravu koju sada čine voditelji radnih skupina. Imamo i novu Radnu skupinu za benigne hematološke bolesti koju vodi doc. dr. sc. Dražen Pulanić (inače glavni urednik Biltena Krohema) i koja već na ovaj sastanak dolazi s poprilično ambicioznih projekata.

Proljetni sastanak u Vukovaru je bio vrlo uspješan. Odvojeni sastanci radnih skupina u četvrtak popodne su se pokazali kao odlična ideja, članovi su bili vrlo zadovoljni njima. Isplanirali smo puno zanimljivih istraživačkih projekata, no, po običaju, imamo malo problema kad planove treba početi ostvarivati. Većina nas je bila zadovoljna omjerom stručnih i sponzoriranih predavanja kao i njihovom kvalitetom, a naši suradnici iz farmaceutskih tvrtki su pokazali razumijevanje za ograničenje trajanja satelitskih simpozija, tako da ćemo nastaviti u istom ritmu. Naposljetku, lokacija sastanka se, usprkos manjim poteškoćama u osiguravanju smještaja svim zainteresiranima, pokazala kao pun pogodak!

Uspjeh sastanaka KROHEM-a donosi i probleme. Kako rastemo, tako postaje sve teže naći lokacije za sastanke. Treba moći smjestiti stotinjak sudionika, trebaju biti dostupne tri dvorane za četvrtak popodne i jedna velika za petak i subotu (po mogućnosti i koja manja za dodatne sastanke), do njega se iz svih dijelova Hrvatske treba moći doći u razumnom roku i po razumnoj cijeni i naposljetku mjesto, zbog pravila farmaceutskih tvrtki, ne smije biti preturističko (bilo bi naime nemoralno da se zdravstveni djelatnici provode na njihov račun). Tako smo na žalost

morali odustati od jesenskog sastanka u Daruvaru (hotel zauzet osobama na rehabilitaciji u toplicama), Požege, Karlovca, Siska (nema dovoljno velikog hotela)... i odlučili se za Tuhelj. Iako hotel u kojem smo smješteni ima odgovarajuće dopusnice Ministarstva i Udruge originatorskih farmaceutskih tvrtki, jednoj tvrtki čak ni to nije bilo dovoljno pa njenih predstavnika neće biti. To se nekad zvalo "biti papskiji od Pape".

Što nas čeka u Tuhelju? U četvrtak popodne ponovno odvojeni radni sastanci radnih skupina, u petak i subotu stručni program koji će, čini se, ovaj put uključivati veći broj prijedloga novih istraživačkih projekata te u subotu nakon dužeg vremena ponovno simpozij "Marin Nola" u organizaciji Radne skupine za hematopatologiju. Počasni gost i predavač će biti Prof. dr. Daphne de Jong iz Amsterdama, predsjednica Europskog hematopatološkog društva. Satelitski program u petak i subotu će biti organiziran u skladu s novom preporukom UO KROHEM-a po kojoj nitko, pa čak ni predsjednik, ne bi smio imati više od dva sponzorirana predavanja. To će, nadam se, doprinijeti aktivnom sudjelovanju većeg broja članova, a bit će i zanimljivije nego da stalno za govornicom gledamo ista lica.

U nadi da ću vas uskoro moći izvijestiti o većem broju prezentacija KROHEM-a prikazanih na važnim međunarodnim hematološkim kongresima i publikacijama objavljenim u eminentnim svjetskim časopisima, želim vam dobrodošlicu u Tuhelj, puno kvalitetnih predavanja, izmjene mišljenje, briljantnih znanstvenih ideja i ugodno druženje s kolegama!

Vaš predsjednik KROHEM-a
Prof. dr. sc. Igor Aurer

Zaklada KROHEM-a dodijelila Godišnju nagradu Zaklade i nove stipendije za doktorske studije

Prof. dr. sc. Damir Nemet

Upravitelj Zaklade



Zaklada Hrvatske Kooperativne grupe za hematološke bolesti ove je godine po prvi puta dodijelila GODIŠNJU NAGRADU ZAKLADE za izvrsnost i znanstvena i stručna postignuća u području hematologije. Upravno vijeće Zaklade je 23. ožujka 2018. raspisalo natječaj za dodjelu Godišnje nagrade Zaklade za 2017. godinu. Godišnja nagrada Zaklade sastoji se od plakete, diplome i novčanog iznosa od 25.000,00 kn.

Na natječaj su u zadanom roku pristigla tri prijedloga kandidata za nagradu: **Marko Lucijanić**, Klinička bolnica Dubrava, **Zinaida Perić**, KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu i **Dražen Pulanić**, KBC Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,

Upravno vijeće Zaklade je imenovalo Povjerenstvo za provedbu natječaja i izradu prijedloga za dodjelu Nagrade u sastavu: prof. dr. sc. Antica Duletić Načinović, prof. dr. sc. Branimir Jakšić, prof. dr. sc. Nives Jonjić, prof. dr. sc. Damir Nemet i prof. dr. sc. Slobodanka Ostojić Kolonić

Povjerenstvo nije imalo lagan zadatak obzirom da se u sva tri prijedloga radilo o vrlo kvalitetnim kandidatima koji su svojim radom ostvarili značajne rezultate.

Povjerenstvo se u svom radu koristilo sljedećim kriterijima i metodologijom:

- Publicistička aktivnost
 - scijentometrijska analiza - godine 2017. i 2016.
 - MEDLINE – ukupni broj radova s područja hematologije
 - ukupni impakt faktor svih radova pristupnika
 - ukupni impakt prema udjelu pristupnika u svim radovima
 - ukupni impakt projektne skupine GvHD i pojedinačni impakt pristupnika za sve radove
 - WoS – citati hematoloških radova i kongresnih sažetaka pristupnika
- Voditeljstvo znanstvenog projekta i rezultati

- Edukativne aktivnosti koje proizlaze iz djelokruga rada
- Organizacija međunarodnog znanstvenog skupa
- Međunarodna suradnja
- Stručni doprinos u vidljivom unaprjeđenju skrbi o bolesnicima.

Iz prethodnog učinjena je procjena:

- doprinosa hrvatskoj hematologiji
- utjecaja na znanstvenu i stručnu atmosferu u hrvatskoj hematologiji
- afirmacije hrvatske hematologije u svijetu.

Nakon vrlo detaljnog razmatranja postignuća i doprinosa pojedinog kandidata scientometrijskim metodama ali i procjenom općeg doprinosa kandidata hrvatskoj hematologiji i njenoj afirmaciji u svijetu, Povjerenstvo je na sjednici održanoj 9. svibnja 2018. jednoglasno donijelo preporuku, a Upravno vijeće Zaklade je na temelju toga donijelo Odluku, da se Godišnja nagrada Zaklade dodijeli:

DRAŽENU PULANIĆU i Timu za liječenje cGvHD i kasnih komplikacija transplantacije matičnih stanica KBC Zagreb.

Kratko obrazloženje Odluke:

Doc. dr. sc. Dražen Pulanić je jedan od inicijatora i voditelj velikog multidisciplinarnog Tima za kroničnu bolest presatka protiv primatelja (cGvHD) i dugotrajnih komplikacija nakon transplantacije alogenih krvotvornih matičnih stanica u Kliničkom bolničkom centru Zagreb. Organizacija i djelovanje ovakvog tima prvorazredni je primjer multidisciplinarnog pristupa istraživanju jednog problema i kao takav jedan od rijetkih primjera i u Europi. Iz obrazloženja prijedloga za nagradu vidljivo je da se radi o sveobuhvatnom i najpotpunijem doprinosu hrvatskoj hematologiji i njenoj afirmaciji u svijetu obzirom da je zadovoljeno više kriterija, a to su: značajna znanstvena publicistička aktivnost kandidata i članova tima kojeg je voditelj, što je očito iz broja i

vrste objavljenih radova i velikog broja kongresnih priopćenja, voditeljstvo i rezultati znanstvenog projekta iz istog područja, doprinos edukaciji u zemlji i inozemstvu, organizacija međunarodnih znanstvenih skupova, ostvarenje vrlo intenzivne i produktivne međunarodne suradnje te stručni doprinos koji se očituje u unaprjeđenju skrbi o bolesnicima. Aktivnostima doc. Pulanića kao voditelja Tima za cGvHD i dugotrajne komplikacije nakon transplantacije KBC Zagreb hrvatski transplantacijski program i hrvatska hematologija zauzela je značajno mjesto u Europi u ovom području, a djelovanje Tima služi kao primjer kvalitetnog stručnog i znanstvenog pristupa jednom medicinskom problemu te je uvelike utjecalo na znanstvenu i stručnu atmosferu

u hrvatskoj hematologiji.

Upućujemo velike čestitke doc. dr. sc. Draženu Pulaniću i Timu za liječenje cGvHD i kasnih komplikacija transplantacije matičnih stanica KBC Zagreb.

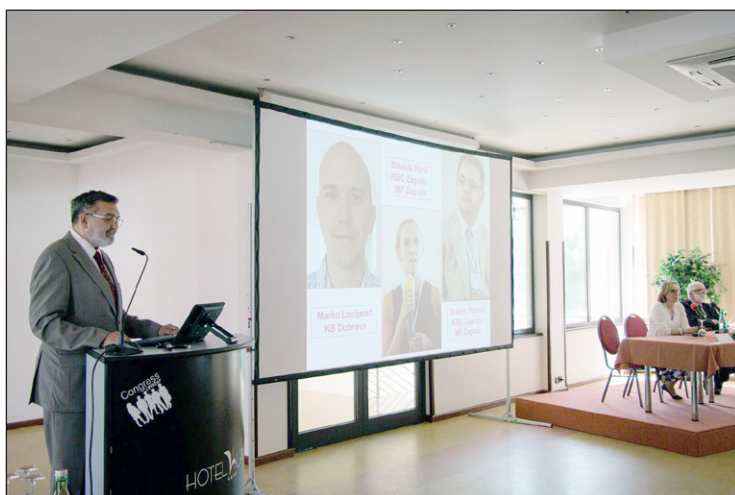
Zaklada također odaje **PRIZNANJE** izvanrednim mladim liječnicima i znanstvenicima dr. sc. Marku Lucijaniću i dr. sc. Zinaidi Perić čija cjelokupna znanstvena i stručna aktivnost predstavlja vrlo vrijedan doprinos hrvatskoj i svjetskoj hematologiji s velikim potencijalom za dugoročni osobni napredak i utjecaj na napredak hrvatske hematologije. Očekujemo njihove prijave na sljedećim natjecajima Zaklade i želimo im puno uspjeha kao budućim laureatima Zaklade.



Slika 1. Diploma Godišnje nagrade Zaklade za 2017. godinu.



Slika 2. Plaketa Godišnje nagrade Zaklade.



Slika 3. i 4. Upravitelj Zaklade prof. dr. sc. Damir Nemet predstavlja kandidate za dodjelu Godišnje nagrade Zaklade.



Slika 5. Prof. dr. sc. Damir Nemet dodjeljuje diplomu i plaketu Godišnje nagrade Zaklade dobitniku doc.dr.sc. Draženu Pulaniću.



Slika 6. Dobitnik Godišnje nagrade Zaklade doc. dr.sc. Dražen Pulanić i Upravitelj Zaklade prof. dr.sc. Damir Nemet.

Dodjela stipendija za doktorske studije

Zaklada je za školsku godinu 2017./2018. dodijelila četiri stipendije za pohađanje doktorskih studija na medicinskim i srodnim fakultetima u Republici Hrvatskoj. Ove godine je Zaklada dodijelila za školsku godinu 2018./2019. tri stipendije za doktorske studije.

Dobitnici stipendija su: **Petra Bubalo**, dr.med., Zavod za hitnu medicinu Zagrebačke županije, mentor prof.dr.sc. Silva Zupančić Šalek; **Ida Hude Dragičević**, dr.med., Klinički bolnički centar Zagreb, mentor prof.dr.sc. Igor Aurer i **Marin Međugorac**, dr.med., Klinička bolnica „Sveti Duh“, mentor prof. dr.sc. Rajko Kušec.

Želimo dobitnicima stipendija puno uspjeha u doktorskom studiju i kasnijem znanstvenom radu.

Zahvala podupirateljima Zaklade

Zaklada zahvaljuje farmaceutskim kompanijama i pojedincima za svesrdnu potporu Zakladi u 2017. godini što je omogućilo ostvarivanju ciljeva Zaklade u 2018. godini za obrazovanje liječnika i drugih stručnjaka koji djeluju u području dijagnostike i liječenja hematoloških bolesti te poticanje bazičnih i kliničkih istraživanja i izvrsnosti u području hematologije. To su:



Takeda Pharmaceuticals
Croatia d.o.o.



Celgene Pharmaceuticals
Croatia d.o.o



AbbVie Pharmaceuticals d.o.o.



Roche d.o.o. Hrvatska

- Steven Živko Pavletić
- Slobodanka Ostojić Kolonić
- Drago Batinić
- Martina Morić Perić
- Marko Lucijanić
- Marin Međugorac
- Ida Hude Dragičević
- Ivana Horvat
- Zrinko Šalek
- Petra Bubalo

Kako bi Zaklada i dalje uspješno obavljala svoju plemenitu zadaću pozivamo sve članove KROHEM-a i sve kojima je na srcu napredak hrvatske hematologije da svojom aktivnošću i donacijama pomognu rad Zaklade.

Novosti u konsenzusu o sustavnom liječenju limfoma

Prof. dr. sc. Igor Aurer

*Zavod za hematologiju Klinika za unutarnje bolesti KBC Zagreb i
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu*

Na sastanku Radne skupine za limfome i plenarnom sastanku KROHEM-a održanog u Vukovaru od 10. do 12.5. 2018. godine, usvojene su manje promjene u preporukama za sustavno liječenje limfoma. Zbog financijskih ograničenja neke od njih na žalost nisu još uvijek provodive, no naveli smo ih jer HZZO sve više inzistira da se lijek prije uvrštavanja na listu lijekova mora naći u smjernicama.

Kod liječenja bolesnika s indolentnim B-limfomima, kemoterapiju treba kombinirati s imunoterapijom, protu-CD20 monoklonskim protutijelima, bez obzira na liniju liječenja i trajanje odgovora. Za folikularne limfome u prvoj liniji liječenja i u ranom relapsu je monoklonsko protutijelo izbora obinutuzumab. U bolesnika, koji takvom terapijom postignu barem parcijalnu remisiju, bi terapiju održavanja trebalo provoditi obinutuzumabom, svaka 2 mjeseca tijekom 2 godine. Terapija održavanja je korisna i nakon uvodne terapije temeljene na bendamustinu kao i u ne-folikularnih indolentnih nodalnih B-limfoma. Bolesnike, koji su u progresiji manje od 6 mjeseci od završetka dvije linije imunokemoterapije, bi trebalo liječiti inhibitorima fosfoinozitol-3 kinaze (PI3K) od kojih je za sada registriran idelalisib. Ibrutinib je terapija izbora za bolesnike u relapsu ili s refraktornim limfoplazmocitoidnim limfomom, odnosno Waldenströmovom makroglobulinemijom, koji nisu pogodni za liječenje imunokemoterapijom.

Monoterapija rituksimabom nakon čega slijedi terapija održavanja je prihvatljiva alternativa splenektomiji kao prva linija liječenja spleničkog limfoma marginalne zone.

Što se limfoma plaštenih stanica tiče, u starijih bolesnika dobrog općeg stanja s agresivnom bolešću, može se u uvodnoj terapiji R-CHOP alterirati s kombinacijom rituksimaba, deksametazona i visokih doza citarabina (R-HAD). Bez obzira na uvodnu terapiju i ATKS, bolesnici koji su najmanje u PR, trebaju dobivati terapiju održavanja rituksimabom svaka 2 mjeseca najmanje 3 godine, a po mogućnosti do progresije ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Kod bolesnika, koji su progredirali pod terapijom održavanja rituksimabom, a postigli su remisiju, tre-

ba razmotriti terapiju održavanja talidomidom ili lenalidomidom. Kombinacija ibrutiniba i rituksimaba je terapija izbora bolesnika u ranom relapsu nakon dvije (eventualno jedne) linije imunokemoterapije. Alternativa je lenalidomid + rituksimab, a u onih koji na to ne odgovaraju, treba razmotriti liječenje venetoklaksom.

Preporuke za liječenje B-velikostaničnog limfoma (B-LCL) se nisu značajnije mijenjale. U bolesnika, koji su rezistentni na najmanje dvije linije liječenja, treba razmotriti primjenu piksantrona s ili bez rituksimaba. Neregistrirane terapijske opcije za mlađe bolesnike zadovoljavajućeg općeg stanja s rezistentnom bolešću uključuju primjenu alternativnih imunokemoterapijskih protokola u kombinaciji s brentuksimab vedotinom za CD30+ B-LCL, lenalidomidom (bez obzira na stanicu podrijetla) ili polatuzumabom te terapiju CAR-T stanicama. Profilaksu širenja B-LCL u središnji živčani sustav u bolesnika povećanog rizika treba provoditi s najmanje dva ciklusa metotreksata u dozi od najmanje 3 g/m² s ili bez intratekalne primjene MTXa uz uobičajenu imunokemoterapiju.

Brentuksimab vedotin je lijek izbora za liječenje bolesnika s kožnim CD30+ T-NHL rezistentnim na najmanje jednu sustavnu terapiju. Indiciran je i u terapiji održavanja nakon (ili prije) ATKS u bolesnika u PR nakon 2. linije kemoterapije za klasični Hodgkinov limfom (cHL) u kojih nije moguće ozračiti područje s aktivnom bolešću te eventualno onih koji su u relapsu bili u stadiju IV. Inhibitori PD1, za sada su registrirani nivolumab i pembrolizumab, su indicirani u liječenju bolesnika s cHL koji nisu izliječeni s dvije linije kemoterapije i brentuksimab vedotinom. Bolesnike s HL tipa nodularne limfocitne predominacije u stadiju II treba liječiti s 3 ciklusa R-CHOPa i zračenjem zahvaćenog područja.

Što se starijih bolesnika tiče, krhkima i onima starijima od 80-85 godina s B-LCL i sličnim bolestima treba davati miniCHOP ili miniCEOP, a bolesnicima starijima od 85 godina s indolentnim B-NHL nema smisla davati terapiju održavanja.

Praćenje bolesnika u postupku liječenja multiplog mijeloma

Dr. sc. Marko Martinović

Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti,
KB Merkur, Zagreb

Radi pravodobne procjene učinka liječenja, te razvoja komplikacija i liječenja i multiplog mijeloma, procjena stanja bolesnika bi se trebala učiniti prije svakog terapijskog ciklusa prema donjoj tablici (1).

Baseline and follow-up tests for response assessment in multiple myeloma using IMWG consensus criteria

	Every response assessment timepoint (every cycle)	If electrophoresis shows no measurable protein	At suspected CR	At suspected progression (clinical or biochemical)
SPEP (serum M-spike ≥ 1 g/dL ^[1])*	X	◇◇	X	X
Serum immunofixation (any)	◇◇	X	X	X
UPEP (urine M-spike ≥ 200 mg/24 hours)	X	◇◇	X	X
Urine immunofixation (any)	◇◇	X	X	◇◇
Serum FLC				
Serum M-spike < 1 g/dL, urine M-spike < 200 mg/24 hours, but involved immunoglobulin FLC is ≥ 10 mg/dL	X	◇◇	X	X
Any	◇◇	◇◇	X	X
Bone marrow aspirate/biopsy				
Serum M-spike, urine M-spike, or involved immunoglobulin FLC not meeting above criteria but bone marrow plasma cell percentage $\geq 30\%$	X (to be done every three or four cycles till a plateau or complete response, or as clinically indicated and then at suspected progression)	◇◇	X	◇◇
Any	◇◇	◇◇	X	◇◇
Plasmacytoma (PET imaging)				
Serum M-spike, urine M-spike, involved Ig FLC or bone marrow not meeting above criteria, but at least one lesion that has a single diameter of ≥ 2 cm	X (to be done every three or four cycles till a plateau or complete response, or as clinically indicated, and then at suspected progression)	◇◇	X	◇◇
Any	◇◇	◇◇	X	◇◇
Hemoglobin, serum calcium, creatinine (any)	X	◇◇	◇◇	X

IMWG: International Myeloma Working Group; CR: complete response; SPEP: serum protein electrophoresis; UPEP: urine protein electrophoresis; FLC: free light chain; X: test performed; ◇◇: test not performed.

* A baseline M-spike of ≥ 0.5 g/dL is acceptable if very good partial response or higher is the response endpoint to be measured and in situations where progression-free survival or time to progression are the endpoints of interest.

1. Praćenje tijekom liječenja

Prije svakog novog ciklusa liječenja potrebno je pri pregledu pacijenta analizirati simptome i znakove multiplog mijeloma vezane uz anemiju, infekciju, hiperkalcemiju, koštanu bolest, prisustvo ekstraplazmarnog plazmocitoma, potencijalne simptome koji ukazuju na nuspojave u liječenju, te duboku vensku trombozu. Cilj je laboratorijske obrade prepoznati i pratiti moguću anemiju, hiperkalcemiju, bubrežnu insuficijenciju, infekciju. Značaj obrade pri svakom novom ciklusu liječenja jest pravodobna modifikacija doza lijekova ili protokola liječenja, te prepoznavanje rezistentne bolesti radi transplantacije.

Metoda praćenja smanjenja, stabilnosti ili povećanja tumorske mase ovisi o inicijalnim nalazima pri prvoj (dijagnostičkoj) obradi pacijenta.

- **Mjerljiv M-protein (≥ 10 g/L)**
 - prati se prije svakog novog terapijskog ciklusa metodom elektroforeze serumskih proteina
 - kod pacijenata koji imaju mijelom IgG kapa tipa i liječe se daratumumabom potreban je oprez pri interpretaciji nalaza radi moguće detekcije daratumumaba uz endogeni M-protein (otežano je odrediti kompletni odgovor te progresiju bolesti)
- **Nemjerljiv M-protein, mjerljivi serumski slobodni laki lanci (≥ 100 mg/L)**
 - prate se prije svakog novog terapijskog ciklusa
- **Niti je mjerljiv M-protein niti serumski slobodni laki lanci**, a kriterij za početak liječenja su ili $\geq 10\%$ klonalnih plazma stanice detektiranih analizom aspirata/biopsata koštane srži ili solitarni plazmocitom te barem jedan od kriterija: hiperkalcemija, anemija, barem jedna osteoliza (Rtg, CT, PET/CT, MR) te oštećenje bubrega (za koje je jasno dokazano da se radi o utjecaju monoklonskog proteina odnosno lakih lanaca ili samih plazma stanica, a ne komorbiditeta)
 - aspiracije/biopsije koštane srži svaka 3 do 4 terapijska ciklusa do potpunog odgovora, učestalost ovisi o kliničkim parametrima (Hgb, Ca, kreatinin), kod oporavka se može produljiti do planiranog završetka određenog broja ciklusa
 - mogućnost PET/CT

- **Plazmocitom bez M-proteina/mjerljivih serumskih slobodnih lakih lanaca**

- PET/CT svaka 3 do 4 terapijska ciklusa do potpunog odgovora, uz uvjet da je pri inicijalnoj obradi postojao barem jedan PET/CT metabolički aktivan fokus promjera ≥ 2 cm

- **Mijelomski bubreg** – zaseban su problem pacijenti s dominantnim bubrežnim oštećenjem uzrokovanim multiplim mijelomom: progresija ili stabilna bolest može promaknuti ako se rade samo kontrole M- proteina i lakih lanaca, a nalaz elektroforeze proteina u mokraći je teže dostupan i znatno se dulje čeka nalaz. U hrvatskim uvjetima je možda primjerenije raditi na početku svakog ciklusa liječenja analizu proteinurije, albuminuriju, omjer albumina i kreatinina u običnom uzorku urina jer se nalazi ovih pretraga dobiju istog dana. Ako je moguće, u ovoj skupini pacijenata treba odrediti i nalaz fosfora u serumu - kod proksimalne tubulopatije uzrokovane lakim lancima očuvana je glomerularna filtracija, a zbog poremećene reapsorpcije dolazi do razvoja Fanconi sindroma obilježenog hipofosfatemijom i normoglikemičnim glikozurijom.

2. Odgovor na liječenje

- u situaciji kada hematolog procjenjuje da je liječenjem postignut kompletni odgovor (CR) potrebno je učiniti nalaze elektroforeze serumskih proteina, imunofiksaciju seruma i urina, elektroforezu 24-satnog urina, te ako nalazi budu uredni aspiraciju i biopsiju koštane srži
- sumnja na progresiju se postavlja kod pada razine Hgb, porasta M-proteina/serumskog Ca/ kreatinina - potrebno je učiniti nalaze elektroforeze serumskih proteina, imunofiksaciju seruma i urina, te radiološku obradu pri sumnji na nove osteolize
 - aspiracija i biopsija koštane srži nisu obavezne, rade se u slučaju dvojbenih nalaza (npr. etiologije citopenije) te pri citogenetskoj analizi

3. Praćenje nakon završetka linije liječenja

- **klinički relaps** – ponovna pojava jednog ili više od simptoma CRAB (hiperkalcemija, progresija ili novonastala bubrežna insuficijencija, sniženje razine Hgb, nove koštane promjene), pojava novih mekotkivnih plazmocitoma ili povećanje postojećih plazmocitoma ili osteoliza za 50%

- **biokemijski relaps (pacijent nema simptome kliničkog relapsa)**
 - udvostručenje M-proteina u 2 uzastopna mjerenja unutar 2 mjeseca ili
 - porast serumske razine M –proteina za ≥ 10 g/L ili ≥ 500 mg u 24 – satnom urinu ili porast razine serumskih slobodnih lakih lanaca za 25% i/ili ≥ 200 mg/L (uz abnormalni omjer lakih lanaca)
- **dodatne kategorije**
 - **pacijentu pri dijagnozi nije mjerljiv M-protein niti serumski slobodni laki lanci**, aspiracija i biopsija koštane srži se rade ovisno o kliničkim parametrima (Hgb, Ca, kreatinin), najdulje svakih 6 mjeseci
 - **mekotkivni plazmocitom bez M-proteina/ mjerljivih serumskih slobodnih lakih lanaca**, radi se ciljani UZV/Rtg svakih 3 mjeseca, u slučaju dvojbi žurni PET/CT
 - **mijelomski bubreg** – nalazi proteina i albumina u urinu, proteina u serumu rade se svaka 3 mjeseca.

Literatura:

1. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, Munshi N, Lonial S, Bladé J, Mateos MV, Dimopoulos M, Kastritis E, Boccadoro M, Orlowski R, Goldschmidt H, Spencer A, Hou J, Chng WJ, Usmani SZ, Zamagni E, Shimizu K, Jagannath S, Johnsen HE, Terpos E, Reiman A, Kyle RA, Sonneveld P, Richardson PG, McCarthy P, Ludwig H, Chen W, Cavo M, Harousseau JL, Lentzsch S, Hillengass J, Palumbo A, Orfao A, Rajkumar SV, Miguel JS, Avet-Loiseau H (2016): International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncology* 17(8): 328-346

Amiloidoza lakih lanaca

Dražen Pulanić, Josip Batinić, Sandra Bašić Kinda

Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Referentni centar Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske za za multipli mijelom i druge neoplastične poremećaje stanica koje luče imunoglobuline

Amiloidoza je rijetka bolest koju karakterizira nakupljanje patoloških nepravilno presavijenih netopivih amiloidnih fibrila u različitim organima i tkivima ometajući njihovu funkciju. Postoji više oblika amiloidoze: 1) **amiloidoza lakih lanaca (AL amiloidoza, primarna amiloidoza)** – plazma stanična bolest koja uzrokuje pretjeranu produkciju lakih lanaca imunoglobulina; 2) **sekundarna amiloidoza (AA amiloidoza)** – u kojoj nastaje odlaganje fragmenata serumskog amiloida A (reaktanta akutne faze) i koja je povezana s kroničnim upalnim bolestima; 3) **transtiretinska amiloidoza** – senilna i obiteljska (nasljedna) – bolest u kojoj nastaju transtiretinski depoziti. Amiloidoza se također može podijeliti i na **sistemska** i **lokaliziranu**, te na **stečenu** i **nasljednu**. U ovom tekstu će se detaljnije obraditi amiloidoza lakih lanaca.

Amiloidoza lakih lanaca

Amiloidoza lakih lanaca (sistemska AL amiloidoza, primarna amiloidoza) je klonalna bolest plazma stanica u kojoj se fragmenti lakih lanaca imunoglobulina odlaze u tkivima. Obilježena je klonalnom populacijom plazma stanica ili malog klona B-stanica koji proizvode monoklone kapa ili lambda lake lance. Riječ je o rijetkoj i životno-ugrožavajućoj bolesti karakteriziranoj nakupljanjem depozita lakih lanaca u tkivima i organima. Poznato je da su osobe s već poznatom monoklonalnom gamopatijom (MGUS) i multiplim mijelomom pod rizikom za nastanak AL amiloidoze. Procijenjena incidencija je najmanje 8 na milijun stanovnika i uzrok je smrti u 0,58 od 1.000 zabilježenih smrti. Najčešće zahvaćeni organi su srce, bubrezi, jetra i probavni trakt, te periferni i autonomni živčani sustav. Amiloidoza je odgovorna za 0,8% terminalnih bubrežnih bolesti.

Klinička prezentacija bolesti je raznolika i često su simptomi posve nespecifični i oponašaju druge puno učestalije bolesti: slabost, zaduha, edemi na nogama i gležnjevima, gubitak na tjelesnoj težini, proljev, opstipacija, ortostatska hipotenzija. Postoje i specifičniji no rijetki simptomi i znakovi bolesti

poput periorbitalnih krvarenja (tzv. „raccoon eyes“, „panda eyes“ ili „brille haematoma“), povećanog jezika, distrofije noktiju i obostranog sindroma karpalnog kanala. Bolest nije jednostavna za dijagnosticiranje i prvi korak k točnoj dijagnozi je posumnjati na amiloidozu. Nema jednog slikovnog ili laboratorijskog testa koji bi zasebno bio dijagnostički test za amiloidozu. Dijagnoza može biti neprepoznata i odgođena mjesecima i u tercijarnim centrima.

Potrebno je posumnjati na AL amiloidozu u sljedećim situacijama:

1. nefrotski sindrom bez dijabetesa
2. neishemijska kardiomiopatija s „hipertrofijom“ na ehokardiografiji
3. hepatomegalija ili porast alkalne fosfataze bez radioloških abnormalnosti jetre
4. kronična inflamatorna demijelinizacijska polineuropatija s monoklonalnim proteinom
5. MGUS s neobjašnjivom slabošću bolesnika, edemom, parestezijama i mršavljenjem („bolesni MGUS“)
6. proljev, opstipacija, ortostatska hipotenzija, periorbitalna krvarenja, povećani jezik, bilateralni sindrom karpalnog kanala, distrofija noktiju.

Klinička slika oboljelih od amiloidoze je vrlo šarolika:

- Opći simptomi u vidu slabosti i gubitka tjelesne težine.
- Zahvaćenost organa:
 1. bubrezi u 70-80% bolesnika (proteinurija do nefrotskog sindroma)
 2. srce u 50-70% bolesnika (restriktivna kardiomiopatija, kongestivno srčano zatajenje, aritmije, sinkope, iznenadna smrt, porast troponina i NT-proBNP-a)
 3. jetra u oko 20% bolesnika (hepatomegalija, porast AF)
 4. periferna neuropatija u oko 20% a autonomna neuropatija u oko 15% bolesnika (ortostatska hipotenzija, impotencija, disfunkcija crijeva)

nog motiliteta (proljev-konstipacija))

5. gastrointestinalni trakt u oko 8% bolesnika (simptomatski 1%) – malapsorpcija, dismotilitet, konstipacija, krvarenja.

Ostale kliničke i laboratorijske manifestacije:

- periorbitalni hematomi (do 15% bolesnika)
- makroglosija (do 10% bolesnika)
- suha usta
- klaudikacije čeljusti, artropatija nalik reumatoidnom artritisu
- obostrani sindrom karpalnog kanala (oko 25% bolesnika)
- sniženi FX (10-15% bolesnika)
- plućna/pleuralna zahvaćenost manje od 5%
- splenomegalija oko 5% bolesnika.

Obrada bolesnika sa sumnjom na AL amiloidozu

U bolesnika s kliničkom sumnjom na AL amiloidozu treba učiniti:

1. elektroforezu serumskih proteina s imunofiksacijom
2. imunofiksaciju proteina u urinu
3. slobodne lake lance kvantitativno u serumu i urinu
4. albuminuriju, NT-proBNP.

Karakteristično za AL amiloidozu je visoka vrijednost lambda lakih lanaca. Ako je imunofiksacija seruma i urina negativna i omjer lakih lanaca uredan, mala je vjerojatnost AL amiloidoze i nije potrebno daljnje testiranje osim ako je klinička sumnja izrazito visoka. Normalni testovi na abnormalnosti imunoglobulina ne isključuju lokaliziranu (koža, laring, urinarni trakt, pluća, želudac, kolon) ili obiteljsku amiloidozu. Ako su nađene abnormalnosti imunoglobulina i ako postoji klinička sumnja nužna je biopsija za potvrdu dijagnoze AL amiloidoze.

Nije nužna inicijalna biopsija klinički zahvaćenog organa (bubrezi, srce, jetra) jer su one invazivne, skupe i s povećanim rizikom krvarenja. Prvi je daljnji korak biopsija kosti zajedno s biopsijom/aspiracijom abdominalnog potkožnog masnog tkiva (senzitivnost 75-80%, specifičnost 100%). Congo bojanje je pozitivno na depozite amiloida, a daljnja obrada uključuje imunohistokemiju kako bi se karakterizirali amiloidni fibrili. Biopsija kosti zajedno s aspiracijom abdominalnog potkožnog masnog tkiva zajedno otkriva oko 85% AL amiloidoza. U oko 15% AL amiloidoza biopsija kosti i potkožnog ma-

snog tkiva je negativna i tek tada je potrebno biopsirati druge klinički zahvaćene organe (srce, bubrezi, jetra). Također se može učiniti biopsija rektuma i slinovnica.

Bolesnike najviše životno ugrožava zahvaćenost srca amiloidozom. Stoga se istražuju korisni biomarkeri bolesti, od kojih su etabrirani za probir na amiloidozu porast NT-proBNP >332 ng/L (bez fibrilacije atrijske ili renalne insuficijencije) i albuminurija >0,5g u 24h (bez dugotrajnog dijabetesa ili hipertenzije), posebno u kombinaciji s neinvazivnim slikovnim metodama poput MR srca ili ehokardiografije.

Za procjenu rizika prije započinjanja terapije kao i za evaluaciju odgovora na terapiju koriste se NT-proBNP i troponin T, te proteinurija >5 g/24 h i procijenjena glomerularna filtracija < 50ml/min.

Amiloidna kardiomiopatija

Amiloidna kardiomiopatija se može prezentirati rapidnim progresivnim zatajenjem (desnog) srca. U EKG-u nastaje mikrovoltaza u 50% bolesnika, a EKG može nalikovati i akutnom infarktu miokarda u odsutnosti koronarne bolesti. Javljaju se i poremećaji ritma:

- AV blok 1. stupnja (21%), AV blok 2. i 3. stupnja (3%)
- FA ili UA (20%)
- nespecifične intraventrikularne smetnje provođenja (16%)
- VT (5%).

Na ehokardiografiji se nalazi koncentrično zadebljanje ventrikula s normalnim ili smanjenim šupljinama i dijastoličkom disfunkcijom, te restriktivna kardiomiopatija. U dijagnostici amiloidne kardiomiopatije koristi se MR srca s gadolinijevim kontrastom.

Dijagnoza srčane amiloidoze se potvrđuje dokazom amiloidnih depozita na endomiokardijalnoj biopsiji ili u pacijenata s odgovarajućim kardiološkim nalazima (ECHO, MR srca) uz dokaz amiloidoze biopsijom drugih tkiva (abdominalno masno tkivo, koštana srž, rektum, bubrezi...).

Općenito je prognoza ishoda AL amiloidoze najviše određena zahvaćenim srcem (NT-proBNP>332 ng/L).

Liječenje

Nakon potvrde dijagnoze AL amiloidoze, bolesnici trebaju biti razmotreni za liječenje autolognom transplantacijom krvotvornih matičnih stanica (autoTKS) ili sistemskom kemoterapijom. Lijekovi

koji se rabe ili ispituju u liječenju amiloidoze uključuju kortikosteroide (deksametazon, prednizon, metilprednizolon), alkilirajuće lijekove (melfalan, ciklofosfamid, bendamustin), imunomodulatorne lijekove (talidomid, lenalidomid, pomalidomid), inhibitore proteasoma (bortezomib, iksazomib, karfilzomib), monoklonalna antitijela (daratumumab, elotuzumab). Neki centri preferiraju autoTKS kao inicijalnu terapiju (ako NT-proBNP nije iznad 5000 ng/L), no svega 20-25% bolesnika su inicijalno prikladni za autoTKS. Drugi centri preferiraju indukcijsku terapiju temeljenu na bortezomibu ili imunomodulatornim lijekovima nakon čega slijedi autoTKS. Recentno se ispituju nova monoklonalna antitijela protiv epitopa koji su izraženi samo na amiloidnim fibrilima.

Zaključak

Amiloidoza je rijetka multisistemska bolest s lošim dugotrajnim preživljenjem. Najvažnije je što ranije postavljanje dijagnoze kako bi se što prije započelo liječenje i prevenirao razvoj oštećenja srca. Prognoza ishoda AL amiloidoze najviše je određena amiloidnom kardiomiopatijom. Nužan je multidisciplinarni pristup u liječenju amiloidoze, uz važnost uključivanja bolesnika u prospektivna randomizirana klinička ispitivanja.

Literatura:

1. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2016 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol*. 2016;91(9):947-56.
2. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol*. 1995;32(1):45-59.
3. Mahmood S, Palladini G, Sanchowala V, et al. Update on treatment of light chain amyloidosis. *Haematologica*. 2014;99(2):209-21.
4. Merlini G, Palladini G. Light chain amyloidosis: the heart of the problem. *Haematologica*. 2013;98:1492-5.
5. Merlini G, Wechalekar AD, Palladini G. Systemic light chain amyloidosis an update for treating physicians. *Blood*. 2013;121(26):5124-30.
6. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2004;22(18):3751-7.
7. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):989-95.
8. Dispenzieri A, Buadl F, Kumar SK, et al. Treatment of immunoglobulin light chain amyloidosis. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(8):1054-81.
9. Palladini G, Milani P, Foli A, et al. Oral melphalan and dexamethasone grants extended survival with minimal toxicity in AL amyloidosis: long-term results of a risk adapted approach. *Haematologica*. 2014;99(4):743-50.
10. Lagos GG, Lentzsch S, Comenzo RL, et al. Final results of a phase 2 study of Bendamustine in combination with Dexamethasone in patients with previously treated systemic light-chain Amyloidosis. *Blood*. 2016;128:abstr4523.
11. Cohen AD, Landau H, Scott EC, et al. Safety and efficacy of Carfilzomib in previously treated systemic light-chain Amyloidosis. *Blood*. 2016;128:abstr645.
12. Kaufmann G, Witteles R, Wheeler M, et al. Hematologic responses and cardiac organ improvement in patients with heavily pretreated cardiac immunoglobulin light chain (AL) Amyloidosis receiving Daratumumab. *Blood*. 2016;128:abstr4525.
13. Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ, Offer M, Hawkins PN, Gillmore JD. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood* 2007;109:457-464.
14. Moreau P, Jaccard A, Benboubker L, et al. Lenalidomide in combination with melphalan and dexamethasone in patients with newly diagnosed AL amyloidosis: A multicenter phase 1/2 dose-escalation study. *Blood* 2010;116:4777-4782.

Kasne posljedice liječenja pedijatrijske neoplazme

Prof. dr. sc. Jelena Roganović

*Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Rijeka
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci*

Izvanredni uspjesi liječenja djece s malignim bolestima, s petogodišnjom stopom preživljenja iznad 80%, prvenstveno su rezultat primjene agresivnih multimodalnih terapijskih protokola prilagođenih grupama rizika. Antitumorska terapija provedena u ranoj dobi može, međutim, uzrokovati komplikacije godinama nakon završenog liječenja. Kasne posljedice liječenja pedijatrijske neoplazme obuhvaćaju sve kasne ili kronične, fizičke i psihosocijalne negativne učinke, koji perzistiraju ili se pojavljuju 5 godina nakon dijagnoze primarne maligne bolesti (1). Epidemiološka ispitivanja potvrđuju da 60%

preživjelih ima najmanje jedan kronični zdravstveni problem, a 30% ima ozbiljne dugotrajne posljedice. U usporedbi sa srodnicima iste dobi i spola, preživjeli imaju 8 puta veći rizik za teške kronične zdravstvene probleme. Najveći rizik imaju preživjeli koji su u djetinjstvu liječeni zbog Hodgkinovog limfoma (HL) i tumora mozga, u kojih je provedena radioterapija nad grudnim košem te koji su primali antracikline (1,2). U tekstu su ukratko opisane najčešće kasne posljedice. U Tablici 1. su prikazani češći kronični medicinski problemi u osoba koje su liječene u djetinjstvu zbog maligne bolesti, uzročni

NEŽELJENI UČINCI	UZROČNI ČIMBENICI	ČIMBENICI UDRUŽENI S NAJVEĆIM RIZIKOM
Kardiomiopatija /Zastojna srčana insuficijencija	Antraciklini	Kumulativna doza antraciklina > 500 mg/m ² , ženski spol, dob < 5 godina u vrijeme liječenja, zračenje medijastinuma
Infarkt miokarda	Zračenje grudnog koša	Podležeći čimbenici rizika za koronarnu bolest (hipertenzija, pretilost, hiperlipidemija, pušenje)
Plućna fibroza /Intersticijski pneumonitis	Bleomicin Zračenje grudnog koša	Doza bleomicina > 400 mg/m ² , mlađa dob u vrijeme liječenja
Neurokognitivni deficiti	Kranijalna radioterapija Intratekalna kemoterapija	Dob < 5 godina u vrijeme liječenja
Niski rast	Kranijalna radioterapija, zračenje cijelog tijela, kortikosteroidi	Kranijalna radioterapija > 18 Gy, mlađa dob u vrijeme liječenja
Hipotireoza	Zračenje vrata	Veća doza zračenja, mlađa dob u vrijeme liječenja, ženski spol
Hipogonadizam	Alkilirajući agensi, kraniospinalno zračenje, zračenje abdomena i zdjelice	Veća kumulativna doza alkilirajućih agenasa, muški spol, liječenje u peripubertetskom i postpubertetskom razdoblju u djevojčica
Preuranjeni pubertet	Kranijalna radioterapija	Doza zračenja > 18 Gy, ženski spol, mlađa dob u vrijeme liječenja
Pretilost	Kranijalna radioterapija	Doza zračenja > 20 Gy, ženski spol, mlađa dob u vrijeme liječenja
Mijelodisplazija	Alkilirajući agensi, inhibitori topoizomerase II	Veće doze alkilirajućih agenasa i inhibitora topoizomerase II, starija dob u vrijeme liječenja
Sekundarni tumor mozga	Kranijalna radioterapija	Veća doza zračenja, mlađa dob u vrijeme liječenja
Karcinom štitne žlijezde	Zračenje vrata	Povećanje doze zračenja do 29 Gy, ženski spol, mlađa dob u vrijeme liječenja
Osteopenija/Osteoporoza	Kortikosteroidi, kraniospinalno zračenje, zračenje gonada, zračenje cijelog tijela	Pridružena hipotireoza, hipogonadizam i deficit hormona rasta
Avaskularna nekroza	Kortikosteroidi, zračenje kosti	Adolescencija, ženski spol
Gubitak sluha	Kranijalna radioterapija, citostatici na bazi platine	Dob < 4 godine u vrijeme liječenja, veća doza zračenja, veća doza citostatika na bazi platine
Katarakta	Kranijalna radioterapija, steroidi	Veća doza zračenja, jedna dnevna frakcija, kombinacija steroida i zračenja
Bubrežna insuficijencija	Citostatici na bazi platine, ifosfamid, zračenje abdomena	Visoke doze kemoterapije, mlađa dob u vrijeme liječenja, kombinirana radioterapija i kemoterapija

Tablica 1. Kronični medicinski problemi u osoba koje su liječene u djetinjstvu zbog maligne bolesti, uzročni čimbenici i čimbenici s najvećim rizikom za kasni morbiditet

čimbenici i čimbenici s najvećim rizikom za kasni morbiditet (3).

Kardijalna toksičnost može biti posljedica primjene radioterapije i kemoterapije. Najčešći kardiotoksični citostatici su antraciklini (doksorubicin, daunorubicin, idarubicin, mitoksantron i epirubicin). Patofiziologija antraciklinske kardiotoksičnosti uključuje oštećenje slobodnim radikalima, gubitak mišićnih vlakana, fokalnu fibrozu, povećano tlačno opterećenje i dilatacijsku kardiomiopatiju. Čimbenici rizika za kardiotoksičnost su mlađa dob u vrijeme liječenja, ženski spol (2 puta veći rizik u djevojčica), vrijeme proteklo od liječenja, shema primjene antraciklina (veća toksičnost kod primjene u 30-minutnoj intravenskoj infuziji u odnosu na 24-satnu infuziju), medijastinalno ili spinalno zračenje, primjena drugih lijekova s učinkom na srce i komorbiditeti (arterijska hipertenzija, pretilost, hiperlipidemija, prirođena srčana greška, dijabetes melitus, ishemijska bolest srca) (4). Incidencija zastojne srčane insuficijencije u preživjelih je 3% kod kumulativne doze doksorubicina od 400 mg/m², 7% kod doze od 550 mg/m² i 18% kod kumulativnih doza iznad 700 mg/m². Antraciklin-udružena kardiotoksičnost se najčešće prezentira simptomima zastojne srčane insuficijencije, rjeđe perikarditisom ili ventrikularnim aritmijama. Radioterapija može uzrokovati perikarditis, koronarnu bolest (zračenje plaštene zone), ožiljkaste promjene srčanih struktura s posljedičnim aritmijama, kardiomiopatiju, valvularnu stenozu ili insuficijenciju, perikardijalnu fibrozu, fibrozu miokarda ili koronarnih žila s povećanim rizikom za infarkt miokarda (1,5).

Plućna toksičnost je pretežito podmuklog početka s postepenim razvojem intersticijskog pneumonitisa, opstruktivne plućne bolesti i plućne fibroze. Citostatici udruženi s kasnom plućnom toksičnošću su bleomicin, busulfan, melfalan, derivati nitrozoureje (lomustin i karmustin), ciklofosfamid i metotrekstat. Bleomicinska pneumopatija (intersticijski pneumonitis i plućna fibroza) je prototip citostaticima uzrokovane oštećenja pluća. Toksičnost je ovisna o dozi kod primjena doza iznad 400 jedinica i veća je kod istovremenog ili prethodnog zračenja medijastinuma. Najčešća plućna toksičnost radioterapije se opaža nakon zračenja medijastinuma ili plaštene zone u bolesnika s HL-om, zračenja pluća zbog metastatskog Ewing-ovog sarkoma i nefroblastoma te spinalnog zračenja u djece s tumorima mozga. Učestalost i opseg zračenjem induciranog plućnog oštećenja ovisi o ukupnoj dozi zračenja, veličini i

broju frakcija, ukupnom volumenu ozračenog pluća i dobi bolesnika. Patofiziološki procesi kemoterapijskog i radijacijskog oštećenja pluća obuhvaćaju slijedom: oksidativno oštećenje plućnog kapilarnog endotela i pneumocita, ulazak granulocita s otpuštanjem kemotaktičkih čimbenika, elastaze, kolagenaze i mijeloperoksidaze, potom infiltraciju limfocita sa sekrecijom čimbenika rasta fibroblasta te plućnu fibrozu. Najčešći simptomi su suh nadražajni kašalj, dispneja pri naporu, kratkoća daha i piskanje (1,3,5).

Endokrina toksičnost je prisutna u 40% osoba liječenih zbog pedijatrijske neoplazme. Zračenje hipotalamičko-hipofizarne osovine, štitne žlijezde ili gonada može imati negativne učinke na rast i reprodukciju. Izrazita retardacija rasta (visina ispod pete percentile) se opaža u 30% do 35% osoba koje su u djetinjstvu liječene zbog tumora mozga i 10% do 15% liječenih zbog leukemije (6). Glavni pojedinačni čimbenik rizika za niski rast je kranijalna radioterapija. Ostali čimbenici su veća doza zračenja, mlađa dob u vrijeme radioterapije, operativni zahvati u supraselarnoj regiji i prijetransplantacijska radioterapija. Učestalost deficita hormona rasta je 100% u djece koja su primila dozu zračenja veću od 45 greja (Gy) za gliome optičke hijazme, 75% u djece koja su primila 29 do 45 Gy za meduloblastome, 50% u djece s akutnom limfoblastičnom leukemijom (ALL) u koje je provedena profilaktička kranijalna radioterapija u dozi od 24 Gy i 0% do 14% za dozu od 18 Gy. U neke se djece nakon kranijalne radioterapije opaža preuranjeni pubertet (5). Pretilost se opisuje u 11% do 40% osoba liječenih od pedijatrijske ALL, češće u onih u kojih je provedena kranijalna radioterapija. Abnormalnosti štitne žlijezde uključuju hipotireozu (primarnu ili centralnu), hipertireozu i tumore (benigne ili maligne), a prvenstveno su posljedica radioterapije. Hipotireoza je najčešća tiroidna disfunkcija, posebice nakon primjene doza zračenja iznad 20 Gy. Gonadalna disfunkcija može biti posljedica primjene kemoterapije i radioterapije. Citostatici s najvećim gonadotoksičnim učinkom su alkilirajući agensi busulfan, prokarbazin, dakarbazin i ciklofosfamid. Muškarci imaju povećan rizik za zakašnjeni pubertet, hipogonadizam, oligospermiju, azoospermiju i neplodnost, a žene za zakašnjeni pubertet, neplodnost i prijevremenu menopauzu. Veće kumulativne doze citostatika i/ili kombinacija s radioterapijom usmjerenom na abdomen/zdjelicu, testise, lumbosakralnu kralješnicu (jajnike) ili mozak povećavaju rizik za gonadalnu disfunkciju. Zračenje gonada značajno utječe na plodnost. Već doze

od 2 do 3 Gy na testise uzrokuju 100% aspermiju. Žene u kojih je polje zračenja uključilo jajnike imaju veći rizik za vaskularnu insuficijenciju maternice, s posljedičnim rizikom za loš ishod trudnoće i nisku porođajnu masu novorođenčeta (3,5).

Neurokognitivni deficiti su najčešći kod osoba liječenih zbog pedijatrijskog tumora mozga, ALL i ne-Hodgkinovog limfoma. Posljedica su kranijalne radioterapije, sistemske kemoterapije (visoke doze metotreksata i citarabina) i intratekalne kemoterapije. Dodatni čimbenici rizika su veća doza zračenja, mlađa dob u vrijeme liječenja, ženski spol te primjena kombinirane kemo- i radioterapije (7). Kemoterapija je općenito manje neurotoksična od radioterapije, s pretežito blagim negativnim učincima na specifične neurokognitivne funkcije poput pažnje i vizualno-motorne koordinacije. Teži progresivni deficiti globalne intelektualne funkcije su češći kod mlađe djece s tumorima mozga. U djece s ALL-om u koje je provedena kranijalna radioterapija česti su niži verbalni i ukupni kvocijent inteligencije te specifični deficiti na testovima finog motoričkog i vizualno-prostornog funkcioniranja, neverbalnog pamćenja, pažnje i koncentracije (1). U dugotrajno preživjelih od pedijatrijske ALL učestalost neurokognitivnih oštećenja je 28,6% do 58,9%. Zračenje cijelog tijela u mlađih transplantiranih bolesnika je također povezano s kasnim neurokognitivnim deficitima, a najviše u onih koji su u vrijeme transplantacije bili mlađi od 3 godine (5).

Sekundarne maligne neoplazme (SMN) su maligne bolesti koje se dijagnosticiraju najmanje 2 mjeseca nakon završetka terapije primarne neoplazme i histološki se od nje razlikuju. Kumulativna učestalost SMN-a nakon 20 godina je 15%, što čini 10 puta veći rizik u odnosu na opću populaciju (8). Učestalost i vrsta SMN-a se razlikuju ovisno o vrsti primarnog tumora, provedenoj terapiji i genetskoj predispoziciji. SMN su najčešće u osoba liječenih u djetinjstvu zbog retinoblastoma, HL i sarkoma mekih tkiva. Najzastupljenije SMN su tumori mozga (nakon kranijalne radioterapije u ALL), tumori dojke (nakon zračenja plaštene zone kod HL), tumori štitne žlijezde, sarkomi kosti, sarkomi mekih tkiva i sekundarne leukemije. Zbog specifične udruženosti, SMN se obično klasificiraju u 2 grupe: mijeloidne neoplazme (mijelodisplazija i akutna mijeloična leukemija) udružene s kemoterapijom i solidne tumore udružene s radioterapijom. Mijeloidni poremećaji imaju kraću latenciju, a posljedica su terapije alki-

lirajućim agensima (ciklofosfamid, ifosfamid, mel-falan, busulfan, nitrozourea, klorambucil, dakarbazin, derivati platine) i /ili inhibitorima topoizomeraze II (epipodofilotoksini i antraciklini). Najčešće radioterapijom-udružene SMN su karcinom dojke, pluća i štitne žlijezde, tumori mozga, sarkomi i karcinom bazalnih stanica. Najveći rizik je mlađa dob u vrijeme liječenja, a vrijeme latencije je obično dulje od 10 godina. Kumulativna učestalost za karcinom dojke u žena koje su liječene zbog HL-a zračenjem grudnog koša prije 16. godine je 20% u dobi od 45 godina. Rizik za sekundarni karcinom štitnjače je 18 puta veći u osoba u kojih je u djetinjstvu provedeno zračenje vrata zbog HL-a, ALL-a, tumora mozga i nakon prijetransplantacijskog zračenja cijelog tijela. Sekundarni tumori mozga se opažaju nakon kranijalne radioterapije pedijatrijskih primarnih tumora mozga i ALL. Rizik za sekundarne koštane tumore je 133 puta veći od rizika u općoj populaciji, s procijenjenim kumulativnim rizikom od 2,8% nakon 20 godina. Najčešći je u preživjelih od hereditarnog retinoblastoma i malignih koštanih tumora (1,9).

Putovnica (SurPass)

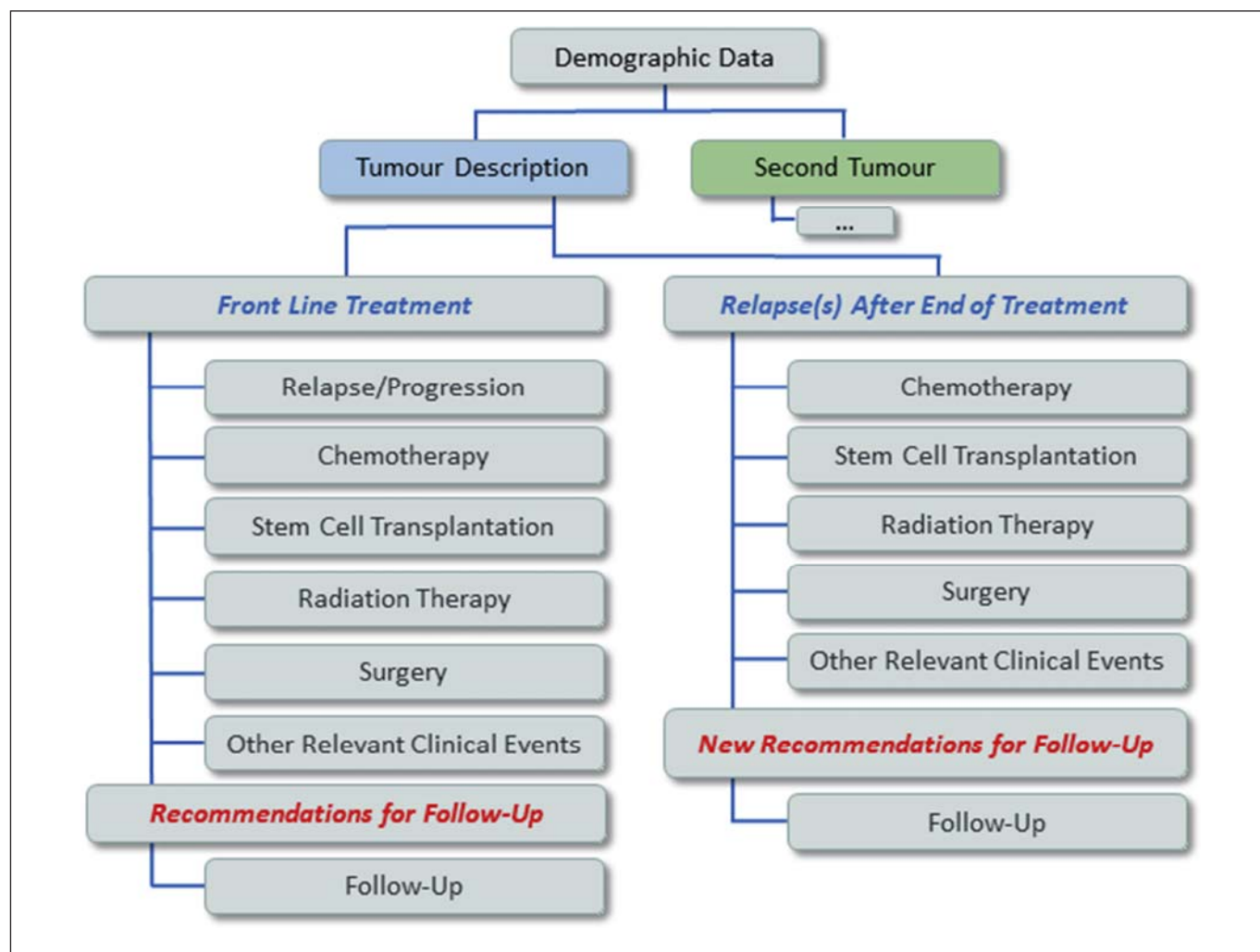
U Europi svake godine od zloćudne neoplazme oboli 15.000 djece mlađe od 14 godina. Velik napredak u liječenju rezultira sve brojnijom populacijom preživjelih od pedijatrijske neoplazme, koja se danas u Europi procjenjuje na 300.000 do 500.000 osoba prosječne dobi od 25 do 29 godina (2). Mnogi preživjeli nisu svjesni osobnog rizika za kasne posljedice antitumorske terapije, a postoji i opći manjak informacija među zdravstvenim djelatnicima o mogućim kasnim štetnim učincima liječenja pedijatrijske neoplazme, što često uzrokuje pogrešnu ili kasnu dijagnozu i terapiju. Stoga je od iznimnog značaja dugoročno sustavno praćenje preživjelih, posebice tijekom tranzicijskog razdoblja od pedijatrijske u odraslu skrb.

Aplikacija „Putovnica za preživjele od pedijatrijske neoplazme“ (Survivorship Passport - SurPass) izrađena je u okviru sljedećih projekata financiranih iz fondova Europske Unije:

European Network for Cancer Research in Children and Adolescents (ENCCA, www.encca.eu - FP7-HEALTH-F2-2011, broj 261474), PanCare Childhood and Adolescent Cancer Survivor Care and Follow-up Studies (PanCareSurFup, www.pancaresurfup.eu - HEALTH 2010 2.4.1-7, broj 257505-2) i European Expert Paediatric Oncology Reference Network for Diagnostics and Treatment (ExPO-rNet - Chafea Grant broj 2013 12 07, www.expornet.eu/), s ciljem

da omogućiti svakoj osobi u Europi koja je u djetinjstvu liječena zbog maligne bolesti elektronski sažetak

o neoplazmi i liječenju, individualizirane preporuke za praćenje te prijevode na sve europske jezike.



Slika 1. Shema SurPass osnovnih podataka

SurPass (Slika 1.) sadrži ukupno 168 varijabli, podijeljenih u pet odjeljaka: 1) demografske podatke; 2) podatke o tumoru, drugim komorbiditetima i genetskim sindromima; 3) podatke o terapiji (terapija prve linije, terapija druge linije / terapija spašavanja u slučaju progresije / recidiva prije završetka liječenja primarne neoplazme, s detaljima o 3a) kemoterapiji, 3b) transplantaciji krvotvornih matičnih stanica, 3c) radioterapiji, 3d) kirurškom liječenju, 3e) drugim relevantnim kliničkim događajima tijekom liječenja i 3f) podatke o lijekovima na završetku liječenja; 4) preporuke za probir (screening) i 5) preporuke za praćenje. U slučaju recidiva ili SMN-a, SurPass se može ažurirati s novim preporukama za praćenje. Opis tumora se temelji se na Međunarodnoj klasifikaciji malignih bolesti, 3. izdanje, 1. verzija (ICD-O-3) i Međunarodnoj klasifikaciji pedijatrijskih neoplazmi 3. izdanje (ICCC-3). ICD-9 ili ORPHANET kodovi se koriste za druge bolesti i / ili genetske sindrome. ATC (Anatomsko-terapijsko-kemijska) klasifikacija (www.

atccode.com) se koristi za opis svakog citostatika, a u sustav su uključeni sinonimi i tvornički nazivi svakog spoja. Za transplantirane osobe se unosi datum transplantacije, izvor matičnih stanica, postupak kondicioniranja (koji se pribraja kumulativnim dozama kemo/radioterapije) te vrsta i stupanj reakcije presatka protiv primatelja. Podatci o radioterapiji se temelje na područjima tijela, a ne na zonama zračenja (www.survivorshipguidelines.org), a mogu se dodati kao privitak radioterapijski planovi s histogramima doza/volumen. Varijable su do rujna 2018. godine prevedene s engleskog na češki, francuski, hrvatski, litvanski, nizozemski, njemački, španjolski i talijanski jezik.

SurPass preporuke o nadzoru specifičnih organa se temelje na smjernicama konzorcija IGHG (International Guideline Harmonization Group, www.ighg.org/) i PanCareSurFup. Svaka smjernica definira: 1) kome treba nadzor; 2) koji je najprikladniji test probira; 3) kada započeti probir i kako često pratiti i 4) što učiniti u slučaju abnormalnosti. Osobe

s rizikom za oštećenje organa (npr. kardiomiopatija, karcinom dojke, gonadalna disfunkcija) identificiraju se pomoću automatiziranih algoritama ugrađenih u sustav. Sustav također pruža razinu preporuke za specifičan program probira (4 razine obilježene različitim bojama). Za svaku smjernicu postoje elektronske i tiskane brošure koje sumiraju individualne preporuke na laičkom jeziku. Informacije o rezultatima testova probira mogu se naknadno pohraniti u SurPass te pripremiti novi sažetak nakon evaluacije svih novih informacija. Web platforma jamči sigurnost on-line baze podataka vidljive samo bolesniku, nadležnom liječniku i operateru (Cineca, <https://www.cineca.it/en/content/certifications>) (10).

Zaključno, SurPass aplikacija omogućuje homogeno praćenje i probir svih osoba u Europi liječenih u djetinjstvu zbog maligne bolesti. Implementacija ovog inovativnog alata na institucionalnoj, regionalnoj ili nacionalnoj razini predstavlja za nacionalne zdravstvene programe jedinstveno rješenje sustavnog, konzistentnog i ekonomičnog praćenja kasnih posljedica liječenja pedijatrijske neoplazme.

Literatura:

1. Armenian SH, Meadows AT, Bhatia A. Late effects of childhood cancer and its treatment. U: Pizzo PA, Poplack DG. (Eds.). (2011). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. (6th edition). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
2. Vassal G, Fitzgerald E, Schrappe M, Arnold F, Kowalczyk J, Walker D, et al. Challenges for children and adolescents with cancer in Europe: the SIOP-Europe agenda. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(9):1551-7.
3. Roganović J. Kasne posljedice liječenja pedijatrijske neoplazme. U: Bralić I (2017). *Izazovi tranzicijske medicine*. Zagreb: Medicinska naklada d.o.o.
4. Berry GJ, Jorden M. Pathology of radiation and anthracycline cardiotoxicity. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44(7):630-7.
5. Shad AT. Late effects of childhood cancer and treatment. Available: URL <http://emedicine.medscape.com/article/990815>. Updated Jan 02, 2015. [Preuzeto 30. rujna 2017].
6. Chow EJ, Friedman DL, Yasui Y, Whitton JA, Stovall M, Robison LL, et al. Decreased adult height in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Pediatr*. 2007;150(4):370-5.
7. Campbell LK, Scaduto M, Sharp W, Dufton L, Van Slyke D, Whitlock JA, et al. A meta-analysis of the neurocognitive sequelae of treatment for childhood acute lymphocytic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(1):65-73.
8. Meadows AT, Friedman DL, Neglia JP, Mertens AC, Donaldson SS, Stovall M, et al. Second neoplasms in survivors of childhood cancer: findings from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol*. 2009;27(14):2356-62.
9. Bassal M, Mertens AC, Taylor L, Neglia JP, Greffe BS, Hammond S, et al. Risk of selected subsequent carcinomas in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2006;24(3):476-83.
10. Haupt R, Essiaf S, Dellacasa C, Ronckers CM, Caruso S, Sugden E, et al; PanCareSurFup, ENCCA Working Group; ExPo-r-Net Working Group. The 'Survivorship Passport' for childhood cancer survivors. *Eur J Cancer*. 2018;102:69-81.

Nova radna skupina KROHEM-a – Radna skupina za benigne hematološke bolesti

Dražen Pulanić^{1,2,3}, Marijo Vodanović¹, Inga Mandac Rogulj⁴, Ena Ranković¹, Antonela Samardžić²

¹ *Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Zagreb*

² *Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb*

³ *Medicinski fakultet Sveučilište J.J. Strossmayer u Osijeku, Osijek*

⁴ *Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KB Merkur, Zagreb*

Na predstojećem novom sastanku KROHEM-a u Tuheljskim toplicama u prosincu 2018. predstaviti će se nova radna skupina KROHEM-a - Radna skupina za benigne hematološke bolesti.

U sklopu te Radne skupine postoji puno zanimljivih mogućnosti suradnje na razini KROHEM-a (pa i šire) i obrade bolesti koje su možda do sada bile manje u našem hematološkom fokusu.

U četvrtak popodne 15.11.2018. će se tijekom sastanka Radne skupine raspravljati o prijedlozima zajedničkih kooperativnih istraživanja, kao i moguće izrade smjernica (ako su potrebne) za dijagnostiku i liječenje pojedinih benignih (tj. nemalignih) hematoloških bolesti.

Primjerice, bit će zanimljivo utvrditi podatke o incidenciji, prevalenciji, dijagnostici i liječenju talasemija, aplastične anemije, paroksizmalne noćne hemoglobinurije, autoimunskih hemolitičkih anemija, sferocitoze, drugih hemolitičkih anemija, sideropenične anemije, Gaucherove bolesti, drugih

nemalignih hematoloških bolesti - na razini cijele Hrvatske, tj. cijelog KROHEM-a.

U petak ujutro 16.11.2018. u sklopu službenog programa 30 minuta je predviđeno za predstavljanje tri već razrađena prijedloga studija u sklopu te Radne skupine. Dražen Pulanić će prikazati hrvatska iskustva u liječenju aplastične anemije TPO agonistima, Marijo Vodanović i Inga Mandac Rogulj će iznijeti prijedlog presječne studije KROHEM-a o prvim pregledima anemija u hematološkim dnevnim bolnicama i ambulantama, a Ena Ranković i Antonela Samardžić će prikazati prijedlog studije KROHEM-a o autoimunskim hemolitičkim anemijama.

Nadamo se da će se što više članova KROHEM-a uključiti u aktivnosti te nove Radne skupine te da će taj zajednički rad rezultirati poboljšanjem skrbi bolesnika s benignim (ali ne i bezazlenim) hematološkim bolestima, kao i publicističkim aktivnostima iz navedenog područja hematologije.

Anemija kao prognostički čimbenik ishoda različitih bolesti i stanja

Doc. dr. sc. Duška Petranović, dr. med.¹, Andrej Belančić, dr. med.²

¹Zavod za hematologiju, kliničku imunologiju i reumatologiju. KBC Rijeka

²Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Rijeka

Sažetak: Anemija utječe na sve organe i organske sustave u ljudskom organizmu te tako može negativno utjecati na ishode različitih bolesti i stanja te dovesti do povećanog morbiditeta posebno vulnerabilnih skupina. U ovom je radu prikazana povezanost anemije i ishoda liječenja u skupine oboljelih od zloćudnih bolesti, srčanih i bubrežnih bolesnika, operativnih zahvata te u starijoj populaciji. Dosađajna istraživanja dokazala su značajan negativan utjecaj anemije na ishode potonjih bolesti/stanja te se time naglašava važnost njenog sprječavanja i liječenja.

Uvod

Od anemije boluje oko 25% svjetskog stanovništva. Prema tom kriteriju, ona predstavlja javnozdravstveni problem (više od 5% populacije) te bi se s obzirom na njenu učestalost, očekivalo da je ovom problemu posvećeno puno više pažnje. Međutim, i danas, unatoč brojnim studijama, novim saznanjima, istraživanjima patofizioloških mehanizama te projektima i radu na prevenciji i liječenju, čak i u razvijenim i bogatim zemljama, anemija je i dalje prisutna u većem broju nego što bi se očekivalo. Premda podaci za Hrvatsku ne postoje, prema svjetskim statistikama navodi se da, ovisno o dobi i državi, od nje boluje 25-50% djece, 12% žena fertile dobi, 20% trudnica, 10% osoba starijih od 65 godina, a taj se broj penje i na 50 % u osoba smještenih u domovima za starije osobe. U ovom slučaju radi se o inače zdravim osobama, koje isključivo zbog anemije imaju različite tegobe, brojne druge komorbiditete i smanjenu kvalitetu života uslijed iste.

Situacija je još teža ako se anemija pojavi u osoba koje već boluju od nekih drugih bolesti. Tako primjerice 28% bolesnika s blagim, odnosno čak 87% bolesnika s teškim bubrežnim zatajenjem, nadalje 17-48% bolesnika sa srčanim zatajivanjem, 30-60% oboljelih od reumatoidnog artritisa, 50% bolesnika u JIL-u (jedinicama intenzivnog liječenja) i oko 80% bolesnika na kemoterapiji istodobno ima i anemiju. Da li je anemiju uopće potrebno liječiti ili je ona uobičajeno popratno stanje u ovih skupina?

Osim što anemija značajno pogoršava kliničku sliku, utječe na pravovremenost i mogućnosti liječe-

nja te jasno reducira kvalitetu života bolesnika, sve je više dokaza da sama anemija predstavlja i neovisni prognostički čimbenik. Anemija može negativno utjecati na ishod navedenih bolesti/stanja, odnosno na morbiditet vulnerabilnih skupina. Posljedično tome, sve je više literaturnih podataka i smjernica o potrebi sprječavanja i liječenja anemije kako bi se poboljšao ishod liječenja osnovne bolesti.

U ovom preglednom radu prikazana su novija saznanja o anemiji kao neovisnom prognostičkom čimbeniku ishoda različitih bolesti i stanja. Nadalje, navedene su smjernice, stavovi i algoritmi pojedinih stručnih društava za liječenje anemije.

Anemija u zloćudnim bolestima

Godine 2004. objavljeni su rezultati velike multinacionalne prospektivne opservacijske studije ECAS (engl. *The European Cancer Anaemia Survey*) koja je na više od 15000 oboljelih u preko 50 velikih europskih centara definirala prevalenciju, incidenciju i načine liječenja anemije u oboljelih od zloćudnih bolesti¹. Rezultati su pokazali da je 30-90% onkoloških i hematoloških bolesnika anemično, ovisno o vrsti zloćudne bolesti ili primijenjenoj terapiji. Trećina ispitanika (31.7%) imala je anemiju već u vrijeme postavljanja dijagnoze zloćudne bolesti - prije terapije, dok je približno polovica ispitanika (50.5%) razvila anemiju za vrijeme primjene terapije (43.5% na kemoterapiji i 28.7% na radioterapiji).

Što su bolesnici duže primali kemoterapiju veći je bio rizik razvoja anemije (kod prvog ciklusa anemično je bilo 19.5% bolesnika, a kod petog ciklusa njih 46.7%). Kod većine bolesnika anemija je bila blagog stupnja (Hb 100-119 g/L), međutim čak četvrtina bolesnika s ovom razinom anemije imala je loš WHO (engl. *World Health Organization*) *performance score* (2-4). Nadalje, daljnje pogoršanje anemije bilo je popraćeno povećanjem broja bolesnika s lošijim *performance statusom*. Unatoč svim navedenim rezultatima i jasnom saznanju da se liječenjem anemije poboljšava WHO *performance status*, u čak 61% bolesnika anemija nije liječena niti u jednoj fazi zloćudne bolesti. Potonje je zasigurno jedan od značajnih rezultata/saznanja koji su proizašli iz ove studije, a ujedno i jedan od posebno zabrinjavajućih¹.

Zaključak ove studije glasio je da se anemija u oboljelih od zloćudnih bolesti previđa, podcjenjuje i ne tretira pravovremeno niti adekvatno ili se pak uopće ne liječi. Da li je ovakav stav prema liječenju anemije (koji je očito bio u to vrijeme uvriježen u svim velikim europskim centrima koji su sudjelovali u studiji) opravdan?

Caro i suradnici objavili su upravo tih godina sistematski kvantitativni pregled o anemiji kao neovisnom prognostičkom čimbeniku preživljenja u oboljelih od zloćudnih bolesti i zaključili da je rizik smrtnosti ako bolesnik u komorbiditetu ima i anemiju, veći u prosjeku za 65% (19% za karcinom pluća, 75% za karcinome glave i vrata, 47% za karcinom prostate, 67% za limfome itd.)².

Zaključak je bio da je anemija jasno povezana s kraćim preživljenjem u bolesnika s karcinomom pluća, cervikouterinim karcinomima, karcinomima glave i vrata, karcinomom prostate, limfomima i multiplim mijelomom, a kasnija istraživanja potvrdila su ovu analizu²⁻⁴.

Objašnjenje za to je utjecaj anemije na tumorske stanice - tumorska hipoksija smanjuje efikasnost kemoterapije i radioterapije (rezistencija na terapiju) te inducira promjene proteoma i genoma tumorske stanice (maligna progresija)⁵. Nadalje, ako je prisutna anemija, tada se terapija osnovne bolesti ne može primijeniti pravovremeno niti u planiranoj dozi, već se ista mora odgoditi ili adaptirati, čime je jasno smanjena efikasnost terapije, a to sve za krajnju posljedicu može imati ukupno lošiji klinički ishod.

Posljedično tome, NCCN (engl. *National Comprehensive Cancer Network*) je 2012. godine izdao smjernice za liječenje anemije uzrokovane tumorima i kemoterapijom⁶.

Anemija u kardiovaskularnim bolestima

Oko 37%-50% bolesnika s kroničnim srčanim zatajivanjem ujedno je i anemično. Brojne studije na velikom broju ispitanika pokazuju da anemija ima vrlo značajnu ulogu u preživljenju kardioloških bolesnika pa je tako smrtnost u prvih 6-12 mjeseci nakon akutnog koronarnog incidenta popraćenog zatajenjem srca preko 50% u osoba koje su ujedno i anemične, u odnosu na smrtnost od 30% u osoba koje nemaju anemije⁷. U anemičnih srčanih bolesnika značajno je pogoršanje kardioloških simptoma, funkcionalnog statusa i tijeka bolesti koji se dodatno komplicira drugim komorbiditetima koji su također direktno ili indirektno povezani s anemijom⁸⁻¹¹.

Sindrom kardiorrenalne anemije tzv. CRAS (engl. *Cardio Renal Anemia Syndrome*) najznačajniji je

uzrok smrtnosti u kardioloških bolesnika¹¹. Svjesni ove povezanosti anemije s ishodom liječenja kardioloških bolesnika, 2016. godine donesene su ESC (engl. *European Society of Cardiology*) smjernice u kojima se po prvi put u sklopu liječenja kardioloških bolesti donose smjernice i za liječenje anemije u ove skupine bolesnika, s posebnim naglaskom na liječenje anemije zbog nedostatka željeza¹².

Objašnjene povezanosti anemije i loše prognoze u ove skupine bolesnika ne leži samo u smanjenoj opskrbi kisikom uslijed manjka hemoglobina u krvi, već je dokazana i izuzetno važna funkcija nedostatka željeza u mitohondrijima skeletne i srčane muskulature te mioglobinu.

Stoga je u kardiološkim smjernicama, temeljem jasnih dokaza o smanjenoj smrtnosti, broja hospitalizacija te dokaza o poboljšanju funkcionalnog kapaciteta i kvalitete života, predviđena korekcija anemije pri višim vrijednostima hemoglobina (ovisno o akutnom koronarnom zbivanju ili zatajenju srca) u odnosu na korekcije u drugih skupina bolesnika. Osim potonjeg, jasno je precizirana i uputa o parenteralnom liječenju visokodoznim pripravcima željeza.

Anemija u bubrežnim bolestima

Poveznica između anemije i bubrežnih bolesti jasno je precizirana, a neki od višestrukih mehanizama su: smanjeno izlučivanje eritropoetina putem bubrega, povišene razine gastrina, povećana sklonost krvarenju, kombinirana anemija kronične bolesti multifaktorijalne etiologije uslijed komorbiditeta, infekcija, dijabetesa, srčanih bolesti itd. Anemija se javlja u oko 8.4% bolesnika u prvom stadiju bubrežnog zatajenja, a čak u oko 53.4% bolesnika u stadiju 5 kronične bubrežne bolesti. Dokazano je da je smrtnost bubrežnih bolesnika za 33-51% veća ako su anemični¹³⁻¹⁵.

Bolesnici na hemodijalizi imaju dvostruko veću smrtnost ako je Hb <80g/L u odnosu na one s Hb 100-110 g/L¹⁴. Nadalje, nakon transplantacije bubrega, anemija povećava rizik smrtnosti neovisno o dobroj funkciji bubrežnog presatka¹⁶. U anemičnih bubrežnih bolesnika duži su boravci u bolnici, ranije se započinje s postupkom hemodijalize te se dodatno javljaju drugi komorbiditeti (među ostalima i ranije spomenuti CRAS)¹³⁻¹⁵.

Već niz godina, zbog saznanja o anemiji kao neovisnom negativnom prognostičkom čimbeniku postoje, kako inozemne, tako i hrvatske nefrološke smjernice koje se baziraju na liječenju anemije, uključujući primjenu eritropoetina, visokodoznog parenteralnog željeza i transfuzijskog liječenja¹⁷.

Anemija i operativni zahvati

Prijeoperativna evaluacija anemije od neizmjerne je važnosti, s obzirom na to da je dokazano kako i relativno blaga anemija povećava ukupni rizik od 30-dnevnog morbiditeta i mortaliteta kako u skupine kardiokirurških, tako i u skupine ne-kardiokirurških bolesnika. Primjerice, kardiokirurške operacije nose sa sobom trostruko veću smrtnost ako se provode u anemičnih bolesnika, a valja istaknuti i objavljenu opservaciju prema kojoj rizik smrtnosti raste statistički značajno obrnuto proporcionalno s preoperativnom razinom hemoglobina kada su u pitanju ne-kardiokirurške operacije^{18,19}. Nadalje, sukladno literaturnim navodima, preoperativno prisutna anemija sa sobom donosi i lošije ishode liječenja, ali i dokazano češće relapse zloćudnih bolesti po učinjenom operativnom zahvatu²⁰⁻²³. S obzirom na navedeno, posebnu pažnju treba posvetiti bolesnicima s izraženom simptomatologijom, s naglaskom na one bolesnike kod kojih je tijekom kirurškog zahvata očekivan gubitak krvi u iznosu >500 mL, odnosno u kojih je vjerojatnost potrebe za primjenom transfuzije krvnih pripravaka >10%²⁴. Prijeoperativna obrada i liječenje anemije u ove skupine bolesnika provodi se sukladno preporukama pojedinih stručnih društava, kojih se poželjno pridržavati, a neke od potonjih navodimo ovdje²⁵⁻²⁸.

Anemija u starijoj populaciji

Incidencija anemije raste proporcionalno s dobi, što je vidljivo i iz podatka da je 20% anemičnih bolesnika starije od 85 godina, od kojih je 48-63% institucionalizirano (domovi za starije i nemoćne). Prije svega, valja istaknuti i posebno precizirani entitet, anemija nerazjašnjene etiologije u starijih osoba - UAE (engl. *unexplained anemia of the elderly*), a riječ je o hipoproliferativnoj normocitnoj anemiji koja nije nastala kao rezultat nutritivne deficijencije, kronične bubrežne bolesti niti upalnog procesa/stanja. Sukladno rezultatima NHANES-III (engl. *National Health and Nutrition Examination Survey*) studije, provedenoj na uzorku od 5000 institucionaliziranih ispitanika, WHO dijagnostički kriteriji anemije bili su ispunjeni u oko 10% ispitanika, a postojanost anemije bila je udružena s nižim stupnjem fizičke performanse i općom slabosti/nemoći, nižom razinom kognicije te s povećanom učestalošću demencije, kao i s češćim hospitalizacijama i općenito većim mortalitetom²⁹. Rizik od smrtnosti gotovo da je udvostručen u ove dobne skupine kada je istodobno prisutna anemija, a prema nekim navodima linearna povezanost s razinom hemoglobina posto-

jana je čak i kod ne-anemičnih³⁰. Sukladno našem saznanju, zasebne smjernice za liječenje anemije u bolesnika starije dobi ne postoje, ali se u smjernicama stručnih društava mogu pronaći upute ovisno o dobi i postojanim komorbiditetima koje su primjenjive za ovu populaciju³¹. Pristup liječenju anemije u ove skupine bolesnika treba biti prilagođen dobi i s posebnim oprezom, s obzirom na veću mogućnost razvoja potencijalnih nuspojava.

Zaključak

Anemija je vrlo rijetko bolest sama za sebe. Najčešće je povezana s predležecim uzrocima koji mogu biti jednostavni i banalni (menstruacija, trudnoća itd.) ili pak teške bolesti i stanja (zloćudne bolesti, operativni zahvati itd.), a isti mogu biti i kombinirani u različitom slijedu i intenzitetu. Da li je anemiju uopće potrebno liječiti i ima li to nekog značaja za ishod same bolesti?

Hipotetski zamislimo da nam u ordinaciju ulazi stariji gospodin, štićenik doma umirovljenika. Postavljena mu je dijagnoza multiplog mijeloma, a ujedno je i anemičan, ima kronično bubrežno zatajenje, prebolio je srčani infarkt s posljedičnom smanjenom srčanom funkcijom, a predstoji mu operativni zahvat patološke frakture kuka te kemoterapija.

Kakva je prognoza ovog bolesnika? Što ako možemo ipak poboljšati sveukupni ishod liječenja bolesti?

U ovom preglednom radu prikazana su saznanja o anemiji kao neovisnom lošem prognostičkom čimbeniku ishoda nekih bolesti i stanja. S obzirom na to da na anemiju možemo utjecati, istraživanja su pokazala da korekcijom anemije možemo poboljšati i ishode ukupnog liječenja i preživljenja bolesnika.

Svrha rada je interdisciplinarno prikazati utjecaj anemije na preživljenje i liječenje bolesnika koji osim hematoloških bolesti imaju i ostale komorbidity te na jednom mjestu navesti smjernice pojedinih struka, o tome kada i kako korigirati anemiju u pojedinim bolestima.

Literatura:

1. Heinz L, Van Belle S, Barrett-Lee PJ, Birgegard G, Carsten Bokemeyer C, Gascon P et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40(15):2293-306.
2. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001;91(12):2214-21.
3. Vaupel P, Harrison L. Tumor Hypoxia: Causative Factors, Compensatory Mechanisms, and Cellular Response. *The Oncologist* 2004;9 Suppl 5:4-9.
4. Matsumoto K, Fujisawa S, Ando T, Koyama M, Koyama S, Ishii Y et al. Anemia Associated with Worse Outcome in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients: A Single-Center Retrospective Study. *Turk J Haematol* 2018;35(3):181-4.
5. Hanbali A, Hassanein M, Rasheed W, Aljurf M, Alsharif F. The Evolution of Prognostic Factors in Multiple Myeloma. *Advances in Hematology* 2017;2017:4812637.
6. Rodgers GM. A Perspective on the Evaluation of Management of Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2012;10:434-7.
7. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003;107(2):223-5.
8. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(10):818-27.
9. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(11):1780-6.
10. Migone de Amicis M, Chivite D, Corbella X, Cappellini MD, Formiga F. Anemia is a mortality prognostic factor in patients initially hospitalized for acute heart failure. *Intern Emerg Med* 2017;12(6):749-56.
11. Felker GM, Adams KF, Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(5):959-66.
12. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18(8):891-975.
13. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Levey AS et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(4):955-62.
14. Ma JZ, Ebben J, Xia H, Collins AJ. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(3):610-9.
15. Collins AJ, Li S, St Peter W, Ebben J, Roberts T, Ma JZ et al. Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36 to 39%. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(11):2465-73.
16. Majernikova M, Rosenberger J, Prihodova L, Jarcuskova M, Roland R, Groothoff JW et al. Posttransplant Anemia as a Prognostic Factor of Mortality in Kidney-Transplant Recipients. *Biomed Res Int* 2017;2017:6987240.
17. Rački S, Bašić-Jukić N, Kes P, Ljutić D, Lovčić D, Prkačin I et al. Liječenje anemije u kroničnoj bubrežnoj bolesti – stav Hrvatskog društva za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju i osvrt na preporuke KDIGO i ERBP. *Acta Med Croatica* 2014;68:215-21.
18. Miceli A, Romeo F, Glauber M, de Siena PM, Caputo M, Angelini GD. Preoperative anemia increases mortality and postoperative morbidity after cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg* 2014;9:137.
19. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011;378(9800):1396-407.
20. Mörner ME, Edgren G, Martling A, Gunnarsson U, Egenvall M. Preoperative anaemia and perioperative red blood cell transfusion as prognostic factors for recurrence and mortality in colorectal cancer-a Swedish cohort study. *Int J Colorectal Dis* 2017 ;32(2):223-32.
21. Prokopowicz G, Życzkowski M, Nowakowski K, Bogacki R, Bryniarski P, Paradysz A. Basic Parameters of Blood Count as Prognostic Factors for Renal Cell Carcinoma. *Biomed Res Int* 2016;2016:8687575.
22. Huang J, Feldman AS, Dong L, Cornejo K, Liu Q, Dahl DM et al. Preoperative Anemia as an Independent Prognostic Indicator of Papillary Renal Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13(5):e353-60.
23. Patel MS, Carson JL. Anemia in the preoperative patient. *Med Clin North Am* 2009 ;93(5):1095-104.
24. Munoz M, Acheson AG, Auerbach M, Besser M, Habler O, Kehlet H et al. International consensus statement on the peri-operative management of anaemia and iron deficiency. *Anaesthesia* 2017;72(2):233-47.
25. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg* 2007;83 Suppl 5:27-86.
26. American Society of Anesthesiologists. Practice Guidelines for blood component therapy: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology* 1996;84(3):732-47.
27. Hebert PC, Wells G, Tweeddale M, Martin C, Marshall J, Pham B et al. Does transfusion practice affect mortality in critically ill patients? Transfusion Requirements in Critical Care (TRICC) Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(5):1618-23.
28. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999;340(6):409-17.
29. Goodnough LT, Schrier SL. Evaluation and management of anemia in the elderly. *Am J Hematol* 2014;89(1):88-96.
30. Patel KV. Epidemiology of anemia in older adults. *Semin Hematol* 2008;45(4): 210-7.
31. British Committee for Standards in Haematology Guidelines (BSCH) [Internet]. Joint United Kingdom (UK) Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee [cited 2018 Oct 29]. Available from: <https://www.bschguidelines.com>.

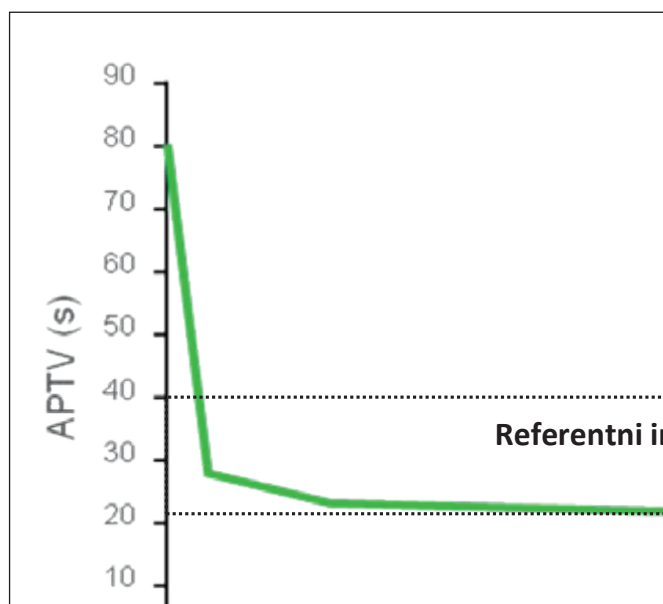
Laboratorijsko praćenje tijekom liječenja emicizumabom: da ili ne?

Prof. dr. sc. Renata Zadro

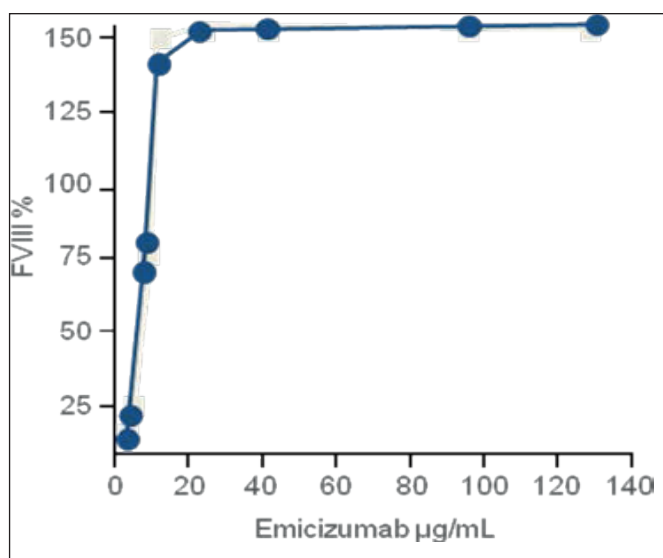
*Klinički zavod za laboratorijsku dijagnostiku KBC Zagreb, Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet*

Laboratorijska dijagnostika hemofilije A osni-
va se na uporabi globalnih koagulacijskih pretraga
(produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko
vrijeme, APTV), a potvrđuje dokazivanjem manj-
ka FVIII. Aktivirano parcijalno tromboplastinsko
vrijeme globalna je pretraga koja upućuje na status
unutarnjeg puta zgrušavanja te se rabi u dijagnostici
poremećaja krvarenja. Najraširenija metoda određi-
vanja aktivnosti FVIII jest metoda u jednom stupnju
kojom se utvrđuje težina hemofilije te prati aktiv-
nost FVIII tijekom profilaktičke terapije. Dodatno
se u laboratorijskoj dijagnostici hemofilije A izvo-
di kvantitativna analiza inhibitora (metoda prema
Bethesdi) za klasifikaciju na inhibitore niskog (<5
Bethesda jedinica) ili visokog titra (>5 Bethesda je-
dinica). Metoda s kromogenim supstratima preporu-
čena je kao referentna metoda za mjerenje aktivno-
sti FVIII u plazmi i u koncentratima jer je pokazano
da određeni broj bolesnika s blagom hemofilijom
ima nižu aktivnost FVIII izmjerenu kromogenom
metodom dok je aktivnost FVIII izmjerena meto-
dom u jednom stupnju unutar referentnog interva-
la, i obratno. Kvantitativna metoda prema Bethesdi
temelji se na mjerenju smanjenja aktivnosti FVIII
u uzorku plazme s inhibitorom pomiješanom s nor-
malnom plazmom kroz određeno vrijeme (dva sata).

Lijek emicizumab ne treba aktivaciju za svoje ko-
faktorsko djelovanje kao FVIII te je utjecaj emicizu-
maba na koagulacijske pretrage različit od FVIII,
osobito na pretrage unutarnjeg puta zgrušavanja.
Kod uporabe emicizumaba u hemofiličara na tera-
piji ovim lijekom APTV se normalizira kod razine
emicizumaba ispod očekivane terapijske koncentra-
cije (2 – 5 µg/mL) (Slika 1.). Zato rezultati APTV-a
za bolesnike na terapiji emicizumabom ne odražava-
ju njegov koagulacijski status te se mogu pogreš-
no interpretirati.



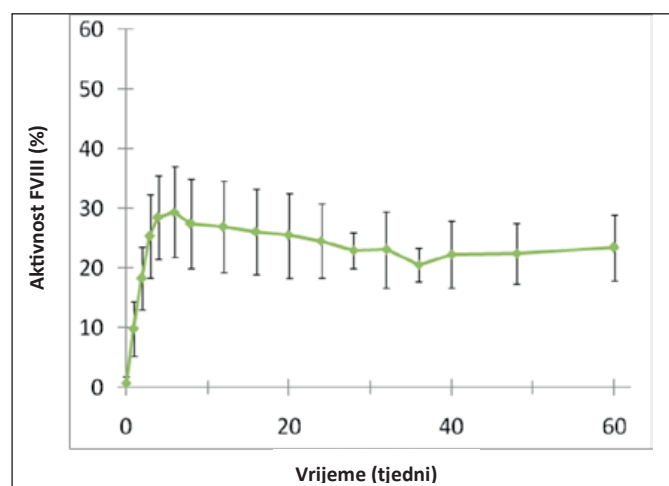
Slika 1. Utjecaj emicizumaba na aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV).



Slika 2. Utjecaj emicizumaba na rezultat aktivnosti FVIII.

Prisutnost emicizumaba u plazmi hemofiličara dovodi do lažno povišenih rezultata aktivnosti FVIII određenoj metodom u jednom stupnju: 100-postotna aktivnost FVIII vidi se kod koncentracija emicizumaba u plazmi već od 10 µg/mL, što je ispod razine koja pokazuje kliničku učinkovitost. Zbog toga se standardna metoda u jednom stupnju za određivanje aktivnosti FVIII ne može rabiti za mjerenje emicizu-

maba jer će se za bolesnike liječene emicizumabom dobiti aktivnosti FVIII > 150 % (Slika 2.). Emicizumab također prouzrokuje lažno negativne rezultate u klasičnoj metodi za kvantitativno određivanje titra inhibitora prema Bethesdi. Zbog svega navedenog, za pacijente na profilaksi emicizumabom potrebno je u laboratorijskom praćenju rabiti kromogene metode za određivanje aktivnosti FVIII s reagensom ljudskoga podrijetla (humani FIXa i FX), a u određivanju titra inhibitora također reagens s kromogenim supstratom. Očekivana izmjerena aktivnost FVIII u 4. tjednu od početka terapija iznosi 20 – 25 % (Slika 3.).



Slika 3. Aktivnost FVIII tijekom vremena izmjerena kromogenom metodom s reagensom humanog porijekla.

Važno je naglasiti da emicizumab utječe na rezultate nekih koagulacijskih pretraga. Slabi, ali prepoznatljiv utjecaj pokazan je za PV-INR no nije klinički relevantan, te na derivirani fibrinogen. Snažan utjecaj emicizumaba zabilježen je na već spomenutu pretragu APTV i pretrage na bazi APTV-a uključujući određivanje aktivnosti faktora na bazi APTV-a, aktivnosti proteina C, proteina S i APC rezistenciju, te na aktivirano vrijeme zgrušavanja (ACT).

U zaključku, emicizumab je lijek čiji učinak ne treba, ali se može mjeriti jer mjerenje nije nužno za sigurnu i djelotvornu uporabu lijeka. Mjerenje koncentracije emicizumaba u plazmi moguće je u slučaju kad se želi potvrditi adekvatno doziranje lijeka i bolesnikovo pridržavanje terapije. Tijekom terapije emicizumabom titar je inhibitora postojan ili lagano snižen.

Pri laboratorijskom praćenju potrebno je odabrati adekvatne metode za mjerenje koagulacijskog učinka emicizumaba i određivanje titra inhibitora...

... a prilikom slanja uzoraka u laboratorij uvijek je potrebno navesti vrstu terapije koju ispitanik prima.

Direktni oralni antikoagulantni lijekovi i kirurški zahvati

Hana Matijaca, dr. med.

Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

Uvod

Direktni oralni antikoagulantni lijekovi (DOAK) su novi antikoagulansi koji se prema mehanizmu svog djelovanja dijele na izravne inhibitore trombina (FIIa), te na izravne inhibitore aktiviranog čimbenika X (FXa). U literaturi se često za njih koriste nazivi novi oralni antikoagulantni lijekovi ili o vitaminu K neovisni oralni antikoagulansi (NOAC, engl. non-vitamin K antagonist anticoagulants)^{1,2}.

Na hrvatskom tržištu dostupna su trenutno tri DOAK-a: jedan izravni inhibitor faktora IIa (dabigatran) i dva izravna inhibitora faktora Xa (rivaroksaban i apiksaban)³⁻⁵.

Zahvaljujući svojim karakteristikama, sve više se primjenjuju u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Ono što ih čini prikladnijim za upotrebu u odnosu na antagoniste vitamina K su fiksno doziranje i izostanak potrebe za rutinskim praćenjem koagulograma, manje interakcija s hranom i drugim lijekovima, predvidljiva farmakokinetika i antikoagulantni odgovor, te manja incidencija intrakranijalnog krvarenja².

Dabigatran je selektivni, reverzibilni direktni inhibitor F IIa. U Republici Hrvatskoj registriran je za prevenciju moždanog udara i sustavne embolije u odraslih s nevalvularnom atrijskom fibrilacijom, liječenje plućne embolije i duboke venske tromboze, prevenciju recidivirajuće duboke venske tromboze i plućne embolije u odraslih, te primarnu prevenciju venske tromboembolije u odraslih bolesnika koji su bili podvrgnuti elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje endoproteze kuka ili koljena³.

Rivaroksaban i apiksaban antikoagulantni učinak ostvaruju inhibicijom FX-a. Registrirani su za iste, prethodno navedene indikacije, s time da je rivaroksaban u kombinaciji a acetil-salicilnom kiselinom sa ili bez dodatka tiklopidina ili klopidozola indiciran i za prevenciju aterotrombotičkih događaja u bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma^{4,5}.

Važna i zabrinjavajuća nuspojava koja se može javiti prilikom njihove primjene je krvarenje, te treba naglasiti da još uvijek nedostaje specifični antidot za većinu DOAK-a osim za dabigatran. Oprez je posebice potreban kod starijih bolesnika, te u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom. U takvim situacijama potrebna je češća procjena bubrežne funkcije i prilagodba doze lijeka⁶.

Prema Europskim smjernicama (European Medicines Agency, EMA) dabigatran je kontraindiciran kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (CrCL<30 ml/min), dok je kod bolesnika s umjerenim oštećenjem (CrCL 30-50 ml/min), te kod starijih bolesnika (>75 godina) potreban oprez prilikom upotrebe³.

Rivaroksaban i apiksaban se mogu primjenjivati u punoj dozi u bolesnika s blagim (CrCL 50-80 ml/min) ili umjerenim (CrCL 30-49 ml/min) bubrežnim oštećenjem, dok se kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (CrCL<30 ml/min) trebaju upotrebljavati u reduciranoj dozi. Kod bolesnika s terminalnim oštećenjem bubrežne funkcije (CrCL<15 ml/min) ili u bolesnika na dijalizi varfarin je jedina terapijska mogućnost^{4,5}.

Preoperativna primjena direktnih oralnih antikoagulantnih lijekova

Kirurški zahvati, odnosno invazivni postupci nose određeni rizik od krvarenja, koji je dodatno povišen u bolesnika na oralnoj antikoagulantnoj terapiji. Istodobno, prekidanje antikoagulantne terapije povećava rizik od tromboembolijskog incidenta. Dakle, postizanje ravnoteže između prevencije krvarenja i smanjenja rizika od tromboembolijskog incidenta kod bolesnika na antikoagulantnim lijekovima predstavlja veliki izazov u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Prilikom procjene rizika perioperativnog/operativnog krvarenja treba uzeti u obzir vrstu intervencije/kirurškog zahvata, odnosno procijeniti rizik od krvarenja koji nosi određena invazivni postupak, te postojanje komorbiditeta kao što je smanjena bubrežna funkcija i dob.

Postupci koji ne nose klinički značajan rizik od krvarenja (npr. neki dentalni zahvati, zahvati zbog katarakte i glaukoma) mogu se izvesti bez prekida liječenja DOAK-ima².

Na temelju procijenjenog rizika od tromboembolijskog incidenta i rizika od krvarenja odluku o prijedproceduralnoj primjeni antikoagulantnog liječenja se donosi za svakog pacijenta individualno.

Popis postupaka klasificiranih prema riziku od krvarenja prikazani su u tablicama 1., 2. i 3. Modificirano prema Heidelberg i sur.²

Tablica 1 . Postupci koji ne zahtijevaju prekid antikoagulantne terapije.

Stomatološki zahvati:
Ekstrakcija jednog do tri zuba
Incizija apscesa
Parodontalna kirurgija
Postavljanje implantata
Oftalmološki zahvati:
Operativni zahvat katarakte
Zahvat zbog glaukoma
Endoskopija bez biopsije/kirurškog postupka
Površinski zahvati (princizija apscesa, mali zahvati na koži)

Tablica 2 . Postupci s niskim rizikom od krvarenja.

Endoskopija s biopsijom
Angiografija
Implantacija elektrostimulatora srca i kardioverter defibrilatora
Biopsija prostate i mokraćnog mjehura

Tablica 3 . Postupci s visokim rizikom od krvarenja.

Abdominalna kirurgija
Torakalna kirurgija
Veliki ortopedski zahvati
Biopsija jetre
Biopsija bubrega
Ekstrakorporalna litotripsija
Spinalna ili epiduralna anestezija
Lumbalna punkcija

Poluvrijeme života ($t_{1/2}$) DOAK-a osim o renalnoj ovisi u manjoj ili većoj mjeri i o jetrenoj funkciji. Smatra se da je za potpuni prestanak djelovanja antikoagulantnog lijeka od posljednje primijenjene doze potrebno proći minimalno pet poluvremena života⁷. Za dabigatran, čiji $t_{1/2}$ iznosi 12-17 h, za potpuni „oporavak“ koagulacije treba 2,5 do 3,5 dana. Za rivaroksaban čiji je $t_{1/2}$ 5-9 h potrebno je 1 do 2 dana. Za apiksaban čiji je $t_{1/2}$ 8-15 h treba proći 1,5 do 3 dana od posljednje doze⁸.

Prema Europskim smjernicama kirurški postupak, kada to situacija dopušta, trebalo bi odgoditi minimalno 12 sati, a idealno 24 sata od posljednje primjene doze². Kod bolesnika s manjim rizikom krvarenja savjetuje se prestati uzimati DOAK dva dana prije zahvata, te tri dana prije zahvata s velikim rizikom krvarenja (za dabigatran kod klirensa 30-50 ml/min prestati uzimati DOAK 4 dana ranije)².

Tablica 4. Prikaz vremena potrebnog za obustavu terapije pojedinim DOAK-om ovisno o bubrežnoj funkciji i vrsti zahvata stratificiranog po riziku krvarenja²

CrCl	Dabigatran		Rivaroksaban		Apiksaban	
	Nizak rizik	Visok rizik	Nizak rizik	Visok rizik	Nizak rizik	Visok rizik
≥ 80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
50-80 ml/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
30-50 ml/min	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
15-30 ml/min	Nije indiciran		≥ 36 h	≥ 48 h	≥ 36 h	≥ 48 h
< 15 ml/min	Nije indiciran		Nije indiciran		Nije indiciran	

Nakon postupka u kojem je postignuta trenutna i kompletna hemostaza, liječenje DOAK-om se može u pravilu nastaviti s protekom 6-8 h nakon intervencije. Ipak, nastavak liječenja DOAK-ima u punoj dozi unutar 48-72 h od kirurškog postupka, u nekim slučajevima može biti povezano s povišenim rizikom od krvarenja koji nadilazi rizik od tromboembolije.

Zahvaljujući brzom nastupu djelovanja i kratkom $t_{1/2}$ DOAK-a farmakološka terapija premoštenja za vrijeme kratkih prekida primjene DOAK-a u većini slučajeva nije potrebna⁹.

Uvođenje terapije premoštenja, odnosno primjenu niskomolekularnog heparina, te odgodu DOAK-a u punoj dozi za 48-72 h nakon postupka, treba razmotriti u slučajevima invazivnih postupaka koji zahtijevaju dužu imobilizaciju, te kod bolesnika s velikim rizikom od tromboembolije, te kod onih koji ne smiju primati oralne antikoagulantne lijekove nakon recentnih operacija na gastrointestinalnom sustavu².

Prema Europskim smjernicama nastavak liječenja dabigatranom nakon invazivnog postupka koji je zahtijevao prekid njegove primjene, preporučuje se jedan dan nakon operacije s niskim rizikom od krvarenja, te dva do tri dana nakon operacije s visokim rizikom od krvarenja².

Ako je zbog potrebe za hitnim kirurškim postupkom, u svrhu brzog poništenja antikoagulacijskog učinka dabigatrana bio primijenjen idarucizumab (jedinu specifični antidot registriran u RH¹⁰), liječenje dabigatranom se može ponovno započeti 24 h nakon primjena antidota ako je bolesnik klinički stabilan, te ako je postignuta odgovarajuća hemostaza³.

Kod bolesnika kod kojih je bila prekinuta primjena rivaroksabana ili apiksabana, antikoagulantno liječenje se preporučuje nastaviti što je prije moguće nakon invazivnog postupka ili kirurškog zahvata, ako je uspostavljena adekvatna hemostaza^{4,5}. Kao i

kod dabigatrana, nastavak liječenja rivaroskopabanom i apiksabanom, trebalo bi odgoditi dva do tri dana ako se radilo o postupku s visokim rizikom krvarenja, te u tom periodu ako je potrebno primijeniti profilaktičku dozu niskomolekularnog heparina¹¹.

Interakcija DOAK-a s drugim lijekovima

Također, za kraj bitno je istaknuti važnost interakcije DOAK-a s drugim lijekovima. Važan mehanizam interakcije svih DOAK-a čini značajna ponovna sekrecija preko P-glikoprotein prijenosnika nakon apsorpcije u crijevima. P-gp transportni je protein koji se luči u epitelu tankog crijeva, hepatocitima i stanicama tubula, te je važan za apsorpciju i bubrežni klirens DOAK-a¹². Lijekovi koji djeluju na P-gp mogu utjecati na razinu DOAK-a u plazmi i njihov antikoagulantni učinak, te je potreban oprez (npr. neki antiaritmici amiodaron, verapamil)³. S obzirom na dugi poluvijek amiodarona, potencijal za interakciju može postojati tjednima nakon prekida primjene amiodarona. Snažni inhibitori P-gp (npr. ketokonazol, ciklosporin, itraconazol i dronedaron) su kontraindicirani u bolesnika koji se liječe dabigatranom. CYP3A4 iz skupine monooksigenaza citokroma P450, je molekula važna za metabolizam i eliminaciju rivaroksabana i apiksabana². Snažni inhibitori CYP3A4 i P-gp-a su azolni antimikotici (ketokonazol, itraconazol, vorikonazol i posakonazol), te povećavaju učinak DOAK-a. Snažni induktori CYP3A4 i P-gp-a (npr. rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital) smanjuju učinak DOAK-a.

Također, potreban je veliki oprez prilikom uzimanja NSAR i preparata acetil-salicilne kiseline, te drugih inhibitora agregacije trombocita. U slučaju liječenja apiksabanom istodobna primjena bilo kojeg drugog antikoagulantnog lijeka je kontraindicirana^{4,5}.

Literatura:

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, i sur. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016 Oct 7; 37(38):2893-2962.
2. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of nonvitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 17(10), 1467–1507. <https://doi.org/10.1093/europace/euv309>
3. European Medicines Agency. Sažetak opisa svojstva lijeka Pradaxa. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf
4. European Medicines Agency. Sažetak opisa svojstva lijeka Xarelto. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf
5. European Medicines Agency. Sažetak opisa svojstva lijeka Eliquis. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
6. Banfić L. Smjernice za dijagnozu, liječenje i sprječavanje venske tromboze Guidelines 23 on diagnosis, treatment and prevention of venous thrombosis. *Cardiol Croat*. 2016;11(9):351–374. | DOI: <http://dx.doi.org/10.15836/ccar2016.351>
7. Garcia DA, Crowther M. Management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants. U: UpToDate, Post TW ur. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate. Dostupno na: <http://www.uptodate.com>
8. Scaglione, F. *Clin Pharmacokinet* (2013) 52: 69. DOI: 10.1007/s40262-012-0030-9
9. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Förster K, Ebertz F, Köhler C, Werth S, et al. Periinterventional management of novel oral anticoagulants in daily care: Results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J*. 2014;35(28):1888–96.
10. European Medicines Agency. Sažetak opisa svojstva lijeka Praxbind. Dostupno na: https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2015/20151120133203/anx_133203_hr.pdf
11. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, i sur. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2013;625–51. DOI:10.1093/europace/eut083
12. Wessler JD, Grip LT, Mendell J, Giugliano RP. The P-glycoprotein transport system and cardiovascular drugs. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jun 25;61(25):2495-502. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.058. Epub 2013 Apr 3.

Trombotična mikroangiopatija povezana s transplantacijom

Ena Ranković, dr. med.¹, doc. dr. sc. Dražen Pulanić, dr. med.^{1,2,3}

¹ Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Zagreb

² Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

³ Medicinski fakultet Sveučilište J.J. Strossmayer u Osijeku, Osijek

Trombotična mikroangiopatija povezana s transplantacijom (TA-TMA, engl. transplant-associated thrombotic microangiopathy) je jedna od rijetkih no potencijalno fatalnih komplikacija transplantacije.

Sindrom mikroangiopatske hemolitičke anemije, trombocitopenije i renalne insuficijencije prvi put je opisan kod bolesnika nakon transplantacije koštane srži prije 38 godina, kod kojih se kao profilaksa bolesti presatka protiv primatelja (GVHD, engl. graft versus host disease) koristio ciklosporin.¹

Incidencija TA-TMA u literaturi varira između 0,5-76% zbog nedostatka uniformnih dijagnostičkih kriterija i heterogenosti transplantirane populacije.^{2,3} Češće se javlja kao komplikacija nakon alogene transplantacije krvotvornih matičnih stanica (aloTKMS) u odnosu na autolognu transplantaciju, obično unutar prvih 100 dana nakon aloTKMS, uz visoku stopu mortaliteta i do 100%.^{2,4}

Od čimbenika rizika neovisnih o transplantaciji izdvaja se starija životna dob, ženski spol i uznapredovala osnovna bolest. Rizični čimbenici povezani s transplantacijom su HLA-nepodudarnost, mijeloaflativno kondicioniranje (fludarabin, busulfan), TBI, korištenje kalcineurinskih (ciklosporin, takrolimus) i mTOR (engl. mammalian target of rapamycin) inhibitora, akutni GVHD te infekcije (CMV, adenovirus, parvovirus B19, HHV-6, BK).^{2,5,6}

Patogeneza bolesti temelji se na generaliziranoj endotelnoj disfunkciji koja dovodi do intravaskularne aktivacije trombocita uz trombozu i odlaganje fibrina u mikrovaskulaturi organa te posljedične mikroangiopatske hemolitičke anemije, trombocitopenije i ishemije organa. Najčešće zahvaćeni organ je bubreg, no i drugi organski sustavi - poput gastrointestinalnog trakta, pluća, mozga i srca - mogu biti oštećeni. U posljednje se vrijeme u literaturi spominje i uloga disregulacije alternativnog puta komplementa uz smanjenu aktivnost faktora H.⁶

Zbog slabog razumijevanja patofiziologije bolesti godinama nije postojao uniformni konsenzus o dijagnostičkim kriterijima. Definitivna dijagnoza TA-TMA postavlja se na temelju patohistološkog nalaza (okluzija vaskulature mikrotrombima, fibrinoidna nekroza krvnih žila.). Iako biopsija organa (najčešće bubrega) u kombinaciji s kliničkim i laboratorijskim pokazateljima može dovesti do konačne dijagnoze, ona se rutinski ne preporučuje budući da je ova skupina bolesnika pod povećanim rizikom od postproceduralnih komplikacija, prvenstveno krvarenja.⁷

Cho i suradnici predložili su 2010. godine pojam "vjerojatna TMA" za klasificiranje pacijenata koji ispunjavaju sve dijagnostičke kriterije, osim bubrežne ili neurološke disfunkcije, budući da se samo 20-29% bolesnika prezentira navedenim simptomima

Parametar	CTN 2005 ⁸	IWG 2007 ⁷	Ukupni TMA Cho et al ⁷	TMA by Jodele et al ⁹
Schistociti	≥ 2/HPF	> 4%	≥ 2/HPF	Prisutna
Serumski LDH	Povišen	Trenutno ili perzistentno povišen	Povišen	Povišen
Renalna i/ili neurološka disfunkcija	Dvostruko povišen serumski kreatinin ili 50% snižen kurens kreatinin	/	/	Proteinurija ≥ 30mg/dl ili hipertenzija
Direktni i indirektni Coombs-ov test	Neg.	/	Neg.	/
Trombocitopenija	/	De novo prolongirana ili progresivna	De novo prolongirana ili progresivna	De novo
Anemija	/	Snižen Hb ili povećana potreba za transfuzijom	Snižen Hb	Snižen Hb ili povećana potreba za transfuzijom
Serumski haptoglobin	/	Snižen	Snižen	/
Aktivacija terminalnog komplementa	/	/	/	Povišen sC5b-9

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za TA-TMA (prema BMT 2017;53(2):129-137.)⁷

(Tablica 1.).² U 2014. godini Jodele i suradnici su dijagnostičkim kriterijima pridodali proteinuriju ≥ 30 mg / dL i hipertenziju kao rane markere bubrežne disfunkcije uz povišenu razinu C5b-9 u serumu kao dokaz aktivacije terminalnog komplementa. Proteinurija ≥ 30 mg / dL i povišene serumske razine C5b-C9 smatraju se nepovoljnim prognostičkim čimbenicima te su povezani s lošijom prognozom i preživljenjem od 20% u prvoj godini nakon transplantacije. Čini se kako ovi bolesnici imaju bolji odgovor na ciljanu inhibiciju terminalne komponente komplementa ekulizumabom.⁸

U svrhu postavljanja dijagnoze TA-TMA potrebno je prethodno isključiti druge preklapajuće entitete poput diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK), trombotične trombocitopenične purpure (TTP), hemolitičko-uremičkog sindroma (HUS) te Coombs-pozitivne hemolitičke anemije. U prilog posttransplantacijske mikroangiopatije govore uredan nalaz koagulograma, negativan direktni i indirektni Coombs-ov test, te ADAMTS13 aktivnost iznad 10%.⁷

U prvoj liniji liječenja preporuča se ukinuti kalcineurinski ili mTOR inhibitor te uvesti drugi lijek, poput mikofenolat mofetila, s ili bez glukokortikoida, u svrhu profilakse GVHD-a. Također je potrebno liječiti osnovni uzrok poput infekcije ili GVHD-a, te adekvatno regulirati vrijednosti arterijskog tlaka.^{7,9}

Za razliku od TTP-a, plazmafereza u TA-TMA nije dugoročno učinkovita. Tijekom godina brojne studije pokazale su varijabilan odgovor na liječenje od 27-80% uz visoku stopu mortaliteta između 44-100%.^{3,9} Razlog tome leži u činjenici da je plazmafereza sama po sebi invazivni postupak koja nosi značajan rizik ozbiljnih komplikacija poput krvarenja, tromboze, infekcija, pneumotoraksa, anafilaksije, serumske bolesti, tamponade, hipotenzije i hipoksije.¹⁰ Drugi čimbenici koji utječu na učinkovitost samog postupka je vrijeme intervencije, prisutnost protutijela na faktor H te istodobna pojava akutnog GVHD-a ili specifičnih protutijela protiv donora ili primatelja.⁷ Unatoč visokom mortalitetu i brojnim komplikacijama, o ranoj primjeni plazmafereze treba razmišljati u slučajevima kada su kod bolesnika dokazana protutijela na faktor H budući da se ona plazmaferezom odstranjuju. U ostalim slučajevima, ako nisu dostupne druge terapijske opcije poput ekulizumaba, može se razmišljati o plazmaferezi ukoliko ju je moguće provoditi rano, unutar 2-3 tjedna od dijagnoze TA-TMA.^{7,11}

S obzirom na novija saznanja o patofiziologiji bolesti temeljenoj na aktivaciji komplementa, pojavio se ekulizumab kao nova obećavajuća terapijska

opcija. Ekulizumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko IgG protutijelo koje se veže za C5 proteinsku komponentu ljudskog komplementa i inhibira aktivaciju terminalne komponente komplementa. U studijama na malom broju bolesnika i nekoliko prikaza slučajeva pokazao se veoma učinkovitim s visokom stopom odgovora u 67-92 % bolesnika.¹²⁻¹⁴

Ekulizumab se preferira kod visokorizičnih bolesnika s proteinurijom i povišenim sC5b-9.¹⁵ Režim doziranja isti je kao i u atipičnom hemolitičko-uremičnom sindromu (aHUS) te se sastoji od početne faze u kojoj se primjenjuje 900 mg lijeka jednom na tjedan tijekom prva 4 tjedna nakon čega slijedi faza održavanja.^{15,16} Preporuča se monoterapija ekulizumabom jer kombinacije s plazmaferezom ili rituksimabom dovode do pojačane eliminacije ekulizumaba ili smanjenog učinka rituksimaba (uslijed smanjene aktivnosti komplementa).^{7,15} Kao najozbiljnija komplikacija liječenja spominje se povećana osjetljivost na meningokoknu infekciju. Da bi se smanjio rizik od infekcije preporuča se cijepljenje svih bolesnika najmanje 2 tjedna od primjene lijeka, a ukoliko to nije moguće, moraju primati profilaktičku antibiotsku terapiju.^{7,15} Za liječenje TA-TMA potrebno je dulje vrijeme indukcije u trajanju od najmanje 4-6 tjedana. Također, kod TA-TMA nije potrebno doživotno liječenje te se terapija ekulizumabom može prekinuti odmah nakon rezolucije simptoma, bez posljedičnog relapsa bolesti. Ovdje treba napomenuti visoku cijenu liječenja ekulizumabom, zbog čega lijek može biti teže dostupan.⁷

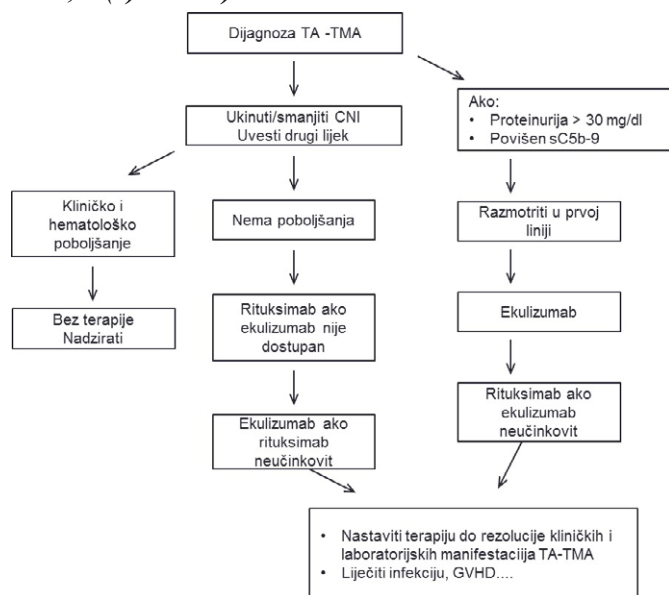
Rituksimab, anti-CD20 monoklonsko protutijelo, može biti koristan u terapiji TA-TMA, no ispitan je tek u nekoliko studija s vrlo malim brojem bolesnika. Mehanizam djelovanja temelji se na imunoregulaciji i depleciji protutijela. Najčešće se koristi kao monoterapija ili u kombinaciji s defibrotidom ili plazmaferezom. Prednost rituksimaba je činjenica da je jeftiniji i lakše dostupan, s poznatim sigurnosnim profilom i nuspojavama. Shema doziranja uključuje primjenu 375 mg/m² rituksimaba jednom tjedno kroz 4 tjedna. Ukoliko se koristi istodobno s plazmaferezom potrebno ga je primijeniti 24 sata nakon plazmafereze, zbog eliminacije samog lijeka navedenim postupkom.^{7,17-20}

Od novih terapijskih mogućnosti u literaturi se spominje i defibrotid, koji je inače indiciran za liječenje sindroma opstrukcije jetrenih sinusoida. Radi se o polideoksiribonukleotidnoj soli s antitrombotskim, fibrinolitičkim i anti-inflamatornim djelovanjem. U multicentričnoj retrospektivnoj studiji s 64 pacijenta s TA-TMA uz defibrotid, kao monoterapi-

ju ili u kombinaciji sa drugim terapijskim opcijama, postigao se 55% -tni ukupni odgovor, bez značajnijih neželjenih događaja.²¹⁻²²

Prijedlog algoritma za liječenje TA-TMA prikazan je na Slici 1.¹⁵

Slika 1. Algoritam liječenja TA-TMA (prema BMT. 2016;52(3):352-6.)¹⁵



U zaključku, TA-TMA je nedovoljno prepoznata ali potencijalno teška komplikacija transplantacije krvotvornih matičnih stanica. Uz nove spoznaje o patofiziologiji ovog poremećaja razvijaju se i nove obećavajuće terapijske opcije, no potrebni su uniformni kriteriji za dijagnozu bolesti te studije na većem broju pacijenata liječenih lijekovima s novim mehanizima djelovanja.

Literatura:

1. Powles RL, Clink HM, Spence D, Morgenstern G, Watson JG, Selby PJ et al. Cyclosporin A to prevent graft-versus-host disease in man after allogeneic bone-marrow transplantation. *The Lancet* 1980; 315.8164:327-329.
2. Cho B-S, Yahng S-A, Lee S-E, Eom K-S, Kim Y-J, Kim H-J et al. Validation of recently proposed consensus criteria for thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Transplantation* 2010; 90: 918–926.
3. Ho VT, Cutler C, Carter S, Martin P, Adams R, Horowitz M et al. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11(8):571-5.
4. George JN, Selby GB. Thrombotic microangiopathy after allogeneic bone marrow transplantation: a pathologic abnormality associated with diverse clinical syndromes. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 1073–1074.
5. Balassa K, H Andrikovics, P Remenyi, A Batai, A Bors, KP Kiss et al. The potential role of HLA-DRB1*11 in the development and outcome of haematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(10):1321-5.
6. Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE, Myers KC, El-Bietar J, Davies SM et al. A new paradigm: Diagnosis and management

- of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood Rev* 2015;29:191–204.
7. Khosla J, AC Yeh, TR Spitzer, BR Dey. Hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy: Current paradigm and novel therapies. *Bone Marrow Transplant* 2017;53(2):129-137.
8. Jodele S, Davies SM, Lane A, Khoury J, Dandoy C, Goebel J et al. Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a study in children and young adults. *Blood* 2014;124:645–653.
9. Laskin BL, Goebel J, Davies SM, Jodele S. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Blood* 2011;118:1452–62.
10. Nguyen L, Terrell DR, Duvall D, Vesely SK, George JN. Complications of plasma exchange in patients treated for thrombotic thrombocytopenic purpura. IV. An additional study of 43 consecutive patients, 2005 to 2008. *Transfusion* 2009;49:392–4.
11. Jodele S, Laskin BL, Goebel J, Khoury JC, Pinkard SL, Carey PM et al. Does early initiation of therapeutic plasma exchange improve outcome in pediatric stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy? *Transfusion* 2013; 53: 661–667.
12. Dhakal P, Giri S, Pathak R, Bhatt VR. Eculizumab in transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Clin Appl Thromb Hemost* 2016;23:175–180.
13. Jodele S, Laskin B, Fukuda T, Vinks A, Mizuno K, Goebel J et al. Eculizumab treatment improves survival in patients with high-risk hematopoietic stem cell transplant (HSCT)-associated thrombotic microangiopathy (TMA). *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:S225–S226.
14. Jodele S, Fukuda T, Vinks A, Mizuno K, Laskin BL, Goebel J et al. Eculizumab therapy in children with severe hematopoietic stem cell transplantation associated thrombotic microangiopathy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:518–525.
15. P Dhakal, VR Bhatt. Is complement blockade an acceptable therapeutic strategy for hematopoietic cell transplant-associated thrombotic microangiopathy? *Bone Marrow Transplant* 2016;52(3):352-6.
16. Jodele S, Fukuda T, Mizuno K, Vinks AA, Laskin BL, Goebel J et al. Variable eculizumab clearance requires pharmacodynamic monitoring to optimize therapy for thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:307–315.
17. Au W-Y, Ma ES, Lee T-L, Ha S-Y, Fung AT, Lie AKW et al. Successful treatment of thrombotic microangiopathy after haematopoietic stem cell transplantation with rituximab. *Br J Haematol* 2007;137:475–8.
18. Fakhouri F, Vernant JP, Veyradier A, Wolf M, Kaplanski G, Binaut R et al. Efficiency of curative and prophylactic treatment with rituximab in ADAMTS13-deficient thrombotic thrombocytopenic purpura: a study of 11 cases. *Blood* 2005;106:1932–1937.
19. Carella AM, D'Arena G, Greco MM, Nobile M, Cascavilla N. Rituximab for allo-SCTh-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:1063–5.
20. Jodele S, Bleesing JJ, Mehta PA, Filipovich AH, Laskin BL, Goebel J et al. Successful early intervention for hyperacute transplant-associated thrombotic microangiopathy following pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant*. 2012;16(2):E39-42.
21. Uderzo C, Bonanomi S, Busca A, Renoldi M, Ferrari P, Iacobelli M et al. Risk factors and severe outcome in thrombotic microangiopathy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation* 2006;82:638–644.
22. Schröder H. Defibrotide protects endothelial cells, but not L929 tumour cells, from tumour necrosis factor-alpha-mediated cytotoxicity. *J Pharm Pharmacol* 1995;47:250–2.

Regulacija megakariopoeze i trombopoeze

Ivana Bertović, mag. biotech. in med., doc. dr. sc. Antonija Jurak Begonja

Sveučilište u Rijeci, Odjel za biotehnologiju, Rijeka

Trombociti (krvne pločice) su male (2-3 μm) stanice diskoidnog oblika bez jezgre čija je primarna fiziološka funkcija zaustavljanje krvarenja. Jedinstvene su po svojoj građi, jer osim što nemaju jezgru, sadrže brojne unutarstanične granule s bioaktivnim molekulama kao i širok spektar različitih receptora na svojoj površini. U cirkulaciji odraslog čovjeka je približno $150-400 \times 10^9 / \text{L}$, a životni vijek trombocita je 8-10 dana. Diskoidni oblik neaktiviranog trombocita u cirkulaciji održava se dobro organiziranim citoskeletom koji igra važnu ulogu i u nastanku trombocita. Trombociti nadgledaju integritet endotela krvnih žila, prepoznaju, vežu se i nakupljaju na mjesta oštećenja kako bi spriječili krvarenje. Na mjestu oštećenja krvne žile trombociti prepoznaju proteine ekstracelularnog matriksa, kao što su kolagen i von Willebrandov faktor (vWF), te preko receptora adheriraju na te proteine što uzrokuje aktivaciju trombocita i oslobađanje brojnih solubilnih medijatora iz granula. Ovo ima za posljedicu regrutiranje i aktivaciju novih trombocita na mjesto oštećenja što u konačnici dovodi do stvaranja ugruška. Već dugo je poznato da su trombociti stanične komponente koje posreduju u trombozi, međutim najnovija istraživanja otkrila su njihovu važnu ulogu u patofiziologiji upalnih procesa i raka (1). Trombociti su prepoznati kao imune stanice koje započinju i ubrzavaju vaskularna upalna stanja (2) te su povezani s patogeneom ateroskleroze, zaraznih bolesti, reumatoidnim artritisom i odbacivanjem transplantiranih organa (3, 4). Dok je u nekim slučajevima njihova funkcija protektivna, u drugima doprinose pogoršanju upalnih stanja. Trombociti podržavaju tumorogenezu, a jedan od načina je reguliranjem angiogeneze lučenjem proangiogenetskih faktora sadržanih u trombocitima kao što su vaskularni endotelni faktor rasta (vascular endothelial growth factor, VEGF) te trombocitni faktor rasta (platelet derived growth factor, PDGF) (1).

Razvoj megakariocita

U svakom trenutku u cirkulaciji čovjeka je približno jedan bilijun trombocita, a s obzirom na njihov relativno kratki životni vijek, te kako bi se održala njihova normalna razina, dnevno se stvara 100 milijardi novih trombocita. Stanice prekursori trom-

bocita su megakariociti, rijetke mijeloidne stanice koje se primarno nalaze u koštanoj srži, ali se mogu naći i u perifernoj krvi i plućima. Megakariociti nastaju iz CD34^+ hematopoetskih matičnih stanica koje gube svojstva samoobnove i multipotentnosti. Iz njih se razvijaju zajednički mijeloidni progenitori (CMP, *common myeloid progenitors*) koji dalje diferenciraju u progenitore megakariocita i eritrocita (MEP, *megakaryocyte-erythroid progenitors*). Ovi bipotentni progenitori se usmjeravaju u megakariocitne progenitore koji mogu proliferirati te *in vitro* daju megakariocitne kolonije (5).

Biogeneza protrombocita

Krajnja diferencijacija, maturacija u zrele megakariocite, započinje sintezom proteina specifičnih za trombocite te procesom endomitoeze čiji je rezultat ogromno povećanje veličine megakariocita (do 100 μm). U procesu endomitoeze dolazi do nekoliko ciklusa replikacije DNA bez dijeljenja stanice što rezultira poliploidnim stanicama sa multilobularnom jezgrom i sadržajem DNA do 128N. Endomitoeza je posljedica promjena u regulaciji kasnih koraka mitoeze, dolazi do zaustavljanja anafaze B, te se tako izbjegava telofaza i konačno citokineza (6). Nadalje, u megakariocitima dolazi do ekspanzije u broju granula (α -granule, guste granule, lizosomi), organela, te osobito unutrašnjih membrana koje se nazivaju demarkacijski sustav membrana (demarcation membrane system, DMS). DMS predstavlja mrežu međusobno povezanih cisterni i tubula membrana koje su u kontinuumu s plazmatskom membranom stanice te predstavljaju rezervoar za membrane budućih trombocita (7). Proteini sadržani u α -granulama se sintetiziraju u megakariocitima (trombocitni faktor-4, vWF) ili endocitozom ulaze u megakariocite (fibrinogen), dok guste granule sadrže serotonin, kateholamine, kalcij (5). Zreli megakariociti nadalje stvaraju dugačke citoplazmatske protruzije nazvane protrombociti koji predstavljaju intermedijarni stadij prema trombocitima (8). *In vivo*, izdanci protrombocita se pružaju između endotelnih stanica u sinusoidne koštane srži te oslobađaju pojedinačne trombocite u cirkulaciju (9). Jedan megakariocit nosi više dugačkih grana protrombocita, koji se progresivno izdužuju i granaju u tanke izdanke s proširenjima iz kojih se razvijaju

trombociti. Glavni mehanizmi regulacije nastanka protrombocita uključuju komponente citoskeleta ovih stanica (mikrotubuli, aktin), uz preduvjet razvijenog DMS-a. Glavni pokretač elongacije protrombocita su mikrotubuli, u početku je neophodna *de novo* polimerizacija molekula tubula, dok je u kasnijim stadijima za izuženje nužno klizanje paralelnih snopova mikrotubula (5). Aktinski citoskelet važan je za amplifikaciju protrombocitnih završetaka, odnosno u procesu njihovog grananja (8). Važnu ulogu u nastanku protrombocita i razvoju DMS-a ima filamin A (FlnA), citoskeletni protein koji umrežuje aktinska vlakna, te povezuje površinski vWF receptor sa aktinskim citoskeletom (10, 11). Mutacije u genu za FlnA dovode do rijetkog poremećaja periventrikularne heterotopije te su u tih bolesnika opisani sklonost krvarenju i snižen broj trombocita (12), slično mišjem modelu deficijencije FlnA u megakariocitnoj/trombocitnoj lozi (10, 13). Drugi citoskeletni proteini koji sudjeluju u stvaranju protrombocita su miozin II i protein Wiskott-Aldrich-ovog sindroma (WASP), te su mutacije u genima za miozin II (MYH9) i WASP u povezane s poremećajima trombocita (14, 15).

Nedavno je na mišjem modelu pokazano da su pluća glavno mjesto biogeneze trombocita, odnosno da je to mikrookoliš u kojem se proizvodi gotovo polovica cirkulirajućih trombocita (16). Uz megakariocyte koji produciraju protrombocyte, u plućima su pronađeni megakariocitni progenitori te hematopoetske matične stanice koje su, u pokusima transplantacije pluća u trombocitopenične mišve (miševi sa delecijom gena za trombopoetinski receptor), iz pluća migrirale u koštanu srž, doprinijele uspostavljanju normalnog broja trombocita, kao i razvoju drugih tipova krvnih stanica (16). Značenje ovih istraživanja za megakariopoezu u ljudi još je nepoznato.

Trombopoetin

Trombopoetin (TPO) je glavni citokin koji regulira stvaranje trombocita te jedini citokin koji održava količinu trombocita konstantnom (miševi s deficijencijom TPO ili TPO receptora, c-Mpl imaju oko 10% normalne razine trombocita). Osim TPO-a, na diferencijaciju megakariocita djeluju i interleukin-3, interleukin-6 i interleukin-11, međutim ovi citokini nisu ključni za megakariopoezu (17). Vezanje TPO-a za receptor c-Mpl uzrokuje dimerizaciju receptora, aktivaciju JAK2 kinaze, te aktivaciju nizvodnih signala uključujući fosfatidilinozitol 3-kinazu (PI3K), kinaze Akt, MAPK i ERK. TPO inducira endomitozu, sazrijevanje citoplazme megakariocita te ima protuapoptotski učinak, međutim nije nužan

za samo nastajanje protrombocita. S obzirom na to da je c-Mpl receptor prisutan i na matičnim hematopoetskim stanicama i kontrolira njihovo preživljenje, nedostatak c-Mpl dovodi do pancitopenije. Smatra se da je razina TPO-a u plazmi regulirana brojem trombocita, odnosno inverzna je ukupnoj masi trombocita. Trombociti imaju c-Mpl receptor koji veže i uklanja TPO iz plazme, a ako se povećava broj trombocita, više se TPO uklanja iz cirkulacije, tako snižavajući plazmatsku razinu TPO-a. I obratno, u stanjima trombocitopenije s obzirom na niski broj trombocita i c-Mpl receptora, razine TPO-a su povišene i tako signaliziraju za povećano stvaranje novih trombocita (17). Nedavna istraživanja na mišjim modelima sugeriraju i drugačiju regulaciju TPO. Naime, starenjem trombociti gube glikozilacijske dodatke sa svojih receptora (gubitak sijalinske kiseline), bivaju prepoznati od strane Ashwell-Morellvog receptora na hepatocitima te se uklanjaju iz cirkulacije. Stimulacija Ashwell-Morellvog receptora „starim“ trombocitima aktivira JAK2 signalizaciju u hepatocitima što dovodi do porasta razine glasničke RNA za TPO i ekspresije TPO-a, te posljedično povećane produkcije trombocita (18). Ovo istraživanje identificira novi mehanizam regulacije TPO-a koji je komplementaran postojećem konstitutivnom modelu, a već ranije je pokazano da transfuzija desijaliniziranih trombocita stimulira trombopoezu (19).

Neispravnosti u diferencijaciji megakariocita, stvaranju trombocita ili njihovoj funkciji mogu rezultirati krvarenjem. Glavni nasljedni poremećaji produkcije trombocita u ljudi uključuju Bernard-Soulierov sindrom zbog mutacija u podjedinicama receptora za vWF (GPIb/IX/V), poremećajima vezanim za mutacije u miozinu IIA (gen MYH9) kao što je May-Hegglinova anomalija te sindrom sivih trombocita zbog mutacija u NBEAL2 (20). Transfuzije trombocita učestala su terapija kako bi se akutno povišio broj trombocita, te su posljednjih godina učinjena brojna nastojanja kako bi se trombociti producirali *in vitro*, među ostalim i iz induciranih pluripotentnih stanica (21). Iako su učinjeni značajni napreci u razumijevanju molekularnih procesa u nastanka trombocita te su pronađene nove mutacije, smatra se da identificirane mutacije genetski objašnjavaju trombocitopenije samo u polovici bolesnika. Stoga su nužna daljnja istraživanja koja će unaprijediti naše znanje o mehanizmima koji reguliraju različite aspekte stvaranje trombocita.

Projektna potpora: HRZZ UIP-2014-09-2400 (AJB), UniRi br. 13.11.1.2.07 (AJB), HRZZ-„Program doktoranada“ (IB).

Literatura:

1. Franco AT, Corken A, Ware J. Platelets at the interface of thrombosis, inflammation, and cancer. *Blood*. 2015;126(5):582-8.
2. Koupnova M, Kehrel BE, Corkrey HA, Freedman JE. Thrombosis and platelets: an update. *Eur Heart J*. 2017;38(11):785-91.
3. Morrell CN, Aggrey AA, Chapman LM, Modjeski KL. Emerging roles for platelets as immune and inflammatory cells. *Blood*. 2014;123(18):2759-67.
4. Semple JW, Italiano JE, Jr., Freedman J. Platelets and the immune continuum. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(4):264-74.
5. Patel SR, Hartwig JH, Italiano JE, Jr. The biogenesis of platelets from megakaryocyte proplatelets. *J Clin Invest*. 2005;115(12):3348-54.
6. Vitrat N, Cohen-Solal K, Pique C, Le Couedic JP, Norol F, Larsen AK, et al. Endomitosis of human megakaryocytes are due to abortive mitosis. *Blood*. 1998;91(10):3711-23.
7. Eckly A, Heijnen H, Pertuy F, Geerts W, Proamer F, Rinckel JY, et al. Biogenesis of the demarcation membrane system (DMS) in megakaryocytes. *Blood*. 2014;123(6):921-30.
8. Italiano JE, Jr., Lecine P, Shivdasani RA, Hartwig JH. Blood platelets are assembled principally at the ends of proplatelet processes produced by differentiated megakaryocytes. *J Cell Biol*. 1999;147(6):1299-312.
9. Junt T, Schulze H, Chen Z, Massberg S, Goerge T, Krueger A, et al. Dynamic visualization of thrombopoiesis within bone marrow. *Science*. 2007;317(5845):1767-70.
10. Patel-Hett S, Wang H, Begonja AJ, Thon JN, Alden EC, Wandersee NJ, et al. The spectrin-based membrane skeleton stabilizes mouse megakaryocyte membrane systems and is essential for proplatelet and platelet formation. *Blood*. 2011;118(6):1641-52.
11. Begonja AJ, Pluthero FG, Suphamongmee W, Giannini S, Christensen H, Leung R, et al. FlnA binding to PACSIN2 F-BAR domain regulates membrane tubulation in megakaryocytes and platelets. *Blood*. 2015;126(1):80-8.
12. Nurden P, Debili N, Coupry I, Bryckaert M, Youlyouz-Marfak I, Sole G, et al. Thrombocytopenia resulting from mutations in filamin A can be expressed as an isolated syndrome. *Blood*. 2011;118(22):5928-37.
13. Falet H, Pollitt AY, Begonja AJ, Weber SE, Duerschmied D, Wagner DD, et al. A novel interaction between FlnA and Syk regulates platelet ITAM-mediated receptor signaling and function. *J Exp Med*. 2010;207(9):1967-79.
14. Eckly A, Strassel C, Freund M, Cazenave JP, Lanza F, Gachet C, et al. Abnormal megakaryocyte morphology and proplatelet formation in mice with megakaryocyte-restricted MYH9 inactivation. *Blood*. 2009;113(14):3182-9.
15. Sabri S, Foudi A, Boukour S, Franc B, Charrier S, Jandrot-Perrus M, et al. Deficiency in the Wiskott-Aldrich protein induces premature proplatelet formation and platelet production in the bone marrow compartment. *Blood*. 2006;108(1):134-40.
16. Lefrancais E, Ortiz-Munoz G, Caudrillier A, Mallavia B, Liu F, Sayah DM, et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature*. 2017;544(7648):105-9.
17. Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *J Clin Invest*. 2005;115(12):3339-47.
18. Grozovsky R, Begonja AJ, Liu K, Visner G, Hartwig JH, Falet H, et al. The Ashwell-Morell receptor regulates hepatic thrombopoietin production via JAK2-STAT3 signaling. *Nat Med*. 2015;21(1):47-54.
19. Karparkin S, Shulman S. Asialo platelets enhance thrombopoiesis. *Trans Assoc Am Physicians*. 1980;93:244-50.
20. Pecci A, Balduini CL. Lessons in platelet production from inherited thrombocytopenias. *Br J Haematol*. 2014;165(2):179-92.
21. Sim X, Poncz M, Gadue P, French DL. Understanding platelet generation from megakaryocytes: implications for in vitro-derived platelets. *Blood*. 2016;127(10):1227-33.

Klinička i hematološka obilježja bolesnika s esencijalnom trombocitemijom i kalretikulinom (CALR) mutacijom

Zdravko Mitrović, Anamarija Vrkljan, Marija Ivić, Rajko Kušec

Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Uvod

Esencijalna trombocitemija (ET) je mijeloproliferativna neoplazma (MPN) obilježena trombocitozom i posljedično povišenim rizikom za trombozu (i krvarenje), kao i mogućom kasnijom transformacijom u mijelofibrozu (MF) i akutnu mijeloidnu leukemiju. Bolest češće zahvaća žene, medijan dobi je oko 60 godina, od čega je otprilike 20% bolesnika mlađe od 40 godina (1). Za razliku od policitemije vere (PV) i MF koji s ET čine skupinu klasičnih Philadelphia kromosom negativnih MPN, velika većina bolesnika s ET ima preživljenje komparabilno zdravim ljudima (2).

Važni događaji u definiranju ET

ET je prvi put opisana 1934. godine kao „hemoragijska trombocitemija“ (1). U sljedećim dekadama jasno je pokazana hiperplazija megakariocita u koštanoj srži kod bolesnika s ET-om. Međutim, to je sve donedavno bila dijagnoza isključivanja, bez poznate „driver“ mutacije. Otkrićem JAK2 V617F mutacije 2005. godine, potom MPL mutacije godinu dana kasnije, i naposljetku, mutacija kalretikulina (CALR) 2013. godine, rasvijetljena je patogeneza ET-a. Danas je poznato da oko 60% ET-a čini mutacija JAK2, oko 5% MPL mutacija, a 20-25% čine CALR mutacije. Preostalih oko 10% bolesnika su „triple“ odnosno trostruko negativni. Kod njih su prisutne druge, tzv. atipične ili ne-kanonske mutacije, a moguće da se kod nekih bolesnika i ne radi o pravom MPN-u, nego o reaktivnoj trombocitozi.

Dijagnostički kriteriji

Prema zadnjoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) iz 2016. godine (3), za dijagnozu ET-a potrebno je u perifernoj krvi imati više od $450 \times 10^9/L$ trombocita, tipičan nalaz biopsije kosti koji pokazuje umnožene megakariocyte, odsustvo kriterija za druge mijeloidne neoplazme i dokazanu jednu od tri mutacije (JAK2, CALR, MPL) – Tablica 1. Kao pomoćni kriterij, ako je bolesnik trostruko negativan na mutacije, potrebno je postojanje nekog drugog klonalnog markera ili otklonjena sumnja na reaktivnu trombocitozu.

Tablica 1. Kriteriji Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) za ET (3)

Veliki kriteriji
Broj trombocita u krvi $\geq 450 \times 10^9/L$
Biopsija koštane srži pokazuje uglavnom proliferaciju megakariocitne loze s povišenim brojem velikih zrelih megakariocita s hiperlobuliranim jezgrama. Nema značajnog umnažanja ili pomaka u lijevo u granulopoezi ili eritropoezi i samo rijetko je prisutno oskudno umnažanje (gradus 1) retikulinskih vlakana
Nisu zadovoljeni WHO kriteriji za KML, PV, MF, MDS ili druge mijeloidne neoplazme
Dokazana JAK2, CALR ili MPL mutacija
Mali kriterij
Dokazan klonalni marker ili odsustvo dokaza za reaktivnu trombocitozu

Za dijagnozu ET-a potrebno je zadovoljiti sva četiri glavna kriterija ili prva tri glavna i mali kriterij

Patogeneza CALR mutacija u ET

CALR je protein pratitelj (engl. chaperone) u endoplazmatskom retikulumu gdje pomaže oblikovanje proteina prije njihovog izbacivanja na staničnu površinu ili izlučivanja u međustanični prostor (4). On nije dio JAK-STAT signalnog puta kao JAK2, nego je povezan s trombopoetinskim receptorom (MPL) koji je zapravo protein kojeg CALR prati kroz endoplazmatski retikulin. Mutirani CALR veže se uz MPL i dovodi do njegove konstitutivne aktivacije što ima za posljedicu razvoj ET-a. Postoje dva tipa mutacija CALR – tip 1 – delecijaska mutacija (52 pb) koja čini 45-50% i insercijska mutacija (5 pb) koja čini 35-40%, udružena je s višim brojem trombocita i indolentnijim tijekom (1). Postoje još i tip-1 i tip-2 „like“ mutacije. Osim u ET-u, CALR mutacije prisutne su i u MF-u, ali i drugim klonskim trombocitozama (npr. RARS-T).

Kako se dokazuje CALR mutacija

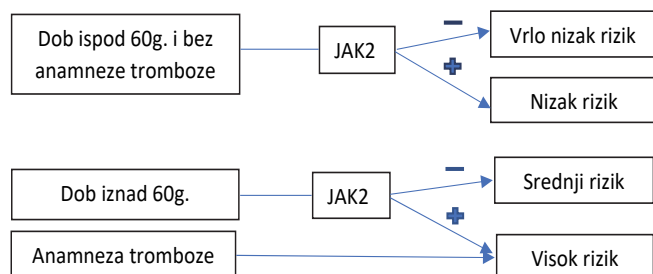
Iz uzorka periferne krvi s EDTA (ljubičasta epruveta) izolira se DNA. Potom se rade dvije metode za mutaciju CALR-a. Jedna je standardni PCR s analizom na agaroznom gelu prema opisanoj metodi Nangalia J i suradnika (5). Isti se uzorak DNA analizira i drugom PCR metodom – tzv. high resolution

melting PCR (HRM PCR). Rezultati se moraju podudarati da bismo potvrdili mutirani CALR-u u dotičnog pacijenta. U rijetkoj situaciji nepodudaranja rezultata dvjema analitičkim metodama potrebno je učiniti Sanger sekvencioniranje.

Kliničke značajke bolesnika s CALR-om

Dosadašnje studije pokazale su da su bolesnici JAK2-mutiranom ET-om u pravilu stariji imaju više vrijednosti hemoglobina i leukocita, niži broj trombocita i razinu eritropoetina (1). Također, skloniji su trombozi i transformaciji u policitemiju, ali bolje odgovaraju na hidroksiureu. S druge strane, CALR-mutirani bolesnici imaju viši broj trombocita, niži hemoglobin i leukocite nego bolesnici s JAK2 i MPL mutacijom (6,7). Zanimljivo, CALR mutacije su češće kod muškaraca, iako je prevalencija žena s ET dvostruko veća. Klinički je važno da su bolesnici s CALR mutacijom manje skloni trombozi. U tom smislu, retrospektivna studija Europske MPN grupe pokazala je kod bolesnika s niskorizičnim ET-om veću incidenciju krvarenja kod CALR pozitivnih bolesnika uz antiagregacijsku terapiju, a bez utjecaja na incidenciju tromboze (8). Shodno tome, razvijen je modificirani IPSET score (9) na osnovu kojeg se preporučuje izostavljanje antiagregacijske terapije kod niskorizičnih JAK2-negativnih bolesnika (slika 1). Međutim, to u ovom trenutku nije općeprihvaćena praksa, jer je razina dokaza još uvijek slaba.

Slika 1. Modificirani IPSET score (9)



Vlastiti rezultati

Molekularni laboratorij u KB Dubrava je prvi centar u Republici Hrvatskoj koji je počeo određivati CALR mutaciju. Usporedili smo 25 bolesnika s CALR mutacijom s 54 bolesnika s JAK2 mutacijom iz naše ustanove (10). Nije bilo razlike u dobi i spolu između dvije skupine. No, broj trombocita je bio nešto viši kod CALR-mutiranih bolesnika (752 vs. 707 x10⁹/L), bilo je potrebno ranije uključiti citoreduktivnu terapiju, broj leukocita je bio niži, a učestalost venskih tromboembolija je bila niža (4.2 vs. 8.0%). Međutim, zbog malog broja bolesnika, razlika ni u jednom parametru nije dosegla razinu statističke značajnosti. Iako je više od 80% bolesnika s CALR mutacijom na antiagregacijskoj (ili antikoagulantnoj terapiji), nije bilo slučajeva krvarenja.

Zaključak

Određivanjem CALR mutacije dokazujemo klonsku prirodu bolesti tj. potvrđujemo dijagnozu ET-a prema važećim WHO kriterijima. Stoga bi se dokaz mutacije (CALR ili MPL) trebao potražiti kod svih JAK2-negativnih bolesnika s trombocitozom. Mehanizam kojim CALR dovodi do proliferacije megakariocita ne uključuje JAK-STAT signalni put, nego trombopoetinski receptor (MPL) što dovodi donekle različite prezentacije bolesti u smislu izraženije trombocitoze, uz niže vrijednosti leukocita i hemoglobina u odnosu na bolesnike JAK2 mutacijom. Međutim, bez obzira o kojoj se mutaciji radi, ET je indolentna bolest s vrlo niskom stopom transformacije u MF i AML. Za sada vrsta mutacije nema terapijskih implikacija, iako bolesnici CALR mutacijom slabije reaguju na hidroksiureu. Ipak, klinički je važna činjenica da bolesnici s mutiranim CALR imaju manju sklonost trombozi, dok pod acetilsalicilnom kiselinom imaju veću sklonost krvarenju. Stoga se u novije vrijeme preporučuje izostavljanje acetilsalicilne kiseline kod JAK2-negativnih bolesnika koji nemaju drugih rizičnih faktora za trombozu. No, potrebna su dodatna istraživanja kako bi se to sa sigurnošću potvrdilo.

Literatura:

1. Chuzy S, Stein BL. Essential thrombocythemia: a review of the clinical features, diagnostic challenges, and treatment modalities in the era of molecular discovery. *Leuk Lymphoma*. 2017;58:2786-98.
2. Passamonti F, Rumi E, Pungolino E, et al. Life expectancy and prognostic factors for survival in patients with polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Med*. 2004;117:755-61.
3. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391-405.
4. Nangalia J, Green AR. Myeloproliferative neoplasms: from origins to outcomes. *Blood*. 2017;130:2475-83.
5. Nangalia J, Massie CE, Baxter EJ, et al. Somatic CALR mutations in myeloproliferative neoplasms with nonmutated JAK2. *N Engl J Med*. 2013;369:2391-405.
6. Rumi E, Pietra D, Ferretti V, et al. CALR mutation status defines subtypes of essential thrombocythemia with substantially different clinical course and outcomes. *Blood*. 2014;123:1544-51.
7. Rotunno G, Mannarelli C, Guglielmelli P, et al. Impact of calreticulin mutations on clinical and hematological phenotype and outcome in essential thrombocythemia. *Blood*. 2014;123:1552-5.
8. Alvarez-Larran A, Pereira A, Guglielmelli P, et al. Antiplatelet therapy versus observation in low-risk essential thrombocythemia with CALR mutation. *Haematologica*. 2016;101:926-931.
9. Barbui T, Vannucchi AM, Buxhofer-Ausch V, et al. Practice-relevant revision of IPSETthrombosis based on 1019 patients with WHO defined essential thrombocythemia. *Blood Cancer J*. 2015;5:e369.
10. Vrkljan A, Mitrović Z, Ivić M i sur. Esencijalna trombocitemija s JAK2 ili CALR mutacijom – ima li razlike? Prikaz vlastitih iskustava. *Liječ Vjesn* 2018;140 (Suppl2):43.

Klinička praksa primjene granulocitnih faktora rasta u Kliničkom bolničkom centru Osijek

dr. sc. Vlatka Periša, dr. med.^{1,2}, Jasminka Sinčić-Petričević, dr. med.¹

¹ Odjel za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Osijek,

² Katedra za patofiziologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku,

Uvod

Febrilna neutropenija (FN) je iatrogeno induciran sindrom koji nastaje kao jedna od komplikacija citotoksične terapije u bolesnika s onkološkim i hematološkim malignim bolestima (1). Citotoksični lijekovi izravno djeluju na koštanu srž, te dovode do supresije granulocitne loze na razini progenitorskih stanica koštane srži, oštećujući izravno njihovu DNA molekulu. To se konačno očituje padom broja neutrofila, te sklonošću nastanka infekcije i sepse (neutropenična sepsa) kod ovih bolesnika. Ovo stanje karakterizirano je povišenom tjelesnom temperaturom (oralna $> 38,3$ °C ili u dva mjerenja tijekom 1h > 38 °C), uz istovremeni izraziti pad broja neutrofila u perifernoj krvi ($< 0,5 \times 10^9/L$ ili $< 1 \times 10^9/L$ s očekivanim padom ispod $0,5 \times 10^9/L$ u roku 48h) (2-4). U febrilnoj neutropeniji povišena tjelesna temperatura udružena je s infekcijama u 50-70 % bolesnika, dok je bakterijemija prisutna u njih 20-30 % (5-7). Premda su već razvijeni mnogi postupci liječenja i primjenjuju se suvremene metode liječenja malignih hematoloških bolesti i solidnih tumora, sve je veći porast broja bolesnika u kojih se javlja neutropenija s posljedičnim nastankom infekcije. Bolesnici koji primaju agresivnu citotoksičnu terapiju i oni s komprimiranom funkcijom koštane srži imaju prolongiranu neutropeniju (dužu od jednog tjedna) i kod njih postoji velika vjerojatnost da će se razviti teže infekcije s komplikacijama. Rizik od nastanka infekcije u bolesnika može se pretpostaviti na temelju izračuna tzv. apsolutnog broja neutrofila u krvi (ANC – absolute neutrophil count) koji označava broj stanica na mikrolitar krvi (stanice/ μL): (stanice/ μL): • blaga neutropenija: $1000 \leq ANC < 1500$ (mali rizik za nastanak infekcije); • srednje teška neutropenija: $500 \leq ANC < 1000$ (umjeren rizik za nastanak infekcije); • teška neutropenija: $ANC < 500$ (velik rizik za nastanak infekcije) (8). To može utjecati na smanjenje doze kemoterapije, odgađanje primjene kemoterapije, povećanje hospitalizacija ili prolongiranje hospitalizacije uz izlaganje velikom broju antimikrobnih lijekova što povećava troškove liječenja, smanjuje kvalitetu života pacijenta te utječe na sam klinički ishod (1).

Nekoliko randomiziranih kontroliranih ispitivanja pokazalo je značajno smanjenje FN-a nakon primjene sustavne kemoterapije uz profilaktičko korištenje granulocitnih faktora rasta (G-CSF) u usporedbi s netretiranim kontrolama, a meta-analiza proaktivne upotrebe G-CSF-a kao primarne profilakse otkrila je značajno smanjenje rizika FN (RR = 0,54) i mortaliteta povezanog s infekcijom (RR = 0,55) sa značajnim povećanjem intenziteta doze kemoterapije (+ 8,4% u prosjeku) (9). Odsustvo profilakse G-CSF-a značajno je povezano s većom incidencijom FN-a i smanjenim relativnom intenzitetom doze u bolesnika s Ne Hodgkin limfomom (10,11). Klinička ispitivanja su utvrdila da se FN uglavnom javlja tijekom prvih ciklusa kemoterapije, čime se naglašava važnost primarne profilakse kod pacijenata s visokim rizikom za FN (12-15).

Profesionalna udruženja za karcinom (kao što su ASCO (*American Society of Clinical Oncology*), EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*), ESMO (*European society for medical oncology*) i NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*)) su izdale međunarodne smjernice koje se odnose na uporabu G-CSF-a (2,16-18).

Prema tim smjernicama, ukupni rizik pacijenta za FN sastoji se od dvije komponente: tipa same kemoterapije i čimbenika povezanih s pacijentima, kao što su dob, stanje pacijenta i komorbiditeti. Uzimajući u obzir te čimbenike, pacijenti se mogu podijeliti u jednu od tri skupine rizika za FN: niski rizik ($< 10\%$), srednji rizik (10-20%) i visoki rizik ($\geq 20\%$). Sve smjernice daju slične preporuke u vezi s primjenom G-CSF-a kao primarne profilakse kod bolesnika s ukupnim visokim rizikom za FN ($\geq 20\%$).

Primjena G-CSF-a je jedan put kojim se može prevenirati razvoj prve FN u pacijenta (primarna profilaksa) (1). Danas na tržištu osim standardnih G-CSF-a postoje i dugodjelujući G-CSF kao što je pegfilgrastim. Istraživanje Weycker i suradnika utvrdilo je razliku između primjene konvencionalnih G-CSF-a i dugodjelujućih G-CSF-a. Pacijenti koji su primali dugodjelujući G-CSF su imali niži rizik hospitalizacija vezanih uz neutropenične kom-

plikacije tijekom primjene kemoterapije (19). Veći broj meta analiza tvrdi da je primjena pegfilgrastima superiornija primjeni filgrastima u reduciranju incidencije FN-a (20-21).

Primarna profilaksa G-CSF-a reducira i prevenira kemoterapijom povezanu neutropeniju kod rizičnih skupina pacijenata i/ili gdje redukcija ili odgađanje kemoterapije utječe na kompromitiranje kliničkog ishoda.

Primarna profilaksa se primjenjuje kod:

- pacijenata koji primaju mijelotoksičnu kemoterapiju s kurativnom namjerom gdje je rizik razvoja FN $\geq 20\%$
- pacijenata koji primaju mijelotoksičnu kemoterapiju s kurativnom namjerom gdje je rizik razvoja FN-a 10-20% i imaju jedan ili više od niže navedenih rizičnih faktora (ovisno o različitim međunarodnim smjernicama)
 - dob > 65 godina
 - prošireni klinički stadij bolesti
 - loše opće stanje
 - loš nutritivni status
 - ozbiljne komorbiditete
 - aktivnu infekciju ili povećani rizik od infekcije
 - prethodno zračenje koštane srži
 - ranije liječenje kemoterapijom

Iako su međunarodne smjernice jasne o upotrebi profilakse G-CSF-a, podaci o upotrebi G-CSF-a za profilaksu FN-a u kliničkoj praksi izvan kontroliranih kliničkih istraživanja su rijetki.

Primarni cilj našeg istraživanja je bio utvrditi incidenciju FN u bolesnika s dijagnozom limfoproliferativne bolesti liječenih kemoterapijskim protokolima visokog i umjernog rizika, te utvrditi broj dana hospitalizacije zbog FN-a. Sekundarni ciljevi su usporediti našu kliničku praksu s dosadašnjim EOCRC smjernicama primjene G-CSF-a.

Pacijenti i metode

Ovo je retrospektivno istraživanje u koje su uključeni pacijenti s verificiranom dijagnozom limfoproliferativne bolesti koji su liječeni kemoterapijskim protokolima visokog (DA-R-EPOCH, CHOEP, DHAP+-R, R-BAC, High-dose Cytarabine plus High-dose Methotrexate) i srednjeg rizika (R-CHOP21, R-B, R-FC, ABVD) u razdoblju od 01. siječnja 2017. do 01. studenog 2017. godine u Kliničkom bolničkom centru Osijek.

Odluka o izboru LA G-CSF-a i konvencionalnog G-CSF-a u profilaksi donesena je po vodećem liječniku i dostupnosti lijeka ovisno o trenutnim financijama u zdravstvenoj ustanovi. Pacijenti koji

nisu primili primarnu profilaksu G-CSF-a su primili sekundarnu profilaksu ako su razvili FN ili ako je odgoda primjene kemoterapijskog protokola zbog neutropenije bila veća od jednog tjedna. U našoj kohorti vrsta G-CSF-a je bila filgrastim (dnevne injekcije, medijan 4 dana, raspon 3-7 dana), pegfilgrastim ili lipegfilgrastim - 24 h nakon kemoterapijskog protokola.

Iz medicinske dokumentacije preuzeti su demografski podaci, podaci o tipu limfoma, vrsti kemoterapije, primarnoj ili sekundarnoj profilaksi G-CSF-a, broj redukcije doze kemoterapije, podaci o odgodi kemoterapije, podaci o broju prekida liječenja te incidencija FN-a.

FN definirana je kao apsolutni broj neutrofila ispod $0,5 \times 10^9/L$, zajedno s vrućicom. Vrućica je definirana kao temperatura koja prelazi $38,3^\circ C$ ili trajna temperatura koja prelazi $38^\circ C$ tijekom više od 1 sata. Bilo koja epizoda FN-a koja se dogodila najmanje 24 sata nakon prve doze G-CSF-a opisana je kao "FN unatoč profilaksi G-CSF-a". Doza kemoterapije primijenjena s odgodom definirana je kao kašnjenje u planiranoj kemoterapiji od 1 tjedna ili više, a kemoterapija smanjenje doze je definirano kao 15% ili više smanjenje planirane doze.

Statistička analiza

Podaci su statistički obrađeni računalnim programom IBM SPSS (verzija 22.0, Armonk, NY, USA). Rezultati su prikazani opisno, grafički i tablično. Podaci su inicijalno opisani deskriptivno (frekvencije i postotci za kategorične podatke, medijan i raspon za dob). Razlike u kategorijskim varijablama ispitane su χ^2 testom ili Fisherovim testom. Razina statističke značajnosti zaključivanja je $P < 0,05$.

REZULTATI

Pacijenti

U istraživanje je uključeno 48 bolesnika s dijagnozom limfoproliferativne bolesti koji su primili kemoterapijski protokol visokog ili umjernog rizika. Medijan dobi bolesnika je 64 godine (18-82 godine) s većim udjelom muškaraca (60 %). U Tablici 1. prikazana su obilježja bolesnika.

Tablica 1. Demografska i klinička obilježja bolesnika uključenih u istraživanje (N = 48)

Obilježje	Vrijednost
Dob (godine) (medijan, raspon)	64 (18-82)
Spol (m/ž), n (%)	29 (60) / 19 (40)
Dob (≤ 65 godina / > 65 godina)	28 (58) / 20 (42)
PS po ECOG* (< 2 / ≥ 2), n (%)	42 (88)/6 (12)

Tip limfoma

Difuzni B velikostanični limfom, n (%)	20 (42)
B SLL/B CLL, n (%)	6 (13)
Folikularni limfom, n (%)	8 (17)
Limfom plaštane zone, n (%)	5 (10)
Limfom marginale zone, n (%)	1 (2)
Hodgkinov limfom, n (%)	5 (10)
T- angioimunoblastični limfom, n (%)	1 (2)
Anaplastični velikostanični limfom, n (%)	1 (2)
Nespecificiran T stanični Ne Hodgkinov limfom, NOS, n (%)	1 (2)

Linija liječenja

Prva linija, n (%)	37 (77)
Druga linija, n (%)	7 (15)
Treća i više linije, n (%)	4 (8)

Protokoli visokog rizika, n=17

DA-R-EPOCH, n (%)	7 (41)
CHOEP, n (%)	3 (18)
DHAP+-R, n (%)	4 (23)
R-BAC, n (%)	2 (12)
HD MTX+HD cytarabine, n (%)	1 (6)

Protokoli srednjeg rizika, n=31

R-CHOP, n (%)	14 (45)
R-FC, n (%)	1 (3)
ABVD, n (%)	3 (10)
B+-R, n (%)	13 (42)

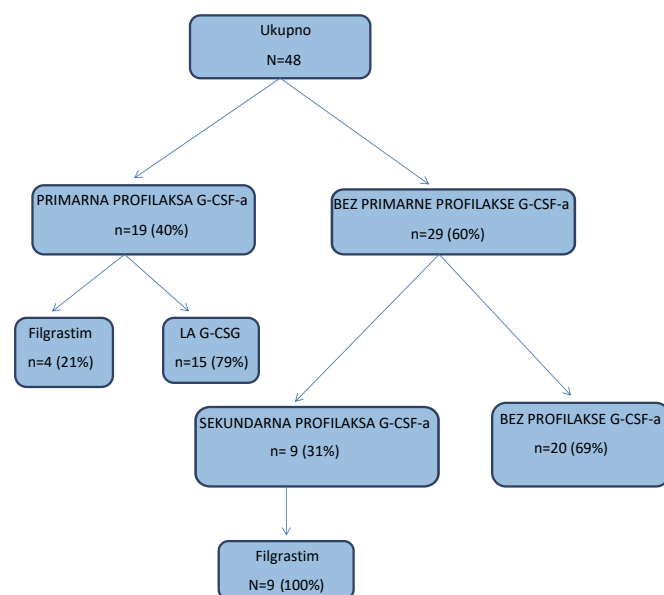
*PS ECOG - opće stanje bolesnika

U našoj kohorti najveći broj uključenih pacijenata su pacijenti s dijagnozom difuznog B-velikostaničnog limfoma, 20 pacijenata (42%). Ostala distribucija po tipu limfoma prikazana u Tablici 1. Najveći broj pacijenata je bio liječen kemoterapijom u prvoj liniji, 37 pacijenata (77%). Veći broj pacijenata je liječen kemoterapijskim protokolima umjerenog rizika, 31 pacijent (65%).

Utjecaj profilakse G-CSF-a na FN

Tijekom primjene kemoterapije 28 pacijenata (58%) je primilo G-CSF; 19 (40%) su primili G-CSF kao primarnu profilaksu, a 9 (18%) kao sekundarnu profilaksu (Slika 1.). U 15 pacijenata (54%) je primijenjen LA G-CSF, a 13 pacijenata (46%) je primilo konvencionalni filgrastim. U pacijenta koji su liječeni protokolima visokog rizika svih 17 pacijenata (100%) je primilo primarnu profilaksu; 15 pacijenata (88%) primilo LA G-CSF, a 2 pacijenta (12%) konvencionalni filgrastim. Kod pacijenata koji su liječeni protokolima srednjeg rizika, 2 pacijenata (6%) su primila primarnu profilaksu (konvencional-

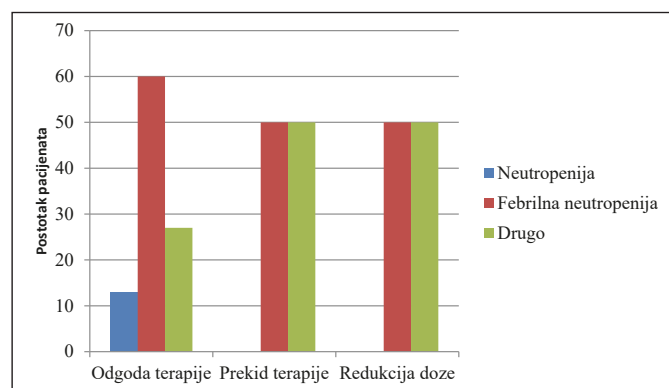
nim filgrastimom), a 9 (29%) sekundarnu profilaksu konvencionalnim filgrastimom. FN se registrirala u 18 pacijenata (37%), dok se FN nakon prvog ciklusa kemoterapije registrirala u 7 (39%) pacijenata. Pacijenti koji su primali primarnu profilaksu G-CSF-a su imali manju ukupnu incidenciju FN-a, no ne statistički signifikatno značajno manju ($n=5$, 26% vs $n=13$, 45 %, $P = 0.235$). U 13 pacijenata koji nisu primili primarnu profilaksu G-CSF-a, a razvili FN, njih 3 (23%) su razvili FN nakon 1. ciklusa primjene kemoterapije. S druge strane, od 5 pacijenata koji su primili primarnu profilaksu G-CSF-a, a razvili FN, njih 4 (80%) su imali FN nakon 1. ciklusa primjene kemoterapije. U pacijenata koji su liječeni protokolima visokog rizika i primarnom profilaksom G-CSF, njih 5 (29%) je razvilo FN, a 4 (80%) nakon prvog ciklusa. Pacijenti koji se liječeni protokolima srednjeg rizika, a nisu primili primarnu profilaksu G-CSF-a, njih 13 (45%) je imalo FN, a 3 (23%) nakon prvog ciklusa primjene kemoterapije. Sedamnaest (33%) pacijenata je hospitalizirano zbog FN-a (medijan 10 dana (3-26 dana)), a 7 (44%) hospitalizirano nakon 1. ciklusa kemoterapije (8 dana (2-26 dana)). Pet (26%) pacijenata koji su primili primarnu profilaksu G-CSF su hospitalizirani zbog FN (9 dana (5-26 dana)), a 4 pacijenta (80%) nakon primjene prvog ciklusa kemoterapije (8 dana (5-26 dana)). Dvanaest (41%) pacijenata koji nisu primili primarnu profilaksu G-CSF-a su hospitalizirani zbog FN-a (10 dana (3-18 dana)), a 3 (27%) nakon primjene prvog ciklusa kemoterapije (8 dana (2-15 dana)).



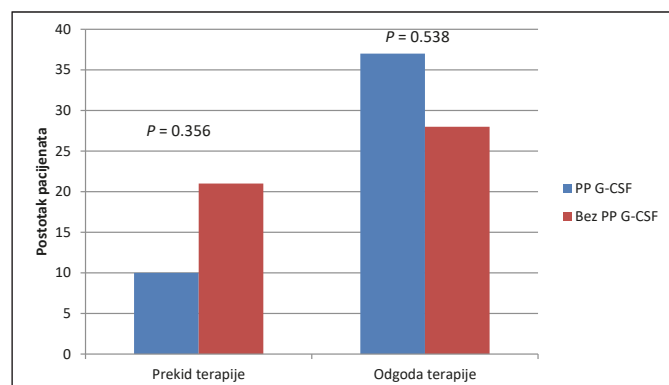
Slika 1. Profilaksa granulocitnim faktorima rasta (G-CSF) u kliničkoj praksi Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Utjecaj G-CSF profilakse na primjenu kemoterapije i relativni intenzitet doze

Medijan primjene kemoterapije je 6 ciklusa (1-8 ciklusa). Kemoterapija je primijenjena s odgodom u 15 (31 %) pacijenata, doza je reducirana u 2 (4 %) pacijenata, a primjena kemoterapije je prekinuta u 8 (17 %) pacijenata. Uzrok primjene kemoterapije s odgodom je bio uzrokovan neutropenijom, FN-om i drugim toksičnim učincima kemoterapije (Slika 2.). Prekid kemoterapije je uzrokovan FN-om i drugim toksičnim učincima kemoterapije (Slika 2.). Pacijenti koji su primili primarnu profilaksu G-CSF-a su imali tendenciju rjeđem prekidu primjene kemoterapije nego oni koji nisu primili primarnu profilaksu G-CSF-a (10 % vs 21%), no razlike nisu statistički signifikantne (Slika 3.). Doze kemoterapije primljene s odgodom nisu pod statistički signifikantnim utjecajem primjene G-CSF-a u našoj skupini bolesnika (Slika 3.).



Slika 2. Uzroci promjena u planiranoj primjeni kemoterapije.



Slika 3. Modifikacija planirane primjene kemoterapije ovisno o primarnoj profilaksi granulocitnim faktorima rasta (PP G-CSF).

Zaključak

Rezultati ovog istraživanja jednog kliničkog bolničkog centra je u velikom dijelu u skladu s rezultatima drugih istraživanja. Primarna profilaksa s G-CSF-om reducira incidenciju FN-a, prekid ke-

moterapije zbog FN-a i smanjuje broj dana hospitalizacije. Kod pacijenata liječenih s kemoterapijskim protokolima umjerenog rizika postoji potreba za pridržavanjem međunarodnih smjernica kako bi incidencija FN-a bila manja. Ograničenja našeg istraživanja su retrospektivnost, mali broj uključenih pacijenata i različita vrsta kemoterapijskog protokola. Neovisno o prisutnim ograničenjima možemo poduprijeti ideju primarne profilakse s G-CSF-om u pacijenata s limfoproliferativnim bolestima. Takva profilaksa smanjuje učestalost FN-a u tih pacijentima i omogućava im u potpunosti korištenje kemoterapije održavanjem intenziteta doze. Kod primjene LA-G-CSF-a s obzirom na jednu primjenu između ciklusa postiže se zadovoljstvo pacijenta i bolja suradnja. Primjena LA-G-CSF-a dobro se tolerira i može povećati mogućnost primjene kemoterapije na vrijeme. Sve to čini LA-G-CSF dobrim izborom, i što se tiče pitanja kvalitete života i isplativosti primjene.

Literatura:

1. Crawford J, Allen J, Armitage J, i drugi. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Myeloid Growth Factors. Version 1.2012.
2. Crawford J, Becker PS, Armitage J, i drugi. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Myeloid Growth Factors. Version 1.2017.
3. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, i drugi. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis 2011; 52:e56.
4. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14/QuickReference_5x7.pdf (Accessed on February 16, 2012).
5. Carratalà J, Rosón B, Fernández-Sevilla A, i drugi. Bacteremic pneumonia in neutropenic patients with cancer: causes, empirical antibiotic therapy, and outcome. Arch Intern Med. 1998;158:868-872.
6. Schiel X, Hebart H, Kern WV, i drugi. Sepsis in neutropenia: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Ann Hematol. 2003;82(suppl 2):S158-S166.
7. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, i drugi. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011;52:e56-e93.
8. Dale DC, Cottle TE, Fier CJ, i drugi. Severe chronic neutropenia: treatment and follow-up of patients in the Severe Chronic Neutropenia International Registry. Am J Hematol. 2003; 72(2):82-93.
9. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. J Clin Oncol. 2007;25:3158-3167. doi: 10.1200/JCO.2006.08.8823.

10. Lyman GH, Morrison VA, Dale DC, Crawford J, Delgado DJ, Fridman M. OPPS Working Group; ANC Study Group. Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(12):2069–76. doi: 10.1080/1042819031000119262.
11. Lyman GH, Dale DC, Friedberg J, Crawford J, Fisher RI. Incidence and predictors of low chemotherapy dose-intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a nationwide study. *J Clin Oncol*. 2004;22(21):4302–11. doi: 10.1200/JCO.2004.03.213.
12. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, i drugi. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol*. 2005;23:1178–1184. doi: 10.1200/JCO.2005.09.102.
13. Crawford J, Wolff D, Culakova E, Poniewierski MS, Selby C, Dale D. Lyman GH for the ANC Study Group. First cycle risk of severe and febrile neutropenia in cancer patients receiving systemic chemotherapy: results from a prospective nationwide study. *J Support Oncol*. 2005;3:52–53.
14. Martín M, Lluch A, Seguí MA, i drugi. Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen. *Ann Oncol*. 2006;17:1205–1212. doi: 10.1093/annonc/mdl135.
15. Chang J. Chemotherapy dose reduction and delay in clinical practice: evaluating the risk to patient outcome in adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Eur J Cancer*. 2000;36(Suppl 1):s11–s14. doi: 10.1016/S0959-8049(99)00259-2.
16. Flowers CR1, Seidenfeld J, Bow EJ, i drugi. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 20;31(6):794-810. doi: 10.1200/JCO.2012.45.8661. Epub 2013 Jan 14.
17. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, i drugi; ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27(suppl 5):v111-v118.
18. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, i drugi; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) G-CSF Guidelines Working Party. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011 Jan;47(1):8-32. doi: 10.1016/j.ejca.2010.10.013. Epub 2010 Nov 20.
19. Weycker D, Malin J, Barron R, i drugi. Comparative effectiveness of filgrastim, pegfilgrastim, and sargramostim as prophylaxis against hospitalization for neutropenic complications in patients with cancer receiving chemotherapy. *Am J Clin Oncol*. 2012;35(3):267-274.
20. Pinto L, Liu Z, Doan Q, i drugi. Comparison of pegfilgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(9):2283-95.
21. Cooper KL, Madan J, Whyte S, i drugi. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2011;11:404.

Zagreb - središte kronične bolesti presatka protiv primatelja početkom studenoga 2018.

Dražen Pulanić^{1,2,3}, Lana Desnica¹, Zinaida Perić^{1,2}, Antonela Samardžić², Magdalena Grce⁴, Radovan Vrhovac^{1,2}, Steven Živko Pavletić⁵

¹ Zavod za hematologiju, Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Zagreb

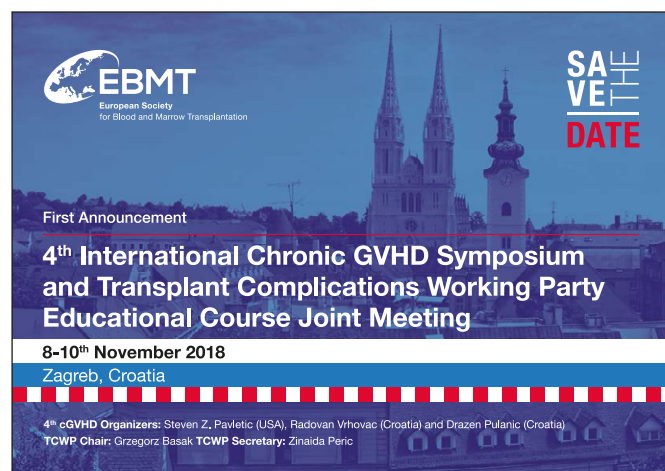
² Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

³ Medicinski fakultet Sveučilište J.J. Strossmayer u Osijeku, Osijek

⁴ Institut Ruđer Bošković, Zagreb

⁵ National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, SAD

Dok čitate ovaj tekst, već se održao novi, četvrti Međunarodni simpozij o kroničnoj bolesti presatka protiv primatelja (kroničnom GVHD-u) u Zagrebu početkom studenoga 2018., ovaj put kao zajednički sastanak s Radnom skupinom za komplikacije transplantacije EBMT-a (4th International Chronic GVHD Symposium and EBMT Transplant Complications Working Party Educational Course Joint Meeting) (Slika 1.). Interes hematologa i srodnih stručnjaka za dolazak na sastanak iz brojnih europskih država bio je iznad svih očekivanja, a program prepun vrhunskih stručnjaka iz transplantacije u hematologiji iz Europe i SAD-a.



Slika 1. 4th International Chronic GVHD Symposium and EBMT Transplant Complications Working Party Educational Course Joint Meeting.

Neposredno prije tog sastanka je na Institutu Ruđer Bošković u Zagrebu 7.-8.11.2018. održan i drugi važni sastanak o kroničnom GVHD-u: sastanak multinacionalnog europskog projekta o kroničnom GVHD-u Europske kooperacije u znanosti i tehnologiji (COST – European Cooperation in Science and Technology) – Integrirana europska mreža o kroničnom GVHD-u (Integrated European Network on Chronic Graft Versus Host Disease (cGVHD), COST Action CA 17138).

Riječ je o projektu koji je recentno započeo a čija je svrha međunarodna suradnja i razmjena znanja i stručnjaka iz područja kroničnog GVHD-a. Voditeljica projekta je prof. dr. Anne Dickinson iz Velike Britanije, njezina zamjenica prof. dr. Hildegard Greinix iz Austrije, a u projektu sudjeluje niz europskih država. Predstavnici Hrvatske kao članovi Upravnog odbora (engl. Management Committee members) tog COST Action projekta o cGVHD-u su dr. sc. Magdalena Grce i doc. dr. Dražen Pulanić, ujedno i voditelji dvije radne skupine COST Action projekta - Radne skupine o molekularnim i staničnim biomarkerima cGVHD-a (dr. sc. Grce) i Radne skupine za dijagnostičke kriterije i odgovor na terapiju cGVHD-a (doc. dr. Pulanić).

Stoga doista nije pretjerano reći da je početkom studenoga 2018. Zagreb bio europsko pa i svjetsko središte kroničnog GVHD-a okupivši najjavnije stručnjake iz tog područja.

Navedeno priznanje Zagrebu i hrvatskoj medicini posljedica je već pet godina postojanja i aktivnog djelovanja Multidisciplinarnog tima za liječenje cGVHD-a i dugotrajnih komplikacija nakon transplantacije krvotvornih matičnih stanica KBC-a Zagreb, potpomognutim znanstvenim projektima kao što je i aktualni projekt Hrvatske zaklade za znanost „Novi biomarkeri kronične bolesti presatka protiv primatelja“ koji se uspješno provodi od 2017. godine.



Kalendar predstojećih hematoloških skupova

Priredila: dr.sc. Vlatka Periša, dr. med.

- **Jesenjski sastanak KROHEMA** od 15.11 do 17.11 2018. u Termama Tuhelj (Hrvatska)
- **60th ASH Annual Meeting & Exposition** od 01.12 do 04.12.2018. u San Diego (SAD)
- **Musculoskeletal Ultrasound in Hemophilia Training Course**
od 05.12 do 07.12.2018., od 30.01 do 01.02.2019. i od 24.04 do 26.04.2019. u San Diegu (SAD)
- **15th World Hematology & Immunology Congress 2018**
od 05.12 do 06.12.2018. u Lisabonu (Portugal)
- **16th Annual Mayo Clinic Hematology Review 2019** 16.01.2019. Minneapolis (SAD)
- **13th World Congress on Haematology and Oncology 2019** od 30.01 do 31.01.2019. u Narita (Japan)
- **EHA-SLCH Hematology Tutorial on Myeloid malignancies and MDS**
od 08.02 do 09.02.2019. u Colombo (Sri Lanka)
- **EHA-SWG Scientific Meeting on Immunotherapy: The advent of CAR T cell therapy for hematologic malignancies** od 14.02 do 16.02.2019. u Amsterdamu (Nizozemska)
- **Clinical Multidisciplinary Hematology & Oncology: The 16th Annual Review 2019**
od 15.02 do 17.02.2019. u Scottsdale (SAD)
- **3rd Scientific Workshop on Haematological Tumour Microenvironment and its Therapeutic Targeting** od 24.02 do 26.02.2019. u Londonu (Velika Britanija)
- **23rd Annual International Congress on Hematologic Malignancies 2019**
od 28.02 do 03.03.2019. u Miamiju (SAD)
- **How to Diagnose and Treat CML/MPN** od 08.03 do 10.03.2019. u Saggart (Irska)
- **EHA-AORK Hematology Tutorial on Lymphoma and Multiple Myeloma**
od 14.03 do 16.03.2019. u Almaty (Kazahstan)
- **International Conference on Erythropoiesis Control and Ineffective Erythropoiesis: from bench to bedside** od 15.03 do 17.03.2019. u Budimpešti (Mađarska)
- **HemOnc Today New York Presents - What oncologists need to know: A practical look at advances, challenges and trends** od 21.03 do 23.03.2019. u New Yorku (SAD)
- **EMBT 2019** od 24.03 do 27.03.2019. u Frankfurtu (Njemačka)
- **2nd World Conference on Medical Oncology & Haematology 2019**
od 27.03 do 28.03.2019. u Hong Kongu (Hong Kong)
- **EHA Pediatric Course 2019** od 03.04 do 06.04.2019. u Sorrento (Italija)
- **2nd Hematologists Global Summit 2019** od 04.04. do 05.04.2019. u Auckland (Novi Zeland)
- **2nd How to Diagnose and Treat Multiple Myeloma** od 05.04 do 07.04.2019. u Berlinu (Njemačka)
- **Great Debates and Updates in Hematologic Malignancies 2019**
od 05.04 do 06.04.2019. u New Yorku (SAD)
- **EHA-RHS-ROHS Hematology Tutorial on Real world challenges and opportunities in diagnostics and management of onco-hematological patients today** od 12.04 do 13.04.2019. u Moskvi (Rusija)

- **International Conference on Acute Lymphoblastic Leukaemia**
od 17.05. do 19.05.2019. u Berlinu (Njemačka)
- **IPFA/PEI 26th International Workshop on “Surveillance and Screening of Blood-borne Pathogens”** od 22.05 do 23.05.2019. u Krakovu (Poljska)
- **Clinical and Laboratory Haemostasis 2019** od 05.06 do 06.06.2019. u Sheffieldu (UK)
- **Joint Meeting on Vascular Biology, Inflammation and Thrombosis**
od 06.06 do 07.06.2019. u Beču (Austrija)
- **24th Congress of EHA** od 13.06 do 16.06.2019. u Amsterdamu (Nizozemska)
- **The 15th International Conference on Malignant Lymphoma (ICML)**
od 18.06 do 22.06.2019. u Luganu (Švicarska)
- **26th International Congress on Thrombosis (ICT)** od 19.06 do 22.06.2019. u Ateni (Grčka)
- **International Society on Thrombosis and Haemostasis Congress**
od 06.07 do 10.07.2019. u Melbourneu (Australija)
- **Proljetni sastanak KROHEM-a 5 mjesec 2019.**

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

